

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

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 C

*Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder
refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr
Linien einer systemischen Therapie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	9
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	17
4.2 Methodik	37
4.2.1 Fragestellung	37
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	39
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	44
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	45
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
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	48
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	53
4.2.5.2.3 Berichtszeiträume	66
4.2.5.2.4 Relevante Kohorten und Analysepopulationen	67
4.2.5.2.5 Methodik der Auswertung	68
4.2.5.3 Meta-Analysen	70
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	72
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	76
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	78
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	78
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	80
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	82
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	82
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	84

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	86
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	87
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	87
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	92
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	94
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	94
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	94
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	94
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	95
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	95
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	95
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	98
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	98
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	98
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	98
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	99
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	100
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	100
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	101
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	101
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	102
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	103
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	106
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	107
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	110
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	110
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	137
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.1.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.2.1	Ansprechen – weitere Untersuchungen	143
4.3.2.3.3.2.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.2.3	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen...	166
4.3.2.3.3.2.4	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen	176
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	179

4.3.2.3.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) – weitere Untersuchungen	187
4.3.2.3.3.4	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	190
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	210
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	214
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	232
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	233
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	233
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	233
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	233
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	233
4.6	Referenzliste	235
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		242
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		245
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		247
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		249
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		254
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		300
Anhang 4-G : Weitere Analysen		316

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf der Studie CA082-092	21
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Liso-Cel.....	40
Tabelle 4-3: Relevante klinische Faktoren für die Durchführung der MAIC für die Wirksamkeit- und Verträglichkeit Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab.....	51
Tabelle 4-4: Relevante klinische Faktoren für die Durchführung der MAIC für die Wirksamkeit- und Verträglichkeit Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	52
Tabelle 4-5: Relevante klinische Faktoren für die Durchführung der MAIC für die Wirksamkeit- und Verträglichkeit Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel ...	52
Tabelle 4-6: Übersicht der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte für die Hauptanalysen in den Studien TRANSCEND FL und CA082-092	53
Tabelle 4-7: Zensierungsregeln der EMA	57
Tabelle 4-8: Analysepopulationen zur Auswertung des Endpunktes Ansprechen in der Studie CA082-092.....	58
Tabelle 4-9: Analysepopulationen der Studie CA082-092	68
Tabelle 4-10: Dargestellte Sensitivitätsanalysen für die Studie CA082-092.....	73
Tabelle 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	90
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-24: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	93
Tabelle 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	93
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	95
Tabelle 4-27: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	96
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	96
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	97
Tabelle 4-30: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	97
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	99
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	100
Tabelle 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	100
Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	100
Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	103
Tabelle 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-39: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie TRANSCEND FL mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	123
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	124
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	125
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	128
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-49: Herangezogene Datenschnitte für die Studie CA082-092	137
Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	139
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)	141
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen – weitere Untersuchungen ..	143
Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)	145
Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen (Patient:innen mit mindestens PR gemäß IRC) aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)	146
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen (Patient:innen mit CR gemäß IRC) aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)	147
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie aus der Studie TRANSCEND FL – Liso-Cel behandelte Efficacy Population (Datenschnitt 10.01.2024)	150
Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab	152
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	153
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	154

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab	156
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	157
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	158
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)	161
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab	163
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	164
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	165
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen.....	166
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND FL – PRO-Analysepopulation	167
Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND FL – PRO-Analysepopulation.....	177
Tabelle 4-74: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen	179
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) – weitere Untersuchungen	187
Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für den FACT-LymS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND FL – PRO-Analysepopulation.....	188
Tabelle 4-77: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	190
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UE-Gesamtraten aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)	193
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige UE (die bei mindestens 10 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)	194
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige SUE (die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)	197

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024).....	198
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)	199
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab	202
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	203
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	206
Tabelle 4-86: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf der Studie CA082-092	217
Tabelle 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	233
Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	255
Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSCEND FL	257
Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA082-092	282
Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSCEND FL	301

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Abbildung 3: Studienschema der Studie TRANSCEND FL	132
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens aus der Studie TRANSCEND FL: ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)	142
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für die DOR (Patient:innen mit mindestens PR gemäß IRC) für die Studie TRANSCEND FL: ITT-Population der 3L+ FL-Kohorte (Datenschnitt 10.01.2024).....	149
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die DOR (Patient:innen mit CR gemäß IRC) für die Studie TRANSCEND FL: ITT-Population der 3L+ FL-Kohorte (Datenschnitt 10.01.2024).....	150
Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das PFS für die Studie TRANSCEND FL: ITT-Population der 3L+ FL-Kohorte (Datenschnitt 10.01.2024)	162
Abbildung 8: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	168
Abbildung 9: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schmerz für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	169
Abbildung 10: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	170
Abbildung 11: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	171
Abbildung 12: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	172
Abbildung 13: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	173
Abbildung 14: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Obstipation für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	174
Abbildung 15: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	175

Abbildung 16: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline der EQ-5D VAS für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)	178
Abbildung 17: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	181
Abbildung 18: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	182
Abbildung 19: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	183
Abbildung 20: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	184
Abbildung 21: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	185
Abbildung 22: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024).....	186
Abbildung 23: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber der Baseline des FACT-LymS für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)	189
Abbildung 24: Flow Chart der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024).....	281
Abbildung 25: Flow Chart der Studie CA082-092 – TRANSCEND FL gegenüber GO29781	298
Abbildung 26: Flow Chart der Studie CA082-092 – TRANSCEND FL gegenüber ZUMA-5.....	298
Abbildung 27: Flow Chart der Studie CA082-092 – TRANSCEND FL gegenüber ELARA.....	299

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3L+	Mindestens zwei vorherige Therapielinien
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol-Myers Squibb
BOR	Bestes Ansprechen (Best Overall Response)
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
cFL	Klassisches follikuläres Lymphom (Classical Follicular Lymphoma)
CI	Konfidenzintervall (Confidence Interval)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
CRP	C-reaktives Protein
CRR	Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)

Abkürzung	Bedeutung
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30
EOS	Studienende (End of Study)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ESS	Effective Sample Size
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy - General
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale
FDA	Food and Drug Administration
FL	Follikuläres Lymphom
FLIPI	Follicular Lymphoma International Prognostic Index
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GELF	Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
i.v.	Intravenös
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Ig	Immunglobulin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITC	Indirect Treatment Comparison
ITT	Intention-to-Treat
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
LDH	Laktatdehydrogenase

Abkürzung	Bedeutung
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
LTFU	Langzeit-Nachbeobachtung (Long-Term Follow-up)
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mGELF	Modifizierte GELF
MID	Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
Min	Minimum
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MMSE	Minimal Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
MZL	Marginalzonenlymphom
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis/Anteil der Patient:innen
N	Anzahl der Patient:innen
N.A.	Nicht verfügbar (Not Available)
NCI	National Cancer Institute
NCT	Number of Clinical Trials
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NR	Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p.o.	Peroral
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)

Abkürzung	Bedeutung
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PID	Patientenindividuelle Daten
POD24	Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term nach MedDRA
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Rate Ratio
RWE	Real World Evidence
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
scFv	Single Chain Variable Fragment
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SoC	Standard of Care
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie (Time-to-Next-Treatment)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Obergrenze des Normwertes (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2025).

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat als zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, festgelegt (G-BA 2024b). Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) stimmt grundsätzlich der vom G-BA benannten zVT insofern zu, als dass die Wahl der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) patientenindividuell unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes erfolgt. Jedoch haben dynamische Entwicklungen im Bereich neu zugelassener Wirkstoffe den Therapiealgorithmus im vorliegenden AWG maßgeblich verändert. Nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Behandlungsrealität stellen die T-Zell-basierten Immuntherapien (Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper) im vorliegenden AWG von Liso-Cel die neue Standardtherapie dar und sollen laut klinischen Fachexpert:innen als zVT für eine T-Zell-basierte Immuntherapie wie Liso-Cel erachtet werden (G-BA 2023a). Entsprechend sieht BMS als zVT für Liso-Cel eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel (für Patient:innen mit mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Datenquellen

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Liso-Cel wird neben der einarmigen, nicht-vergleichenden Zulassungsstudie TRANSCEND FL (JCAR017-FOL-001) die ebenfalls für die Zulassung supportiv eingereichte nicht-interventionelle Studie CA082-092 herangezogen, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) sowie Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis von indirekten Vergleichen ohne Brückenkompator (Indirect Treatment Comparison, ITC) verglichen wurde.

TRANSCEND FL

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, Multi-Kohorten Phase II-Studie. Das Ziel der Studie war die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das pharmakokinetische Profil und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL bzw. Marginalzonenlymphom (MZL) zu bewerten. Die Studie umfasst Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL der Grade 1, 2 oder 3A mit einer vorherigen systemischen Therapielinie (Kohorte 3), zwei vorherigen systemischen Therapielinien (Kohorte 2) oder mindestens drei vorherigen systemischen Therapielinien (Kohorte 1) sowie eine Extensionskohorte (Kohorte 3-Extension) mit Patient:innen mit einer vorherigen systemischen Therapielinie, die eine Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months, POD24) aufweisen oder mindestens eines der modifizierten Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF)-Kriterien erfüllen. Zudem umfasst die Studie Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MZL mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien (Kohorte 4). Die relevante Patientenpopulation für die Nutzenbewertung sind dem AWG entsprechend, Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (Kohorte 1 und 2). Die Studienpopulation umfasst neben Patient:innen mit einem typisch indolent verlaufendem FL auch einen hohen Anteil an Patient:innen mit Hochrisikofaktoren wie beispielsweise einer Doppel-Refraktärität, einer POD24 oder einem hohen Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).

CA082-092

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in welcher die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND FL mit Mosunetuzumab aus der Studie GO29781, Tisagenlecleucel aus der Studie ELARA sowie Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie ZUMA-5 mittels ITC untersucht wurde. Da es sich bei den zugrundeliegenden Einzelstudien jeweils um einarmige, offene Phase II-Studien handelt, war ein adjustierter ITC nach Bucher nicht möglich. Es wurden daher ITC ohne Brückenkompator mittels Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC)-Methode durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.5). Hierzu erfolgte zunächst eine Überprüfung der Durchführbarkeit hinsichtlich einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studien gegenüber der Studie TRANSCEND FL in Bezug auf Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Baseline-Charakteristika sowie Endpunkte. Zudem wurden vorab von klinischen Expert:innen relevante klinische Faktoren im AWG identifiziert. Durch das anschließende „Matching“ und die Anwendung geeigneter Adjustierungsmethoden der patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND FL für den jeweiligen ITC konnte eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen sichergestellt werden, wobei mögliche verzerrende Effekte adäquat berücksichtigt wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Auswahl relevanter Studien zur Beantwortung der Fragestellung wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevante Endpunkte, Studiendesign, Studiendauer, Sprache, Publikationstyp und

Studienstatus definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien zu Liso-Cel erfolgte auf Studien- und Endpunktebene. Eine Beurteilung der Verzerrungsaspekte erfolgte gemäß den Vorgaben aus den Bewertungsbögen der Dossiervorlage in Anhang 4-F.

Die Grundlage für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Liso-Cel bilden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit aus den eingeschlossenen Studien TRANSCEND FL und CA082-092.

Eine detaillierte Beschreibung der eingeschlossenen Studien TRANSCEND FL und CA082-092 erfolgte anhand der Vorgaben des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements bzw. des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements und findet sich in Anhang 4-E. Die primären Informationsquellen waren, wenn verfügbar, das Studienprotokoll sowie der statistische Analyseplan (Statistical Analysis Plan, SAP) und der Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der jeweiligen Studie.

In der Studie CA082-092 waren die verwendeten Methoden für die ITC im Studienprotokoll präspezifiziert. Es wurden angemessene statistische Modelle und Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um eine valide Bewertung der Ergebnisse zu gewährleisten. Die ITC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) bzw. Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) folgen in ihrer Methodik dabei den im europäischen Zulassungsprozess präsentierten ITC zu diesen Wirkstoffen. Eine Ausnahme stellt die Schätzung des Behandlungseffekts der binären Endpunkte dar, welche anstelle in Form des Odds Ratio (OR) anhand eines logistischen Regressionsmodells als Rate Ratio (RR) anhand eines log-binominalen Modells berechnet wurde (siehe Abschnitt 4.2.5.2.5).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, bewertet. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird anhand der Studie TRANSCEND FL sowie gegenüber der zVT Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel (Studie CA082-092) dargestellt.

Die einarmige Studie TRANSCEND FL ist der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Die Ergebnisse wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens rein deskriptiv betrachtet und dienen als relevante Evidenz zu Liso-Cel für das vorliegende AWG.

Die Ergebnisse der ITC aus der Studie CA082-092 zeigen sich robust und über alle durchgeführten Analysen hinweg konsistent. Durch die für den jeweiligen ITC adäquate analytische Angleichung der Patientenpopulation aus der Studie TRANSCEND FL kann auf Basis der ITC eine zuverlässige Aussage über den medizinischen Zusatznutzen von Liso-Cel erfolgen, trotz der per se erhöhten Unsicherheit und Limitationen von ITC. Die für die Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie CA082-092 stellt somit die bestverfügbare Evidenz gegenüber der zVT dar und erlaubt über alle Vergleiche hinweg zuverlässige Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zur zVT.

Zur Einordnung der klinischen Relevanz von Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen, die der G-BA teilweise ebenfalls als Teil der zVT betrachtet, werden die Ergebnisse der für die Zulassung ergänzend eingereichten Studie CA082-013 bei der Beschreibung des Zusatznutzens ergänzend dargestellt.

Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargelegt. Insgesamt wird im vorliegenden Dossier eine breite Evidenzgrundlage zu Liso-Cel vorgelegt, sodass valide Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen getroffen werden können. Die Aussagekraft der Nachweise werden für alle Patient:innen im AWG von Liso-Cel als Anhaltspunkt bewertet.

In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel und das jeweilige Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf der Studie CA082-092

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
Morbidität					
ORR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	93,8 % vs. 80,0 %	RR: 1,17 [1,02; 1,34]; p = 0,022	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^c	97,9 % vs. 80,0 %	RR: 1,22 [1,07; 1,40]; p = 0,003	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	93,6 % vs. 86,2 %	RR: 1,09 [0,95; 1,25]; p = 0,2402	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^d	96,1 % vs. 86,2 %	RR: 1,12 [1,00; 1,24]; p = 0,0437	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	99,9 % vs. 94,2 %	RR: 1,06 [1,00; 1,12]; p = 0,0475	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	97,1 % vs. 94,2 %	RR: 1,03 [0,96; 1,11]; p = 0,4116	
CRR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	90,6 % vs. 60,0 %	RR: 1,51 [1,15; 1,99]; p = 0,0031	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^c	93,1 % vs. 60,0 %	RR: 1,55 [1,17; 2,05]; p = 0,002	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	92,0 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,06; 1,68]; p = 0,0153	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^d	91,9 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,08; 1,63]; p = 0,0062	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	99,2 % vs. 79,1 %	RR: 1,25 [1,09; 1,45]; p = 0,0019	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^e	96,7 % vs. 79,1 %	RR: 1,22 [1,06; 1,42]; p = 0,007	
DOR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,34 [0,18; 0,63]; p = 0,0006	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^c	NR [18,0; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,37 [0,18; 0,73]; p = 0,0043	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,47 [0,14; 1,65]; p = 0,2399	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	NR [16,9; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,64 [0,31; 1,32]; p = 0,2278	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	NR [10,1; NR] vs. NR [18,0; NR]	HR: 1,26 [0,52; 3,05]; p = 0,6139	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^e	NR [18,0; NR] vs. NR [18,0; NR]	HR: 0,71 [0,29; 1,74]; p = 0,4533	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
PFS	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. 18 [10,8; NR]	HR: 0,28 [0,16; 0,49]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^c	NR [19,0; NR] vs. 18 [10,8; NR]	HR: 0,33 [0,18; 0,61]; p = 0,0004	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	NR [5,6; NR] vs. NR [12,3; NR]	HR: 0,62 [0,21; 1,87]; p = 0,3993	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	NR [17,5; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,56 [0,27; 1,13]; p = 0,1036	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	NR [10,6; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 1,14 [0,47; 2,74]; p = 0,7767	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^e	NR [19,0; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 0,72 [0,31; 1,67]; p = 0,4453	
Verträglichkeit – UESI					
Zytokinfrei- setzungssyndrom (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	59,8 % vs. 44,0 %	RR: 1,35 [0,92; 1,98]; p = 0,1292	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	71,0 % vs. 48,5 %	RR: 1,47 [0,96; 2,25]; p = 0,0799	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	59,1 % vs. 48,5 %	RR: 1,22 [0,86; 1,72]; p = 0,2606	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	72,2 % vs. 78,0 %	RR: 0,92 [0,76; 1,13]; p = 0,4328	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse	64,3 % vs. 78,0 %	RR: 0,82 [0,69; 0,98]; p = 0,0267	
Zytokinfrei- setzungssyndrom (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	1,0 % vs. 2,2 %	RR: 0,45 [0,15, 1,38]; p = 0,1642	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in ELARA		–
		Sensitivitätsanalyse ^d			
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	1,0 % vs. 6,5 %	RR: 0,15 [0,09; 0,25]; p < 0,0001	Erheblich
Sensitivitätsanalyse ^e		0,3 % vs. 6,5 %	RR: 0,04 [0,04; 0,05]; p < 0,0001		
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	11,3 % vs. 5,6 %	RR: 2,03 [0,25; 16,30]; p = 0,5057	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	15,9 % vs. 37,1 %	RR: 0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^d	8,1 % vs. 37,1 %	RR: 0,22 [0,18; 0,26]; p < 0,0001	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	17,6 % vs. 56,5 %	RR: 0,31 [0,25; 0,39]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^e	13,2 % vs. 56,5 %	RR: 0,23 [0,20; 0,27]; p < 0,0001	
Neurologische Toxizität (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	1,2 % vs. 3,1 %	RR: 0,39 [0,11; 1,35]; p = 0,1392	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^d	1,1 % vs. 3,1 %	RR: 0,35 [0,15; 0,82]; p = 0,016	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	0 % vs. 15 %	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in TRANSCEND FL ^g	
Sensitivitätsanalyse ^e		0,4 % vs. 15 %	RR: 0,03 [0,03; 0,03]; p < 0,0001		
Infektionen (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	16,2 % vs. 18,6 %	RR: 0,87 [0,42; 1,83]; p = 0,7143	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	22,4 % vs. 18,6 %	RR: 1,21 [0,58; 2,50]; p = 0,6104	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	28,0 % vs. 51,6 %	RR: 0,54 [0,41; 0,73]; p < 0,0001	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^e	33,4 % vs. 51,6 %	RR: 0,65 [0,50; 0,84]; p = 0,0009	
Infektionen (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	11,1 % vs. 5,2 %	RR: 2,16 [0,14; 32,28]; p = 0,5782	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	6,7 % vs. 5,2 %	RR: 1,31 [0,27; 6,42]; p = 0,7423	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	11,5 % vs. 15,3 %	RR: 0,75 [0,36; 1,55]; p = 0,4382	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	8,7 % vs. 15,3 %	RR: 0,57 [0,34; 0,95]; p = 0,0319	
	CTCAE Grad 3/4 Infektionen	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	5,6 % vs. 14,4 %	RR: 0,39 [0,26; 0,56]; p < 0,0001
Tisagenlecleucel		Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		–
		Sensitivitätsanalyse ^d			

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens	
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert		
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ZUMA-5		–	
		Sensitivitätsanalyse ^e				
Länger anhaltende Zytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		–	
		Sensitivitätsanalyse ^d				
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	20,3 % vs. 33,1 %	RR: 0,62 [0,41; 0,93]; p = 0,0215		Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	26,9 % vs. 33,1 %	RR: 0,81 [0,55; 1,21]; p = 0,3092		

Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Mosunetuzumab: 27.08.2021, Tisagenlecleucel: 29.03.2021, Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020.

a: Für den ITC von Liso-Cel vs. Mosunetuzumab wurden die Studien TRANSCEND FL und GO29781 herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ELARA herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ZUMA-5 herangezogen.

b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet. Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.

c: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL.

d: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne „Bulky Disease“).

e: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten unter Einschluss der Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL, die eine Bridging-Therapie erhielten.

f: Die Hauptanalysen für die UESI erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Population. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die Verträglichkeit nicht durchgeführt, da es weder relevante Unterschiede zwischen den Analysepopulationen noch zwischen den Adjustierungsszenarien gab, die die Robustheit der Ergebnisse in Frage stellten.

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
<p>g: Ein Vergleich konnte nicht durchgeführt werden, da in der Liso-Cel behandelten Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie kein Ereignis beobachtet wurde.</p> <p>Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>					

Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Mosunetuzumab.

Morbidität

Ansprechen

Im MAIC von Liso-Cel und Mosunetuzumab zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel in allen Endpunkten des Ansprechens. Dabei weisen Patient:innen unter Liso-Cel eine um **17 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (**Rate Ratio (RR) = 1,17 [95 %-Konfidenzintervall (KI): 1,02; 1,34]; p = 0,022**) und eine um **51 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,51 [95 %-KI: 1,15; 1,99]; p = 0,0031**) im Vergleich zu Mosunetuzumab auf. Für die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) zeigt sich ebenfalls ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**HR = 0,34 [95 %-KI: 0,18; 0,63]; p = 0,0006**), wobei die mediane DOR für Liso-Cel noch **nicht erreicht** wurde und für Mosunetuzumab bei **22,8 Monaten ([95 %-KI: 13,7; NR])** liegt. Die Sensitivitätsanalysen zeigen konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-1).

In der Gesamtschau zeigen alle Analysen zum Ansprechen einen statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab bezüglich dieser Endpunkte ableiten, der vom Ausmaß als **gering** bzw. **beträchtlich** einzustufen ist.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel, wobei für Patient:innen unter Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab das Risiko für ein PFS-Ereignis um **72 % (HR = 0,28 [95 %-KI: 0,16; 0,49]; p < 0,0001)** reduziert ist. Das mediane PFS wurde für Liso-Cel noch **nicht erreicht**, für Mosunetuzumab liegt es im Median bei **18 Monaten ([95 %-KI: 10,8; NR])**. Die Sensitivitätsanalyse zeigt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse und untermauert somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-1).

Aufgrund des deutlichen Vorteils von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab im PFS besteht bezüglich dieses Endpunktes ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab vom Ausmaß **erheblich**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab erfolgte für Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität, für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie für CTCAE Grad 3/4 Infektionen.

Für das Auftreten von UESI jeglicher Schweregrade zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-1).

Es zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel bezüglich CTCAE Grad 3/4 Infektionen vom Ausmaß **erheblich**. Das Risiko für das Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen war unter Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab um **61 %** reduziert (**RR = 0,39 [95 %-KI: 0,26; 0,56]; p < 0,0001**) (siehe Tabelle 4-1).

Zusammenfassend ergibt sich für Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab für die Morbidität in den Endpunkten zum Ansprechen ein geringer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen und im Endpunkt PFS ein erheblicher Zusatznutzen. In der Verträglichkeit ergibt sich ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab im Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen, sodass insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Tisagenlecleucel.

Morbidität

Ansprechen

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Liso-Cel für die CRR. Patient:innen unter Liso-Cel zeigen eine um **33 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,33 [95 %-KI: 1,06; 1,68]; p = 0,0153**) im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Die weiteren Endpunkte zum Ansprechen (ORR und DOR) weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Für die Sensitivitätsanalyse zur ORR zeigt sich ein zusätzlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 1,12 [95 %-KI: 1,00; 1,24]; p = 0,0437**). Die weiteren Sensitivitätsanalysen (CRR und DOR) zeigen konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-1).

Aufgrund des Vorteils von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel in der CRR und der ORR besteht bezüglich dieser Endpunkte ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel vom Ausmaß **gering** bzw. **nicht quantifizierbar**.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich für Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-1). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel erfolgte für UESI jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für die schwere Neurologische Toxizität und schwere Infektionen.

Die UESI jeglicher Schweregrade zeigen einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil für Liso-Cel vom Ausmaß **erheblich** in der Neurologischen Toxizität. Das Risiko für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität ist dabei unter Liso-Cel um **57 %** geringer (**RR = 0,43 [95 %-KI: 0,31; 0,60]; p < 0,0001**) im Vergleich zu Tisagenlecleucel (siehe Tabelle 4-1).

In den Hauptanalysen zeigen sich für das Auftreten von schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Tisagenlecleucel (siehe Tabelle 4-1).

Die Sensitivitätsanalysen sind, abgesehen von einem zusätzlichen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel in der schweren Neurologischen Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) (**RR = 0,35 [95 %-KI: 0,15; 0,82]; p = 0,016**), konsistent zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-1).

Insgesamt zeigt Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel für die Morbidität im Endpunkt CRR einen geringen Zusatznutzen und im Endpunkt ORR einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Verträglichkeit zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität sowie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten einer schweren Neurologischen Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3). Insgesamt kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Morbidität

Ansprechen

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Liso-Cel für die ORR sowie für die CRR. Dabei zeigen Patient:innen unter Liso-Cel eine um **6 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (**RR = 1,06 [95 %-KI: 1,00; 1,12]; p = 0,0475**) und eine um **25 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,25 [95 %-KI: 1,09; 1,45]; p = 0,0019**) im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Die DOR weist keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Die Sensitivitätsanalysen zeigen weitgehend konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-1).

Aufgrund des Vorteils von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in der CRR und der ORR besteht bezüglich dieser Endpunkte ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vom Ausmaß **gering** bzw. **nicht quantifizierbar**.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-1). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte für UESI jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom, die schwere Neurologische Toxizität, schwere Infektionen und die länger anhaltende Zytopenie.

Die UESI jeglicher Schweregrade zeigen deutliche, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Liso-Cel. Dabei ist das Risiko für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität unter Liso-Cel **erheblich** um **69 % (RR = 0,31 [95 %-KI: 0,25; 0,39]; p < 0,0001)** und von Infektionen **beträchtlich** um **46 % (RR = 0,54 [95 %-KI: 0,41; 0,73]; p < 0,0001)** reduziert im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel (siehe Tabelle 4-1).

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel bezüglich des Risikos für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3) vom Ausmaß **erheblich**. Dieses reduziert sich unter Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel um **85 % (RR = 0,15 [95 %-KI: 0,09; 0,25]; p < 0,0001)**. Zudem zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel für das Risiko des Auftretens von einer länger anhaltenden Zytopenie, welches um **38 % (RR = 0,62 [95 %-KI: 0,41; 0,93]; p = 0,0215)** reduziert ist (siehe Tabelle 4-1).

Die MAIC-Hauptanalyse zur schweren Neurologischen Toxizität konnte aufgrund fehlender Ereignisse unter Liso-Cel (in der um die Patient:innen mit Bridging-Therapie reduzierten Analysepopulation für Liso-Cel) nicht durchgeführt werden. Trotzdem liegt ein erkennbarer Unterschied im Anteil der Patient:innen mit einer schweren Neurologischen Toxizität vor (0 % bei Liso-Cel gegenüber 15 % bei Axicabtagen-Ciloleucel). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie bei Liso-Cel) zur schweren Neurologischen Toxizität zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 0,03 [95 %-KI: 0,03; 0,03]; p < 0,0001**).

Die weiteren Sensitivitätsanalysen sind weitgehend konsistent zu den Hauptanalysen. Für das UESI jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom zeigt sich dort ein zusätzlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 0,82 [95 %-KI: 0,69; 0,98]; p = 0,0267**) und ebenso für schwere Infektionen (**RR = 0,57 [95 %-KI: 0,34; 0,95]; p = 0,0319**) (siehe Tabelle 4-1).

Insgesamt zeigt Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel für die Morbidität im Endpunkt CRR einen geringen Zusatznutzen und in der ORR einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

In der Verträglichkeit zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3) und einer jeglichen und schweren (CTCAE Grad ≥ 3) Neurologischen Toxizität, ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Auftreten von jeglichen Infektionen sowie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für das Auftreten eines jeglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, schweren Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und einer länger anhaltenden Zytopenie. Insgesamt kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2025). Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit einem klassischen FL (Classical FL, cFL) (FL des Grades 1 bis 3A). Es handelt sich dabei um Patient:innen in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale. Therapeutische Fortschritte und die Zulassung T-Zell-basierter Immuntherapien haben die Behandlungsoptionen im vorliegenden AWG generell und insbesondere für Hochrisiko-Patient:innen deutlich verbessert, dennoch gilt das FL im fortgeschrittenen Stadium in der Regel als nicht heilbar. Obwohl die meisten Patient:innen in der Erstlinientherapie meist gut auf die Induktionstherapie ansprechen, nimmt das Ansprechen in den folgenden Therapielinien immer weiter ab. Die betroffenen Patient:innen durchlaufen dementsprechend viele Therapielinien. So verschlechtert sich die Prognose mit jedem Rezidiv und jeder weiteren Therapielinie, da sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes tiefes Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens abnehmen und sich das Risiko einer Transformation in ein aggressives B-Zell-NHL erhöht. Zudem sinkt die Lebensqualität der Patient:innen aufgrund der kontinuierlichen Gabe von konventionellen Therapien und der damit verbundenen kumulativen Toxizität zunehmend. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf, die Therapieoptionen um wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeiten zu erweitern, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission induzieren, eine therapiefreie Zeit ermöglichen und das Überleben verlängern können.

Liso-Cel weist durch die Kombination aus einem sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den hohen therapeutischen Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Patient:innen im AWG decken. So wurde in der einarmigen Zulassungsstudie TRANSCEND FL bei Patient:innen im vorliegenden AWG ein schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen nach einer Einmalinfusion mit Liso-Cel beobachtet. Dabei wurden sehr hohe Ansprechraten erreicht und fast alle Patient:innen zeigten ein komplettes Ansprechen. Dies bestätigt sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen u.a. bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale wie

beispielsweise einer doppelten Refraktärität, einer POD24 oder einem hohen FLIPI (siehe Anhang 4-G). Gleichzeitig weist Liso-Cel insgesamt das für diese CAR-T-Zelltherapie bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil auf, mit einer niedrigen Rate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität und Infektionen, die mehrheitlich von niedrigem Schweregrad und reversibel waren.

Basierend auf der bestverfügbaren Evidenz lässt sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT auf Basis von MAIC (Studie CA082-092) gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ableiten. Die Ergebnisse der Studie CA082-092 zeigen für:

- **Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab** innerhalb der Morbidität einen **geringen** bzw. **beträchtlichen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel **in allen erhobenen Endpunkten des Ansprechens** und einen **erheblichen** Zusatznutzen für Liso-Cel im **PFS** sowie in der Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten von **CTCAE Grad 3/4 Infektionen**.
- **Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel** innerhalb der Morbidität einen **geringen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel in der **Rate des kompletten Ansprechens** und einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im **Gesamtansprechen** sowie in der Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für das Auftreten einer **jeglichen Neurologischen Toxizität** bzw. einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für das Auftreten einer **schweren Neurologischen Toxizität**.
- **Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel** innerhalb der Morbidität einen **geringen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel in der **Rate des kompletten Ansprechens** und einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im **Gesamtansprechen** sowie in der **Verträglichkeit Vorteile in allen erhobenen UESI**, die zu einem Zusatznutzen vom Ausmaß **erheblich** für das Auftreten eines **schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms** und **jeglicher und schwerer Neurologischer Toxizität**, **beträchtlich** für das Auftreten von **jeglichen Infektionen** sowie **nicht quantifizierbar** für das Auftreten eines **jeglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms**, **schweren Infektionen** sowie einer **länger anhaltenden Zytopenie** führen.

Insgesamt zeigen sich über alle Endpunktkategorien der vorgelegten MAIC-Analysen ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel und keine statistisch signifikanten Nachteile.

In der nicht-interventionellen Studie CA082-013, die Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) mithilfe von ITC anhand von Propensity-Score-basierten Methoden gegenüber patientenindividuellen Daten verschiedener konventioneller Therapieoptionen historischer Kohorten aus klinischen Studien und Real World Evidence (RWE)-Datenbanken vergleicht, können die deutlichen Vorteile von Liso-Cel hinsichtlich der Morbidität ebenfalls nachgewiesen werden. Da die Studie Liso-Cel gegenüber verschiedenen konventionellen Therapieoptionen, darunter die vom G-BA auch als zVT benannten Therapieoptionen

Lenalidomid + Rituximab (57,7 % der Patient:innen der historischen Kontrolle) und Rituximab-Monotherapie (15,4 % der Patient:innen der historischen Kontrolle) indirekt vergleicht, wird diese zur Einordnung der klinischen Relevanz von Liso-Cel ergänzend dargestellt. Innerhalb der Studie zeigen sich über alle durchgeführten Analysen zur Wirksamkeit hinweg konstante Ergebnisse zum Vorteil von Liso-Cel. Von den Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, zeigen nach dem Propensity-Score Matching, 94 % ein Gesamtansprechen und 91 % ein tiefes, komplettes Ansprechen (CRR) gegenüber 65,8 % bzw. 37,0 % bei den konventionellen Therapieoptionen (RR = 1,4 [95 %-KI: 1,2; 1,7]; $p < 0,0001$ bzw. RR = 2,5 [95 %-KI: 1,9; 3,2]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie ist für Liso-Cel noch nicht erreicht, bei den konventionellen Therapieoptionen liegt diese bei 26,5 Monaten (HR = 0,30 [95 %-KI: 0,17; 0,55]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS liegt unter Liso-Cel bei 37,5 Monaten gegenüber 17,1 Monaten bei den konventionellen Therapieoptionen (HR = 0,36 [95 %-KI: 0,22; 0,58]; $p < 0,0001$) (BMS 2024a). Somit zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen für alle Wirksamkeitsendpunkte.

In der Gesamtschau zeigen sich über alle durchgeführten Analysen hinweg konsistente und robuste Vorteile für Liso-Cel, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT abgeleitet werden kann. Diese Vorteile spiegeln sich hauptsächlich in einer deutlich höhere Ansprechrate von Liso-Cel, insbesondere in der Rate des kompletten Ansprechens, bei einem gleichzeitig bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil mit sehr niedrigen Raten an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität sowie Infektionen wider. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb den Endpunktkategorien sowie der Limitationen von ITC ohne Brückenkomparator und der damit per se erhöhten Unsicherheit ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Liso-Cel gegenüber der zVT.

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.

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) anhand von patientenrelevanten Endpunkten.

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Liso-Cel wird neben der einarmigen, nicht-vergleichenden Zulassungsstudie TRANSCEND FL (JCAR017-FOL-001) die ebenfalls für die Zulassung supportiv eingereichte, nicht-interventionelle Studie CA082-092 herangezogen, in welcher indirekte Vergleiche (Indirect Treatment Comparisons, ITC) ohne Brückenkomparator von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND FL gegenüber den zVT-Wirkstoffen Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) durchgeführt wurden.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden konkretisiert:

Patientenpopulation

Lisocabtagen maraleucel (Liso-Cel) ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2025).

Intervention

Der Therapie mit Liso-Cel geht eine Leukapherese voraus, das heißt die Gewinnung von Leukozyten, die für die patientenindividuelle Herstellung von Liso-Cel erforderlich ist. Falls notwendig, können Patient:innen während der Herstellung von Liso-Cel zur Krankheitskontrolle eine Bridging-Therapie erhalten. Die Vorbehandlung startet mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC) mit Fludarabin (intravenös (i.v.) 30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid (i.v. 300 mg/m²/Tag) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC wird Liso-Cel einmalig als autologe Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie mit einer Einmaldosis von 100 x 10⁶ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen infundiert, wobei jede Liso-Cel-Dosis CD8+- und CD4+-CAR-positiv lebensfähige T-Zellen enthält. Zur Minimierung des Risikos von Infusionsreaktionen erfolgt etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion eine Vorbehandlung mit Paracetamol (500 bis 650 mg peroral (p.o.)) und Diphenhydramin (25 bis 50 mg, i.v. oder p.o.) oder einem anderen H1-Antihistaminikum.

Vergleichstherapie

Für Liso-Cel fand am 26.09.2024 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Vorgangsnummer 2024-B-186 statt (G-BA 2024b). Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung eine patientenindividuelle Therapie unter folgender Auswahl festgelegt:

- Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung,
- Lenalidomid + Rituximab,
- Rituximab-Monotherapie,
- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) stimmt grundsätzlich der vom G-BA benannten zVT insofern zu, als dass die Wahl der Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) patientenindividuell unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes erfolgt. Jedoch haben dynamische Entwicklungen im Bereich neu zugelassener Wirkstoffe den Therapiealgorithmus im vorliegenden AWG maßgeblich

verändert. Nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Behandlungsrealität stellen die T-Zell-basierten Immuntherapien (CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper) im vorliegenden AWG von Liso-Cel die neue Standardtherapie dar und sollen laut klinischen Fachexpert:innen als zVT für eine T-Zell-basierte Immuntherapie wie Liso-Cel erachtet werden (G-BA 2023a). Entsprechend sieht BMS als zVT für Liso-Cel eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Mosunetuzumab,
- Tisagenlecleucel,
- Axicabtagen-Ciloleucel für Patient:innen mit mindestens drei vorherigen systemischen Therapien,
- Epcoritamab

unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes.

Endpunkte

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

Studientypen

Die Nutzenbewertung basiert auf der offenen, einarmigen, Multikohorten Zulassungsstudie TRANSCEND FL sowie auf der für die Zulassung ergänzend eingereichten nicht-interventionellen Studie CA082-092, in der Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA) sowie Axicabtagen-Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5) verglichen wurde.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer

tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Um relevante Studien für die Beantwortung der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 zu identifizieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien hinsichtlich der Patientenpopulation, der Intervention, der Vergleichstherapie, patientenrelevanter Endpunkte, des Studiendesigns der Studiendauer, der Sprache, des Publikationstyps und des Studienstatus definiert. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien der Suche für Studien für das zu bewertende Arzneimittel findet sich in Tabelle 4-2.

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Liso-Cel

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patient:innen (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie	A1	Andere Patientenpopulation als E1
Prüfintervention	E2	Infusion von Liso-Cel autologen CAR-T-Zellen in einer Zieldosierung von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen	A2	Abweichende Intervention oder Dosierung von E2
Vergleichsintervention	E3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie	A3	Keine Einschränkung bezüglich der Vergleichstherapie
Patientenrelevante Endpunkte	E4	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus der Endpunktkategorie: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität, • Morbidität, • gesundheitsbezogene Lebensqualität oder • Verträglichkeit. 	A4	Keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studiendesign	E5	Studien bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe	A5	Keine Einschränkung bezüglich des Studiendesigns
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer	A6	Keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Die Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen in Anlehnung an die CONSORT/TREND-Kriterien oder neue Erkenntnisse/Ergebnisse.	A8	Reviews Publikationen ohne neue Ergebnisse

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende, abgebrochene oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
Abkürzungen: A: Ausschlusskriterium; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; FL: Follikuläres Lymphom; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs.				

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.

Um relevante klinische Studien mit Liso-Cel zu identifizieren, wurde am 03.02.2025 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche erfolgte in den Datenbanken Excerpta Medica Database (EMBASE), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®) und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) in Ovid.

Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Datenbanken angepasst. Es wurde keine Einschränkung auf randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) anhand des Wong-Filters vorgenommen, da es sich bei der Zulassungsstudie TRANSCEND FL von Liso-Cel um eine einarmige Studie handelt.

Die Suchstrategien sind jeweils in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Für Liso-Cel wurde am 03.02.2025 eine systematische Registerrecherche zur Identifizierung von relevanten Studien durchgeführt. Die Registerrecherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). Da auf eine Suche über das International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal gemäß dem aktuellen Arbeitspapier des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verzichtet werden kann, wurde diese für das vorliegende Nutzendossier nicht durchgeführt (G-BA 2024a; IQWiG 2024). Die Suchstrategien wurden jeweils an die einzelnen Register angepasst. Außerdem wurden bei den Recherchen keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suchstrategien sind jeweils in Anhang 4-B dokumentiert.

Zudem erfolgte am 10.02.2025 eine Suche im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) und dem Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA)

ausschließlich für jene Studien, die durch die bibliographische Literaturrecherche und die Studienregisterrecherche als relevant identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 10.02.2025 nach veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, um weitere zusätzliche Informationen zu diesen Studien zu identifizieren.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem üblichen Vorgehen bei systematischen Recherchen.

Bibliografische Literaturrecherche

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen Treffer in einem Titel und Abstract-Screening anhand des Vier-Augen-Prinzips von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin untersucht (siehe Tabelle 4-2). Nach dem ersten Selektionsschritt wurden die Volltexte der verbliebenen Treffer erneut von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen wurden durch den Konsensus einer dritten Person behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen der bibliografischen Literaturrecherche sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds im Anhang 4-C dokumentiert.

Suche in Studienregistern

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen Treffer anhand des Vier-Augen-Prinzips von zwei voneinander unabhängigen Personen anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz hin untersucht (siehe Tabelle 4-2). Im ersten Schritt wurden Studien ausgeschlossen, deren Titel eindeutig als nicht relevant bewertet werden konnte. Bei Unsicherheit wurden die Gesamteinträge gesichtet und anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Beurteilungen wurden durch den Konsensus einer dritten Person behoben. Es erfolgte eine elektronische Dokumentation des Selektionsprozesses. Die ausgeschlossenen Studien wurden unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrunds im Anhang 4-D dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen, relevanten Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen wie z. B. klinischer Studienberichte (Clinical Study Reports, CSR), Studienprotokolle und statistischer Analysepläne (Statistical Analysis Plan, SAP), Publikationen sowie Registereinträge. Bei den eingeschlossenen Studien für das zu bewertende Arzneimittel handelt es sich um eine offene, einarmige und damit

nicht-vergleichende Studie bzw. um eine nicht-interventionelle, retrospektive, indirekte Vergleichsstudie. Eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ ist für diese Studien nicht angezeigt und erfolgte daher nicht.

Eine Beurteilung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene erfolgt für die Studie TRANSCEND FL gemäß den Vorgaben aus den Bewertungsbögen in Anhang 4-F separat für jeden der betrachteten Endpunkte. Für die nicht-interventionelle Studie ist eine Beurteilung der Verzerrungsaspekte nicht angezeigt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien wurden für nicht-randomisierte klinische Studien anhand der Vorgaben des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements und für Beobachtungsstudien anhand des Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE)-Statements beschrieben. Die Darstellung erfolgt in Anhang 4-E. Die primären Informationsquellen für die geforderten Informationen waren das Studienprotokoll sowie der SAP und der Studienbericht der Studie bzw. veröffentlichte Informationen. Der Patientenfluss wurde anhand des TREND- bzw. STROBE-Flow-Charts dargestellt.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Studie TRANSCEND FL

In die Studie TRANSCEND FL wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingeschlossen. Die eingeschlossenen Patient:innen wurden anhand der folgenden demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Studienbeginn charakterisiert:

Demografische Charakteristika

- Alter (Mittelwert (MW), Median, Minimum (Min), Maximum (Max), Standardabweichung (Standard Deviation, STD)),
- Altersgruppe (< 65, ≥ 65 bis < 75, ≥ 75 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht berichtet),
- Abstammung (asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, weiß, nicht berichtet),

- Region (Europa, Japan, Nordamerika).

Krankheitsspezifische Charakteristika

- FL-Typ und histologischer Subtyp/Grad beim Screening (FL (Grad 1, Grad 2, Grad 3A, Grad 3B), nicht berichtet),
- Zeit seit der ersten B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-NHL)-Diagnose bis zur Infusion mit Liso-Cel in Jahren (MW, Median, Min, Max, STD),
- Zeit seit der ersten B-Zell-NHL-Diagnose bis zur ersten Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) in Jahren (MW, Median, Min, Max, STD, ≤ 24 Monate),
- Zeit seit der ersten B-Zell-NHL-Behandlung bis zur ersten PD in Monaten (MW, Median, Min, Max, STD, ≤ 24 Monate),
- Zeit seit dem letzten Rezidiv bis zur Infusion mit Liso-Cel in Jahren (MW, Median, Min, Max, STD, ≤ 6 Monate, ≤ 12 Monate),
- Zeit seit dem Abschluss der letzten systemischen Therapie bis zur PD in Monaten (MW, Median, Min, Max, STD, PD vor Therapieende (≥ 0 bis ≤ 6 Monate, > 6 bis ≤ 12 Monate)),
- Lymphatöse Beteiligung in Knochenmarkbiopsie (ja, nein, unbekannt, Lymphomzellen (MW, Median, Min, Max, STD)),
- Anzahl der Beteiligung extranodaler Seiten (gemäß des Prüfarztes/der Prüfarztin) zum Zeitpunkt des Screenings (0, 1, > 1 , nicht berichtet),
- FLIPI beim Screening (0 bis 1, 2, 3 bis 5, fehlend),
- Krankheitsstadium nach Ann-Arbor-Klassifikation beim Screening (I, II, III, IV),
- B-Symptomatik beim Screening (ja, nein, fehlend),
- bestätigte Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) beim Screening (ja, nein),
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) beim Screening (0, 1, > 1),
- ECOG PS vor LDC (0, 1, 2, > 2 , nicht berichtet)
- ECOG PS vor Infusion mit Liso-Cel (0, 1, 2, > 2 , nicht berichtet),
- Laktatdehydrogenase (LDH) vor LDC (\leq Obergrenze des Normwertes (Upper Limit of Normal, ULN), $> ULN$, ≥ 500 U/l, < 500 U/l, nicht berichtet)

- absolute Lymphozytenzahl vor Leukapherese ($< 0,1 \times 10^9/L$, $\geq 0,1 \times 10^9/L$ und $< 0,3 \times 10^9/L$, $\geq 0,3 \times 10^9/L$),
- modifizierte Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (mGELF)-Kriterien zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs (ja, (Symptome ähnlich zu FL, bedrohte Endorganfunktion/Zytopenie sekundär zum Lymphom/Bulky Disease, Splenomegalie, konstante PD über mindestens sechs Monate), nein),
- Doppelt-refraktär (ja, nein),
- Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months, POD24) seit Diagnose nach Beginn der Therapie mit einem Anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Antikörper und Alkylanzien innerhalb von 6 Monaten seit der ersten FL-Diagnose (ja, nein),
- POD24 auf Erstlinientherapie mit Anti- CD20-Antikörper und Alkylanzien (ja, nein, nicht bestimmbar),
- Bulky Disease nach mGELF-Kriterien beim Screening (ja, nein),
- Bulky Disease nach mGELF-Kriterien bei der Vorbehandlung (ja, nein).

Vorausgegangene Therapien

- Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien (MW, Median, Min, Max, STD),
- Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien (0, 1, 2, 3, 4, ≥ 5),
- Anzahl der vorausgegangenen systemischen Therapielinien (MW, Median, Min, Max, STD),
- Anzahl der vorausgegangenen systemischen Therapielinien (0, 1, 2, 3, 4, ≥ 5),
- Zeit seit Beginn der zuletzt vorausgegangenen systemischen Therapie vor Infusion mit Liso-Cel in Jahren (MW, Median, Min, Max, STD),
- refraktär oder rezidiert auf die letzte systemische Therapie (refraktär, rezidiert),
- vorausgegangene hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) (ja (autologe, allogene), nein),
- bestes Ansprechen auf die zuletzt vorausgegangene systemische Therapie (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, Krankheitsprogression),
- zuletzt vorausgegangene Therapie mit einem Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor (ja, nein),

- zuletzt vorausgegangene Therapie mit Rituximab und Lenalidomid (ja, nein).

Studie CA082-092

In der Studie CA082-092 wurden erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie aus patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND FL gegenüber den Vergleichsstudien (GO29781, ELARA bzw. ZUMA-5) untersucht. Um die Balance der Patientencharakteristika zwischen den Studien zu überprüfen, wurden relevante klinische Faktoren für die Durchführung der ITC aus der jeweiligen Vergleichsstudie herangezogen. Nachfolgend werden die hierzu verwendeten Baseline-Charakteristika für die jeweiligen ITC und Endpunktkategorien dargestellt (siehe Tabelle 4-3 bis Tabelle 4-5).

Tabelle 4-3: Relevante klinische Faktoren für die Durchführung der MAIC für die Wirksamkeit- und Verträglichkeit Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

	MAIC zwischen Liso-Cel und Mosunetuzumab	
	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Klinische Faktoren nach denen gewichtet wurde	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien	Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien
	POD24	Alter
	Bulky Disease beim Screening	Bulky Disease beim Screening
	FLIPI	Refraktär auf die letzte Therapie
	Refraktär auf die letzte Therapie	Krankheitsstadium
	Doppelt-refraktär	ECOG PS beim Screening
	ECOG PS beim Screening	Geschlecht
	Geschlecht	-
	Vorausgegangene autoSZT	-
<p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months).</p> <p>Quelle: BMS 2024b</p>		

Tabelle 4-4: Relevante klinische Faktoren für die Durchführung der MAIC für die Wirksamkeit- und Verträglichkeit Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

	MAIC zwischen Liso-Cel und Tisagenlecleucel	
	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Klinische Faktoren nach denen gewichtet wurde	Anzahl vorheriger Therapielinien	Anzahl vorheriger Therapielinien
	POD24	Alter
	Bulky Disease zu Baseline ^a	Bulky Disease zu Baseline ^a
	FLIPI	Refraktär auf die letzte Therapie
	Refraktär auf die letzte Therapie	Doppelt-refraktär
	Doppelt-refraktär	ECOG PS vor der Infusion
	ECOG PS vor der Infusion	Geschlecht
	Geschlecht	FLIPI zu Studienbeginn
	Vorausgegangene autoSZT	Bridging-Therapie
	Bridging-Therapie	POD24
	Histologischer Subtyp	Histologischer Subtyp
	Region	Vorausgegangene autoSZT

a: Der klinische Faktor Bulky Disease zu Baseline wurde in der Sensitivitätsanalyse nicht herangezogen.
Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months).
Quelle: BMS 2024b

Tabelle 4-5: Relevante klinische Faktoren für die Durchführung der MAIC für die Wirksamkeit- und Verträglichkeit Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

	MAIC zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel	
	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Matching Faktor	Bridging-Therapie ^a	Bridging-Therapie ^a
Klinische Faktoren nach denen gewichtet wurde	FLIPI	FLIPI
	Bulky Disease beim Screening	Bulky Disease beim Screening
	Anzahl vorheriger Therapielinien	Alter
	Refraktär auf die letzte Therapie	Anzahl vorheriger Therapielinien
	POD24	ECOG PS vor LDC
	ECOG PS vor LDC	Refraktär auf die letzte Therapie
	Vorausgegangene autoSZT	POD24
	Lymphom nachweisbar im Knochenmark	Vorausgegangene autoSZT
	Geschlecht	Krankheitsstadium

MAIC zwischen Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel		
	Wirksamkeit	Verträglichkeit
	Histologischer Subtyp	Geschlecht
	-	Lymphom nachweisbar im Knochenmark
	-	Histologischer Subtyp

a: Der Matching Faktor Bridging-Therapie wurde in der Sensitivitätsanalyse nicht berücksichtigt.
 Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITC: Indirect Treatment Comparison; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months).
 Quelle: BMS 2024b

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-6 zeigt eine Übersicht zu den erhobenen patientenrelevanten Endpunkten in den Studien TRANSCEND FL und CA082-092. Die Endpunkte sind unter der Endpunktkategorie aufgeführt, für die sie bei der Nutzenbewertung verwendet wurden. Im Folgenden wird die Patientenrelevanz und Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte erläutert.

Tabelle 4-6: Übersicht der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte für die Hauptanalysen in den Studien TRANSCEND FL und CA082-092

Endpunktkategorie und Endpunkt	TRANSCEND FL	CA082-092
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	x	- ^a
Morbidität		
Gesamtansprechen (ORR) ^b	x	x
Rate des kompletten Ansprechens (CRR) ^b	x	x
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^b	x	x
Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30	x	-
Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS	x	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30	x	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens FACT-LymS	x	-
Verträglichkeit		
Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)	x	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	x	-

Endpunktkategorie und Endpunkt	TRANSCEND FL	CA082-092
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE Grad ≥ 3)	x	-
Jegliche unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI)	x	x ^e
Schwerwiegende UESI	x	x ^e
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	x	x ^e
Häufige UE nach SOC und PT ^c	x	-
Häufige SUE nach SOC und PT ^d	x	-
Häufig schwere UE nach SOC und PT ^d (CTCAE Grad ≥ 3)	x	-

a: Eine Analyse des OS war für die im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung herangezogenen ITC aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der Studie TRANSCEND FL zum Datenschnitten vom 27.01.2023 nicht möglich. In einem Update der ITC für den späteren Datenschnitt der Studie TRANSCEND FL (10.01.2024) konnten entsprechende Analysen durchgeführt werden. Diese Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.

b: Die Bewertung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien.

c: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 10 % der Patient:innen in der Liso-Cel behandelten Population aufgetreten sind.

d: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in der Liso-Cel behandelten Population aufgetreten sind.

e: Es wurden jeweils die in den für die ITC verwendeten Einzelstudien verfügbaren Daten zu UESI ausgewertet.

Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); ITC: Indirect Treatment Comparison; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class). SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Patientenrelevanz

Das OS zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten und gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (EMA 2023). Er kann verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen erhoben werden (FDA 2018). Daher wird das OS als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben. Aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für die Patient:innen stellt die Verlängerung des Überlebens einen patientenrelevanten Nutzen dar (BMJV 2025; IQWiG 2023).

Validität

Der patientenrelevante Endpunkt OS in der Nutzenbewertungskategorie Mortalität wird unabhängig von einer subjektiven Interpretation erhoben und gilt daher auch in Studien mit einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt bewertbar.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

Das OS wurde in der Intention-to-Treat (ITT)-Population ausgewertet und im Ergebnisteil berichtet. Die Definition der Analysepopulationen ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für die Analysen wurde das OS als der Zeitraum von Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Patient:innen, bei denen zum Zeitpunkt des Datenschnitts kein Ereignis eingetreten war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert.

Morbidität

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

Ansprechen

Patientenrelevanz

Laut IQWiG-Methodenpapier ist das Gefühl und das Wahrnehmen von Funktionen und Aktivitäten der Patient:innen als patientenrelevant anzusehen (IQWiG 2023).

Trotz neuer Therapieoptionen gilt das FL nach wie vor als unheilbar (Friedberg 2023; Gordon 2023). Betroffene Patient:innen sind entsprechend auf eine lebenslange Therapie angewiesen. Mit Fortschreiten der Erkrankung können wiederholt Rezidive sowie Refraktärität auf vorangegangene Therapien (d. h. entweder ein Nicht-Ansprechen oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Therapieende) auftreten. Dies erfordert den Einsatz immer neuerer Therapielinien und Behandlungsansätze und ist mit zunehmenden Resistenzen und einer immer schlechteren Prognose verbunden (AWMF 2020; Casulo 2015; Casulo 2022b; Rivas-Delgado 2019). Hinzu kommt die kumulative Toxizität der verwendeten Wirkstoffe, insbesondere der Chemotherapeutika, die nicht selten zum Therapieabbruch führen (Hodgson 2015).

Vor diesem Hintergrund spielt das Ansprechen auf eine Therapie eine besondere Rolle in der Behandlung des FL. Zudem beeinflusst ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie auch die Psyche der Patient:innen. Das Ansprechen auf die Therapie ist für Patient:innen ein messbarer Erfolg in der Behandlung und kann positive Gefühle wie Hoffnung oder Zukunftsglaube hervorrufen oder verstärken. Das Ausbleiben eines solchen Ansprechens hingegen kann negative Gefühle wie z. B. Angst, Wut und Traurigkeit auslösen oder weiter verstärken (NCI 2018). Patient:innen, die ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie erfahren, zeigen eine

deutliche Verschlechterung in ihrer Lebensqualität. Ein möglichst langes Therapieansprechen ist von besonderer Bedeutung, um die Lebensqualität der Patient:innen mit FL zu verbessern (Pettengell 2008).

Zusammenfassend wird der Endpunkt Ansprechen aufgrund der wiederholten Rezidive und Therapieresistenzen und insbesondere der Gefühlswelt der Patient:innen als patientenrelevant angesehen.

Als Endpunkte, die das Therapieansprechen charakterisieren, werden im vorliegenden Nutzendossier das Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR), ein zusammengesetzter Endpunkt bestehend aus den Einzelkomponenten komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) und partielles Ansprechen (Partial Response, PR) sowie die Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate, CRR) betrachtet. Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), die Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR) und die Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT) werden ergänzend dargestellt.

Validität

Das Ansprechen wird basierend auf standardisierten, international anerkannten Lugano-Kriterien (Cheson 2014) beurteilt, durch welche die Validität gegeben ist.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

Nach internationalem Standard erfolgt die Bewertung des Therapieansprechens im AWG mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie etwa der kombinierten Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) (Cheson 2014). Auch in der Studie TRANSCEND FL lieferten bildgebende Verfahren (PET und/oder CT) die Basis der Bewertung des Ansprechens. Die Bewertung erfolgte basierend auf den anerkannten und validierten Lugano-Kriterien (Cheson 2014) durch ein Independent Review Committee (IRC).

Hauptanalyse: Gesamtansprechen (Overall Response Rate, ORR)

Das Gesamtansprechen, operationalisiert als Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR), wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein CR oder ein PR als bestes Ansprechen (Best Overall Response, BOR) erreicht haben. Das BOR war dabei definiert als das beste bekannte Ansprechen nach Leukapherese bis zur Progression, dem Ende der Studie oder dem Start einer nachfolgenden Anti-Lymphomtherapie.

Die Hauptanalyse erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC, basierend auf PET/CT-Untersuchungen und unter Verwendung der anerkannten und validierten Lugano-Kriterien (Cheson 2014), um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, Stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), PD und nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt. Die Klassifikation des Ansprechens erfolgte ebenfalls nach den Lugano-Kriterien (Cheson 2014). Das IRC konnte

eine Nicht-PD als BOR zuweisen, wenn die PET nicht auswertbar war oder nicht für alle geplanten Zeitpunkte nach Baseline durchgeführt wurde und das beste Ansprechen auf Grundlage der Bewertung des CT eine CR, PR oder SD war. In solch einem Fall wurde der Patient/die Patientin bei der Berechnung der ORR als Non-Responder betrachtet. Patient:innen in der ITT-Population, die jedoch keine Liso-Cel Infusion erhielten, wurden ebenfalls als Non-Responder ausgewertet.

Hauptanalyse: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate, CRR)

Die CRR wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Die CRR wurde definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein CR als BOR erreicht haben. Die Auswertung erfolgte analog zur ORR.

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)

Die DOR wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Die DOR wurde definiert als die Zeit seit dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Patient:innen, die bis zum Datenschnitt keine Progression hatten und nicht gestorben sind, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des Ansprechens zensiert. Die Analysen für die DOR werden für Patient:innen, die eine PR oder besseres Ansprechen sowie für Patient:innen, die eine CR erreichten, dargestellt.

Die Auswertung erfolgte anhand der Bewertung des IRC, basierend auf den anerkannten und validierten Lugano-Kriterien unter Verwendung der EMA-Zensierungsregeln (siehe Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Zensierungsregeln der EMA

Szenario	Zensierungsregeln der EMA	
	Zensierung/Ereignis	Zeitpunkt
Tod oder dokumentierte PD	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt; je nachdem, was früher eintrat
PD oder Tod nach dem Beginn einer erneuten Anti-Lymphomtherapie ^a	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt; je nachdem, was früher eintrat
Keine beobachtete PD und kein Tod	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt mit einem Nachweis für keine PD

a: HSZT wird als erneute Krebstherapie betrachtet.
 Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency);
 HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease).

Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR)

Die TTR wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für die Analysen basierend auf der ITT-Population wurde die TTR als der Zeitraum von Leukapherese bis zum ersten Auftreten eines Ansprechens (CR oder PR) definiert. Für die Analyse wurde die Bewertung durch das IRC, basierend auf den Lugano-Kriterien, berücksichtigt.

Die Analysen für die TTR werden für Patient:innen, die eine PR oder besseres Ansprechen sowie für Patient:innen, die eine CR erreichten, dargestellt.

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie (Time-to-Next-Treatment, TTNT)

Die TTNT wurde in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für die Analysen, basierend auf der Liso-Cel behandelten Efficacy Population, wurde die TTNT als der Zeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis zum Beginn der nachfolgenden Anti-Krebstherapie definiert. Patient:innen ohne eine nachfolgende Anti-Krebstherapie zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite oder Tod zensiert.

Operationalisierung innerhalb der Studie CA082-092

Die Bewertung und Definition des Ansprechens basierte jeweils auf den Spezifikationen der den ITC zugrundeliegenden Studien. Das Ansprechen wurde in der Studie CA082-092 in Form der ORR, der CRR sowie der DOR untersucht (BMS 2024b). Die dazu verwendeten Analysepopulationen sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Die Definition der Analysepopulationen für die Studie TRANSCEND FL ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Tabelle 4-8: Analysepopulationen zur Auswertung des Endpunktes Ansprechen in der Studie CA082-092

Vergleich	Analysepopulation	
	Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL)	Vergleichsstudie des ITC ^a
Liso-Cel vs. Mosunetuzumab	ITT-Population	Enrolled Set
Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	Liso-Cel behandelte Efficacy Population	Efficacy Analyseset
Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	Liso-Cel behandelte Efficacy Population	Updated Analyseset
<p>a: Die Mosunetuzumab Analysepopulation stammte aus der Studie GO29781, die Tisagenlecleucel Analysepopulation aus der Studie ELARA und die Axicabtagen-Ciloleucel Analysepopulation aus der Studie ZUMA-5.</p> <p>Abkürzungen: ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-To-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel.</p>		

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Patientenrelevanz

Das PFS wird im gesamten Feld der Onkologie in klinischen Studien von Zulassungsbehörden als wesentlicher Endpunkt gefordert und als relevant angesehen (EMA 2023; FDA 2018). Es handelt sich hierbei um einen kombinierten Endpunkt aus den Nutzenkategorien Mortalität und Morbidität (Ansprechen), der die Ereignisse „Tod“ und „Progression“ umfasst. Das Ereignis „Tod“ ist als solches unbestritten patientenrelevant. Die Leitlinie der EMA zur Evaluierung von Krebsmedikamenten gibt zudem an, dass das PFS ein Kriterium für den Patientennutzen darstellt, wenn der Behandlungserfolg die Toxizitäts- und Toleranzprobleme ausgleicht (EMA 2023). Da das PFS objektiv den direkten Einfluss der Therapie auf den Krankheitsverlauf misst, handelt es sich um einen wichtigen Endpunkt zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Krebstherapie.

Die Diagnose einer Krankheitsprogression ist für viele Krebspatient:innen ein psychisch sehr belastendes Ereignis, welches direkte Folgen für den Alltag und die weitere Behandlung mit sich zieht. So bestätigte eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004, dass die größte Angst vieler Krebspatient:innen das Fortschreiten der Krankheit ist (Herschbach 2004). Eine Studie von Dabisch et al. aus dem Jahr 2014 spricht ebenfalls von einem positiven, psychologischen Einfluss des PFS auf die Patient:innen und zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand gibt (Dabisch 2014).

Die Krankheitsprogression geht unmittelbar mit dem Scheitern der Therapie einher, was im AWG des rezidierten und/oder refraktären FL von besonderer Bedeutung ist. Denn die Patient:innen mit einer doppelten Refraktärität haben eine besonders schlechte Prognose (Casulo 2015; Casulo 2022b) insbesondere im Falle einer POD24, die mit einem deutlich reduzierten PFS sowie einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden ist (Batlevi 2020; Casulo 2022a; Rodgers 2021).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Verlängerung des PFS einen direkten Einfluss auf den weiteren Krankheitsverlauf und das Überleben hat und aufgrund ihrer direkten Auswirkungen auf die psychische Belastung der Patient:innen als patientenrelevant eingestuft werden kann.

Validität

Die Bewertung des PFS basiert auf den standardisierten Kriterien der international anerkannten Lugano-Klassifikation (Cheson 2014) durch welche die Validität gegeben ist.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

Das PFS wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

In der ITT-Population wurde das PFS definiert als der Zeitraum von Leukapherese bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat.

Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und keine Krankheitsprogression aufwiesen, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert.

Das PFS wurde durch das IRC auf Basis bildgebender Verfahren (PET und/oder CT) und den anerkannten und validierten Lugano-Kriterien bewertet. Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Zensierungsregel der EMA (siehe Tabelle 4-7).

Operationalisierung innerhalb der Studie CA082-092

Die Bewertung und Definition des PFS basierte jeweils auf den Spezifikationen der den ITC zugrundeliegenden Studien (BMS 2024b). Die verwendeten Analysepopulationen entsprechen denen des Endpunkts Ansprechen (siehe Tabelle 4-8). Die Definition der Analysepopulationen für die Studie TRANSCEND FL ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Der Patientenfragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein etabliertes und validiertes, generisches Messinstrument zur Untersuchung der Symptomatik und Lebensqualität von onkologischen Patient:innen (Aaronson 1993; Cocks 2015). Aus diesem Grund kommt er häufig in klinischen Studien von onkologischen Therapeutika zum Einsatz. Der Fragebogen umfasst 30 Einzelfragen, welche auf 15 Skalen verteilt sind. Dazu gehören fünf funktionale Skalen (physisch, Rollenfunktion, emotional, kognitiv und sozial), drei Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz), eine Skala für den allgemeinen Gesundheitszustand/die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health Related Quality of Life, HRQoL) und sechs einzelne Symptom-Items (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall und finanzielle Schwierigkeiten). Die Patient:innen müssen sich bei Beantwortung der Fragen zwischen den Likert-Ausprägungen („überhaupt nicht“, „wenig“, „mäßig“ und „sehr“) entscheiden oder sollen eine ja/nein-Antwort geben. Die jeweils mit dem Bezug zur letzten Woche auf einer Skala von 1 bis 4 bewerteten Items (Funktionsskalen und den Symptomskalen) und 1 bis 7 (allgemeiner Gesundheitszustand/HRQoL) werden dann auf einen Wert von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf den Funktionsskalen und der allgemeinen Gesundheitsstatus-/Lebensqualitätsskala bedeuten bessere Funktion bzw. Gesundheitszustand/Lebensqualität. Höhere Werte auf den Symptomskalen bzw. den einzelnen Symptom-Items bedeuten eine schwerere Symptomatik (Aaronson 1993).

Die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 umfasst krankheitstypische Symptome und ist daher entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV patientenrelevant (BMJV 2025). Die Patientenrelevanz der gemessenen Symptomatik anhand des Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 wurde bereits vom G-BA anerkannt (G-BA 2021, 2022).

Validität

Der generische Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist bereits in der Onkologie etabliert und besitzt eine hohe Validität (Aaronson 1993). Die Erfassung der Symptome über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 in klinischen Studien ist in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zu Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen etabliert (DGHO 2013). Der EORTC QLQ-C30 ist somit als valide einzustufen.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

Die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie TRANSCEND FL in der patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported Outcome, PRO)-Analysepopulation ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für die Analyse wurde die Veränderung der Symptomatik im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt. Baseline war dabei definiert als der letzte Erhebungszeitpunkt vor oder zum Zeitpunkt der LDC.

Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS

Patientenrelevanz

Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA Verfahrensordnung (VerfO) (BMJV 2025; G-BA 2023b) ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die EQ-5D VAS ist als generisches Instrument zur Bewertung der Lebensqualität validiert und auch in der Onkologie anerkannt (Pickard 2007; Rabin 2001; Schwenkglenks 2016). Die Erhebung des Gesundheitszustandes über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer vertikal eingeteilten (0 bis 100), 20 cm hohen Skala, auf welcher der Patient/die Patientin die Frage hinsichtlich seines/ihrer Gesundheitszustandes zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 (am unteren Ende der Skala) für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 (am oberen Ende) für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein anerkanntes valides generisches Instrument zur Messung der Lebensqualität (Pickard 2007; Rabin 2001).

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

Der Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde in der Studie TRANSCEND FL in der PRO-Analysepopulation ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für die Analyse wurde die Veränderung im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt. Baseline war dabei definiert als der letzte Erhebungszeitpunkt vor oder zum Zeitpunkt der LDC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA VerfO (BMJV 2025; G-BA 2023b).

Validität

Der Fragebogen EORTC QLQ C30 ist etabliert und besitzt eine hohe Validität (Aaronson 1993). Die Erfassung der Lebensqualität über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 in klinischen Studien ist in der Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung zur hämatologischer und onkologischer Erkrankungen etabliert (DGHO 2013). Der EORTC QLQ-C30 ist somit als valide einzustufen.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

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

Die Operationalisierung und die im Dossier dargestellten Analysen entsprechen denen der Symptomatik gemessen anhand des EORTC QLQ-C30, wie oben beschrieben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des Fragebogens FACT-LymS

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt nach § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA VerfO (BMJV 2025; G-BA 2023b).

Der Fragebogen Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale (FACT-LymS) besteht aus der generellen FACT-Skala und einer 15 Items umfassenden Lymphom-spezifischen Subskala. Untersucht werden Symptome und funktionelle Einschränkungen, die für Lymphompatient:innen von Bedeutung sind, z. B. Fieber, Nachtschweiß, Juckreiz und Gewichtsverlust. In der Studie wurden nur die FACT-LymS-Items betrachtet. Die Antworten konnten Werte auf einer 5-Punkte-Likert-Skala zwischen 0 („überhaupt nicht“) und 4 („sehr viel“) annehmen. Die einzelnen Items wurden zu einem Wert aggregiert, der Werte zwischen 0 und 60 annehmen konnte, wobei ein höherer Wert mit einer besseren Lebensqualität assoziiert ist (Hlubocky 2013).

Validität

Der Fragebogen FACT-LymS wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patient:innen mit NHL entwickelt und validiert (Hlubocky 2013). Zudem wurde der FACT-LymS bereits vom G-BA als bewertungsrelevant angesehen (G-BA 2022). Der FACT-LymS ist ein standardisierter und validierter Fragebogen und zusammen mit dem EORTC in der Indikation der Lymphome am weitesten verbreitet (DGHO 2013; Hlubocky 2013). Daher wird das Messinstrument als valide eingestuft.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des FACT-LymS wurde in der Studie TRANSCEND FL in der PRO-Analysepopulation ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Für die Analyse wurde die Veränderung im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt. Baseline war dabei definiert als der letzte Erhebungszeitpunkt vor oder zum Zeitpunkt der LDC.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind ein Maß für die Verträglichkeit der Therapie und somit für die Sicherheit der Therapie und sind vor allem in Hinblick auf ihre Schwere, Häufigkeit und Behandelbarkeit patientenrelevant. Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann zum einen zu einem Therapieabbruch führen, was eine Reduktion der Effektivität einer Behandlung zur Folge hat, und zum anderen die Medikamentenadhärenz reduzieren, wodurch die Wahrscheinlichkeit auf einen Behandlungserfolg gesenkt wird. Abhängig von ihrer Schwere und ihrer Häufigkeit können UE sowohl unmittelbar als auch mittelbar einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patient:innen haben und sind damit als patientenrelevant anzusehen. Die Lebensqualität kann dabei unmittelbar aufgrund der Symptomatik der UE beeinflusst werden. Auch mittelbare, negative Einflüsse auf die Lebensqualität können durch eine Verminderung der Effektivität der Behandlung und eine Progredienz der Grunderkrankung auftreten. Gemäß § 2 der AM-NutzenV sowie § 3 des 5. Kapitels der G-BA VerfO ist eine Reduzierung der Nebenwirkungen des Arzneimittels als ein patientenrelevantes therapeutisches Ziel anzusehen (BMJV 2025; G-BA 2023b).

Validität

Die Endpunkte zur Verträglichkeit werden als valide betrachtet. Die Erhebung und Dokumentation von UE erfolgt im Rahmen klinischer Studien standardisiert. Alle UE wurden in der Studie TRANSCEND FL entsprechend durch die Prüffärzt:innen nach dem National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 oder höher klassifiziert. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde nach den Kriterien von Lee et al. bewertet, welche eine Standardmethode für die Einstufung und Beurteilung von Zytokin-Freisetzungssyndromen in klinischen Studien mit CAR-T-Zellen darstellten (Lee 2014). Das Tumorlysesyndrom wurde nach Cairo-Bishop klassifiziert, was eine

Standardmethode zur Einstufung und Beurteilung des Tumorlysesyndroms darstellt (Cairo 2004). Es kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der Nebenwirkungen einer subjektiven Interpretation unterliegt.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND FL

Die Verträglichkeit wurde in der Studie TRANSCEND FL in der Liso-Cel behandelten Analysepopulation ausgewertet. UE, welche zwischen der Leukaphese und LDC bzw. zwischen LDC und Infusion mit Liso-Cel auftraten, wurden für die ITT-Population erfasst. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

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

In der Studie TRANSCEND FL waren Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) definiert als UE, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel bis innerhalb von 90 Tagen danach auftraten. Jegliche UE, die nach dem Beginn einer nachfolgenden Krebsbehandlung auftraten, galten nicht als TEAE.

Alle UE wurden gemäß MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 25.1 kodiert und für die verschiedenen Systemorganklassen (System Organ Class, SOC), Preferred Term (PT) und Berichtszeiträume zusammengefasst. Die Schwere der UE wurde durch Prüfärzt:innen nach dem NCI CTCAE Version 5.0 klassifiziert. Eine Ausnahme ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches gemäß den Lee-Kriterien eingestuft wurde (Lee 2014) und das Tumorlysesyndrom, welches nach Cairo-Bishop klassifiziert wurde (Cairo 2004).

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

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

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

- Zytokin-Freisetzungssyndrom,
- Neurologische Toxizität,
- infusionsbezogene Reaktionen,
- Makrophagenaktivierungssyndrom,
- Tumorlysesyndrom,
- Hypogammaglobulinämie,
- länger anhaltende Zytopenie (definiert als ein schweres Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) von einer reduzierten Hämoglobin-, Neutrophilen- oder Thrombozytenzahl zu Tag 29 nach Infusion mit Liso-Cel),
- Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3),
- sekundäre Malignität,
- Autoimmunerkrankungen.

Operationalisierung innerhalb der Studie CA082-092

Die Verträglichkeit wurde in der Studie CA082-092 anhand der in den Einzelstudien verfügbaren Daten zu UESI ausgewertet. Die Kodierung nach MedDRA und Klassifizierung nach NCI CTCAE erfolgte jeweils basierend auf den Spezifikationen der den ITC zugrundeliegenden Studien (BMS 2024b). Folgende UESI sind je nach ITC umfasst:

Liso-Cel vs. Mosunetuzumab:

- jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom,
- schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3),
- jegliche Neurologische Toxizität,
- CTCAE Grad 3/4 Infektionen.

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel:

- jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom,

- jegliche Neurologische Toxizität,
- schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3),
- jegliche Infektionen,
- schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3).

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel:

- jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom,
- schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3),
- jegliche Neurologische Toxizität,
- schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3),
- jegliche Infektionen,
- schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3),
- länger anhaltende Zytopenie.

Die verwendeten Analysepopulationen sowie die Definition der Analysepopulationen für die Studie TRANSCEND FL sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

4.2.5.2.3 Berichtszeiträume

Studie TRANSCEND FL

Die Untersuchung der Patient:innen hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit erstreckte sich über drei Phasen der Behandlung mit Liso-Cel: die Vorbehandlungsphase (Screening, Leukapherese und – falls notwendig – Krebstherapie zur Krankheitskontrolle), die Behandlungsphase (LDC und Infusion mit Liso-Cel) und die Nachbehandlungsphase (nach der Infusion mit Liso-Cel).

Die Patient:innen der Studie TRANSCEND FL sollten über einen Zeitraum von fünf Jahren nachverfolgt werden. Nach Austritt aus der Studie (z. B. durch die Rücknahme der Einwilligungserklärung des Patienten/der Patientin, die Entscheidung durch den Arzt/die Ärztin oder den Abschluss der Nachbeobachtungsphase (Follow-up)) wurden alle mit Liso-Cel behandelten Patient:innen angehalten, an der separaten LTFU-Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen, in welcher diese bis zu 15 Jahre nachbeobachtet werden.

Folgende Berichtszeiträume für UE wurden für die Nutzenbewertung dargestellt:

- Leukapherese bis LDC,

- LDC bis zur Infusion mit Liso-Cel,
- Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich 90 Tage nach der Infusion,
- ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel bis zum Studienende (End of Study, EOS).

Bis zum Zeitpunkt der LDC wurden die UE erhoben, die im Zusammenhang mit der Studienintervention stehen. Ab dem Zeitpunkt der LDC bis 90 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel wurden jegliche UE vollumfänglich erhoben. Im weiteren Studienverlauf (ab Tag 91 nach der Behandlung mit Liso-Cel) wurden nur UE und SUE im Zusammenhang mit Liso-Cel berichtet.

Die UESI wurden innerhalb des Berichtszeitraums vom Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich 90 Tage nach der Infusion erhoben. Die UESI Hypogammaglobulinämie, sekundäre Malignität und Autoimmunerkrankungen wurden ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel weiter erhoben.

Studie CA082-092

Für die Studie CA082-092 wurden die in den jeweiligen zugrundeliegenden Studien definierten Beobachtungszeiten verwendet. Dabei wurde für die ITC der Datenschnitt vom 27.01.2023 der Studie TRANSCEND FL jeweils gegenüber dem Datenschnitt vom 27.08.2021 der Studie GO29781, dem Datenschnitt vom 29.03.2021 der Studie ELARA und dem Datenschnitt vom 14.09.2020 der Studie ZUMA-5 verglichen (BMS 2024b).

4.2.5.2.4 Relevante Kohorten und Analysepopulationen

Studie TRANSCEND FL

Die Studie TRANSCEND FL umfasst fünf Kohorten (Kohorte 1 (4L+ rezidiert oder refraktär (r/r) FL); Kohorte 2 (3L r/r FL); Kohorte 3 (2L r/r FL); Kohorte 3-Extension (2L r/r FL mit POD24 oder mindestens einem erfüllten mGELF-Kriterium); Kohorte 4 (3L+ r/r Marginalzonenlymphom (MZL))), wovon die Kombination aus Kohorten 1 und 2, die sogenannte 3L+ Kohorte, für das vorliegende Nutzendossier relevant ist (BMS 2024d).

In der Studie TRANSCEND FL sind folgende präspezifizierten Analysepopulationen für die vorliegende Nutzenbewertung relevant:

1. Die ITT-Population umfasst alle Patient:innen, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben, alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllten und sich einer Leukapherese unterzogen haben. Die Population wird im Studienbericht als Leukapheresed (ITT) Set bezeichnet.
2. Die Liso-Cel behandelte Population umfasst für die Analysen zur Verträglichkeit alle Patient:innen der ITT-Population, die mit Liso-Cel behandelt wurden. Die Population wird im Studienbericht als Treated Analysis Set bezeichnet.

3. Die Liso-Cel behandelte Efficacy Population beinhaltet alle Patient:innen der Liso-Cel behandelten Population, die basierend auf der Bewertung des IRC vor der Infusion mit Liso-Cel eine PET-positive Erkrankung aufwiesen.
4. Die PRO-Analysepopulation umfasst alle Patient:innen in der Liso-Cel behandelten Population, die das jeweilige PRO-Messinstrument zu Baseline und mindestens einmal nach der Infusion mit Liso-Cel ausgefüllt haben.

Studie CA082-092

Für die Studie CA082-092 wurde für Liso-Cel die 3L+ Kohorte aus der Studie TRANSCEND FL herangezogen jeweils im Vergleich gegenüber der entsprechenden 3L+ Patientenpopulation der Vergleichsstudien GO29781, ELARA und ZUMA-5.

In der Studie CA082-092 wurden für die einzelnen ITC die in Tabelle 4-9 dargestellten Analysepopulationen herangezogen.

Tabelle 4-9: Analysepopulationen der Studie CA082-092

Studie	Behandlungsarm	Analysepopulation
Wirksamkeitsendpunkte		
TRANSCEND FL	Liso-Cel	ITT-Population bzw. Liso-Cel behandelte Efficacy Population ^a
GO29781	Mosunetuzumab	Enrolled Set
ELARA	Tisagenlecleucel	Efficacy Analyseset
ZUMA-5	Axicabtagen-Ciloleucel	Updated Analyseset
Verträglichkeit		
TRANSCEND FL	Liso-Cel	Liso-Cel behandelte Population
GO29781	Mosunetuzumab	Mosunetuzumab behandelte Population
ELARA	Tisagenlecleucel	Full Efficacy Analyseset / Safety Set
ZUMA-5	Axicabtagen-Ciloleucel	Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Population
<p>a: Für den Vergleich gegenüber Mosunetuzumab wurde die ITT-Population und für die Vergleiche gegenüber Tisagenlecleucel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel die Liso-Cel behandelte Efficacy Population herangezogen. Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel. Quelle: BMS 2024b</p>		

4.2.5.2.5 Methodik der Auswertung

Studie TRANSCEND FL

Auswertungsmethoden

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie TRANSCEND FL erfolgten ausschließlich deskriptive Auswertungen.

Ereigniszeitanalysen

Im vorliegenden Dossier wurden die Endpunkte OS, PFS, DOR und TTR mittels Ereigniszeitanalysen betrachtet; hierfür wurde die Kaplan-Meier Methodik verwendet. Mediane Ereigniszeiten und die entsprechenden 95 %-Konfidenzintervalle (KI) wurden berechnet. Die Kaplan-Meier Kurven wurden bis zum Datenschnitt ergänzend dargestellt.

Auswertung longitudinaler Endpunkte

Für kontinuierliche Endpunkte wie die PRO zur Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes wurden die Veränderungen der Skalenwerte im Studienverlauf grafisch dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Binäre Endpunkte, wie das Erreichen eines Ansprechens oder das Auftreten von UE, wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Alle UE wurden nach SOC, PT und Zeitraum zusammengefasst und anhand von Inzidenzraten dargestellt.

Studie CA082-092

Alle Endpunkte in der Studie CA082-092 wurden mittels Matching-adjustierter indirekter Vergleiche (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC) ausgewertet. Grundvoraussetzung für die Durchführung eines MAIC ist das Vorliegen von patientenindividuellen Daten (PID) der Intervention (Liso-Cel) und geeigneten, aggregierten Daten der Vergleichstherapien (Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel). Die Eignung und Vergleichbarkeit der zugrundeliegenden Studien wurde hinsichtlich des Studiendesigns, der Populationen sowie der Operationalisierungen der Endpunkte überprüft (BMS 2024b).

Identifikation relevanter klinischer Faktoren

Bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung ist eine adäquate Adjustierung für Confounder und Effektmodifikatoren ein zentraler Aspekt, um eine möglichst unverzerrte Schätzung für den Unterschied im Behandlungseffekt zu erhalten (IQWiG 2023). Um diesem Aspekt gerecht zu werden, erfolgte eine Identifizierung von klinischen Faktoren, wobei die Ein- und Ausschlusskriterien sowie die Patientencharakteristika der zugrundeliegenden Studien priorisiert wurden. Es erfolgte ein Review von in anderen MAIC im AWG publizierten und in den zugrundeliegenden Studien berichteten klinischen Faktoren sowie eine Konsultierung von klinischen Expert:innen. Insgesamt wurden 40 potenziell wichtige klinische Prognosefaktoren und Behandlungseffektmodifikatoren identifiziert und von klinischen Expert:innen hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Für jeden Komparator wurde jeweils für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eine eigene Rangliste der Faktoren erstellt. Die detaillierten Ergebnisse sind im Studienbericht aufgeführt (BMS 2024b).

Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC)

Die Methodik des Matching und der Adjustierung garantiert bei der Durchführung der ITC eine exakte Ausgewogenheit der klinischen Faktoren zwischen den Studien. Für jeden ITC wurden

die PID aus der Studie TRANSCEND FL, die nicht die Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichsstudie erfüllten, ausgeschlossen (Matching). Danach erfolgte eine neue Gewichtung der PID anhand der relevanten klinischen Faktoren, um eine bestmögliche Angleichung an die Vergleichsstudie zu erreichen. Diese Populationsadjustierung erfolgte mittels Method-of-Moments Propensity-Score Algorithmus. Für alle drei ITC wurden auf Grundlage der Einschätzung der Relevanz durch die klinischen Expert:innen, der Verfügbarkeit von Daten zwischen den Vergleichsstudien, der Ähnlichkeit in den Definitionen, der prognostischen Stärke und der Auswirkung der Gewichtung auf das Modell unterschiedliche klinische Faktoren berücksichtigt (BMS 2024b). Auf Grundlage der ermittelten Gewichte wurden die Endpunkte ausgewertet.

Binäre Endpunkte

Nach dem Matching und der Adjustierung der Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL mit den Vergleichsstudien GO29781, ELARA bzw. ZUMA-5 wurde für die binären Endpunkte zunächst, wie im Studienprotokoll präspezifiziert, der Behandlungseffekt mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet und das OR geschätzt (BMS 2023a). Da in vorläufigen Analysen zum Ansprechen in den Vergleichen gegenüber Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel eine hohe Varianz im OR beobachtet wurde, was eine Interpretation der Ergebnisse erschwerte, erfolgte für diese beiden ITC eine Auswertung anhand eines log-binomialen Modells zur Schätzung des Rate Ratios (RR) (BMS 2024b). Für eine einheitliche Darstellung der Schätzung des Behandlungseffektes und aufgrund einer geringeren Relevanz des OR für die Ableitung eines Zusatznutzens, wurde für alle binären Endpunkte der Behandlungseffekt als RR mittels eines log-binomialen Modells geschätzt.

Ereigniszeitanalysen

Für die Endpunkte DOR und PFS wurden die gewichteten PID aus der Studie TRANSCEND FL mit Pseudo-PID (dabei wurde die Gewichtung für die Pseudo-Beobachtungen als 1 definiert), die Patient:innen aus den Vergleichsstudien repräsentierten, kombiniert. Die Pseudo-PID wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Überlebenskurven generiert und unter Verwendung des Guyot-2012-Ansatzes, die Zeit bis zum Ereignis abgeleitet (Guyot 2012). Der Behandlungseffekt wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet und das Hazard Ratio (HR) geschätzt (BMS 2024b).

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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.

Sensitivitätsanalysen dienen der Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und ermöglichen Schlussfolgerungen gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Mögliche Sensitivitätsanalysen können z. B. die Auswertungen von Endpunkten anhand von verschiedenen Analysesets umfassen.

Studie TRANSCEND FL

Für die Nutzenbewertung wurde für die Studie TRANSCEND FL keine Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Studie CA082-092

Für die Studie CA082-092 wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wenn aufgrund von relevanten Unterschieden in der Studienpopulation durch das Matching oder in Folge der Adjustierung nach den klinischen Faktoren, relevante Einflüsse auf den Behandlungseffekt nicht ausgeschlossen werden konnten. Die dargestellten Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-10 aufgeführt.

Tabelle 4-10: Dargestellte Sensitivitätsanalysen für die Studie CA082-092

ITC	Hauptanalyse	Sensitivitätsanalyse
Wirksamkeitsendpunkte		
Liso-Cel vs. Mosunetuzumab	Die Analyse erfolgte mit der ITT-Population für Liso-Cel.	Die Analyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population.
Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	Die Analyse erfolgte mit einer Adjustierung nach allen 12 relevanten Faktoren (inklusive Bulky Disease).	Die Analyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).
Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	Die Analyse erfolgte unter Ausschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population.	Die Analyse erfolgte unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population. ^a
Verträglichkeit		
Liso-Cel vs. Mosunetuzumab	Die Analyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Population und Adjustierung nach allen relevanten Faktoren.	Nicht zutreffend. ^b
Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel	Die Analyse erfolgte mit einer Adjustierung nach allen 12 relevanten Faktoren (inklusive Bulky Disease).	Die Analyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).
Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel	Die Analyse erfolgte unter Ausschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population.	Die Analyse erfolgte unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie in der Liso-Cel behandelten Population. ^a
<p>a: In der Studie ZUMA-5 erhielt ein deutlich geringerer Anteil an Patient:innen eine Bridging-Therapie im Vergleich zur Studie TRANSCEND FL.</p> <p>b: Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die Verträglichkeit nicht durchgeführt, da es weder relevante Unterschiede zwischen den Analysepopulationen noch zwischen den Adjustierungsszenarien gab, die die Robustheit der Ergebnisse in Frage stellten.</p> <p>Abkürzungen: ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel.</p>		

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.

Bei einer einarmigen Interventionsstudie ist eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedlichen Basisrisiken nicht möglich. Daher sind die präsentierten Subgruppenergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Konsistente Ergebnisse (auch in prognostisch schlechteren Subgruppen) sind positiv zu werten. Bei einarmigen Studien ist es nicht möglich, Effektmodifikatoren zu identifizieren. Es wurden daher keine Untersuchungen für Effektmodifikatoren durchgeführt. Die Darstellung der Subgruppenanalysen der Studie TRANSCEND FL erfolgt deskriptiv im Anhang 4-G. In der Studie CA082-092 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit erfolgten in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population (für ORR und CRR auch in der ITT-Population) und zur Verträglichkeit in der Liso-Cel behandelten Population. Folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:

Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Abstammung (weiß, nicht-weiß; asiatisch, nicht-asiatisch),

- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch),
- Bridging-Therapie während der Herstellung von Liso-Cel (ja, nein),
- konkomitante Behandlung mit Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor (G-CSF) (ja, nein).

Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Abstammung (weiß, nicht-weiß; asiatisch, nicht-asiatisch),
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch).

Zudem wurden im Rahmen des klinischen Studienberichts folgende zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt:

Zusätzliche Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit

- Region (Europa, Nordamerika, Japan).

Zusätzliche Subgruppenanalysen zu den Endpunkten ORR und CRR (auch in der ITT-Population; Durchführung der Subgruppenanalysen erfolgt anhand von Forest Plots)

- FLIPI (0 bis 1, 2, 3 bis 5),
- Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien (1, 2, 3, ≥ 4),
- zuletzt vorausgegangene Therapie mit einem PI3K-Inhibitor (ja, nein),
- vorausgegangene autoSZT (ja, nein),
- refraktär vs. rezidiv,
- Bulky Disease nach mGELF-Kriterien beim Screening (ja, nein),
- vorausgegangene Therapie mit Rituximab und Lenalidomid (ja, nein),
- LDH vor LDC (\leq ULN, $>$ ULN),
- GELF-Kriterien (ja, nein),
- POD24 auf Erstlinientherapie mit Anti-CD20 und Alkylanzien (ja, nein),
- doppelt-refraktär (ja, nein).

Zusätzliche Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit

- Region (Europa, Nordamerika, Japan),
- Bridging-Therapie während der Herstellung von Liso-Cel (ja, nein).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

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

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

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

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

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

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

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 4-11: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TRANSFORM FL (CA082-011) NCT06313996	Nein	Ja	Abgebrochen	<u>Geplante Studiendauer:</u> Ca. 7 Jahre (abgebrochen)	Liso-Cel SoC: R-CHOP Bendamustin + Rituximab Lenalidomid + Rituximab
Abkürzungen: Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NCT: Number of Clinical Trials; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SoC: Standard of Care.					

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

Stand der Information: 03.02.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-11 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
TRANSFORM FL (CA082-011) NCT06313996	Keine Ergebnisse verfügbar.
Abkürzungen: NCT: Number of Clinical Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

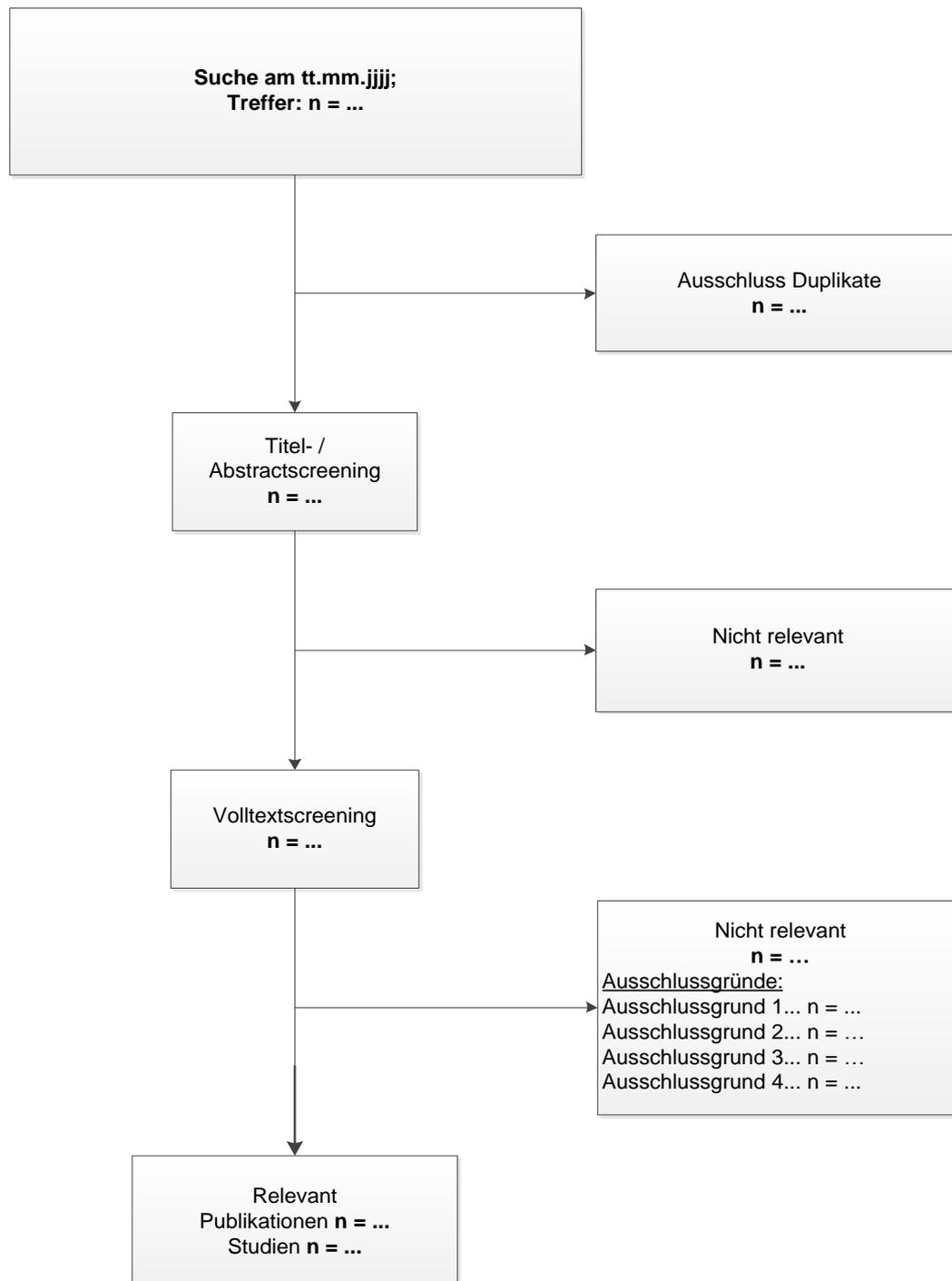


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Da es sich bei der Zulassungsstudie von Liso-Cel um eine einarmige Studie handelt, erfolgte die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken für das zu bewertende Arzneimittel unter „Weitere

Untersuchungen“ (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1). Es wurden keine für die Fragestellung relevanten RCT identifiziert.

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 4-11) 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 4-13: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Da es sich bei der Zulassungsstudie von Liso-Cel um eine einarmige Studie handelt, erfolgte die bibliografische Literaturrecherche sowie die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken für das zu bewertende Arzneimittel unter „Weitere Untersuchungen“ (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

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 4-11) 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 4-14: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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.

Nicht zutreffend.

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 4-15: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Keine.	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine.	-	-	-	-	-	-
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</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>						

Es wurden keine für die Fragestellung relevanten RCT identifiziert.

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 4-16: 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
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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 4-19: 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			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

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

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

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

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

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

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.2.1). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

- 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 4-24: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-25 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 4-25: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-27: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: 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)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 4-31: 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		
Nicht zutreffend.						

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 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-33: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-34: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende

Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-35: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
TRANSCEND FL (JCAR017-FOL-001) NCT04245839	Ja	Ja	Laufend	<u>Studiendauer:</u> Ca. 11 Jahre <u>Datenschnitte:</u> 27.01.2023 10.01.2024	Liso-Cel
CA082-092	Nein ^a	Ja	Abgeschlossen	<u>Datenschnitte^b:</u> 27.01.2023 27.08.2021 29.03.2021 14.09.2020	Liso-Cel Mosunetuzumab Tisagenlecleucel Axicabtagen- Ciloleucel
CA082-013	Nein ^a	Ja	Abgeschlossen	<u>Datenschnitt^c:</u> 10.01.2024	Liso-Cel Konventionelle Therapieoptionen ^d
GC-LTFU-001 NCT03435796	Nein	Ja	Laufend	<u>Studiendauer:</u> Mind. 15 Jahre	Keine (Long-term Follow-up Studie)
TRANSFORM FL (CA082-011) NCT06313996	Nein	Ja	Abgebrochen	<u>Geplante Studiendauer:</u> Ca. 7 Jahre (abgebrochen)	Liso-Cel SoC: R-CHOP Bendamustin + Rituximab Lenalidomid + Rituximab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>a: Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zur Zulassungsstudie eingereicht.</p> <p>b: Die Studiendauer ist nicht zutreffend, da es sich bei der Studie CA082-092 um eine nicht-interventionelle Studie eines indirekten Behandlungsvergleichs handelt.</p> <p>c: Die Studiendauer ist nicht zutreffend, da es sich bei der Studie CA082-013 um eine retrospektive Kohortenstudie handelt.</p> <p>d: Darunter befand sich ein Patient/eine Patientin unter Behandlung mit Epcoritamab. Die große Mehrheit der Patient:innen war unter Behandlung von Chemotherapien bzw. Chemoimmuntherapien.</p> <p>Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NCT: Number of Clinical Trials; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin), Vincristin, Predniso(lo)n; SoC: Standard of Care.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03.02.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-35 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA082-013	Vergleichstherapie entspricht nicht der zVT, es liegt somit kein geeigneter Vergleich für die Nutzenbewertung vor.
GC-LTFU-001 NCT03435796	Keine Intervention (Long-Term Follow-up-Studie).
TRANSFORM FL (CA082-011) NCT06313996	Keine Ergebnisse verfügbar.
Abkürzungen: NCT: Number of Clinical Trials; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

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

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

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

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

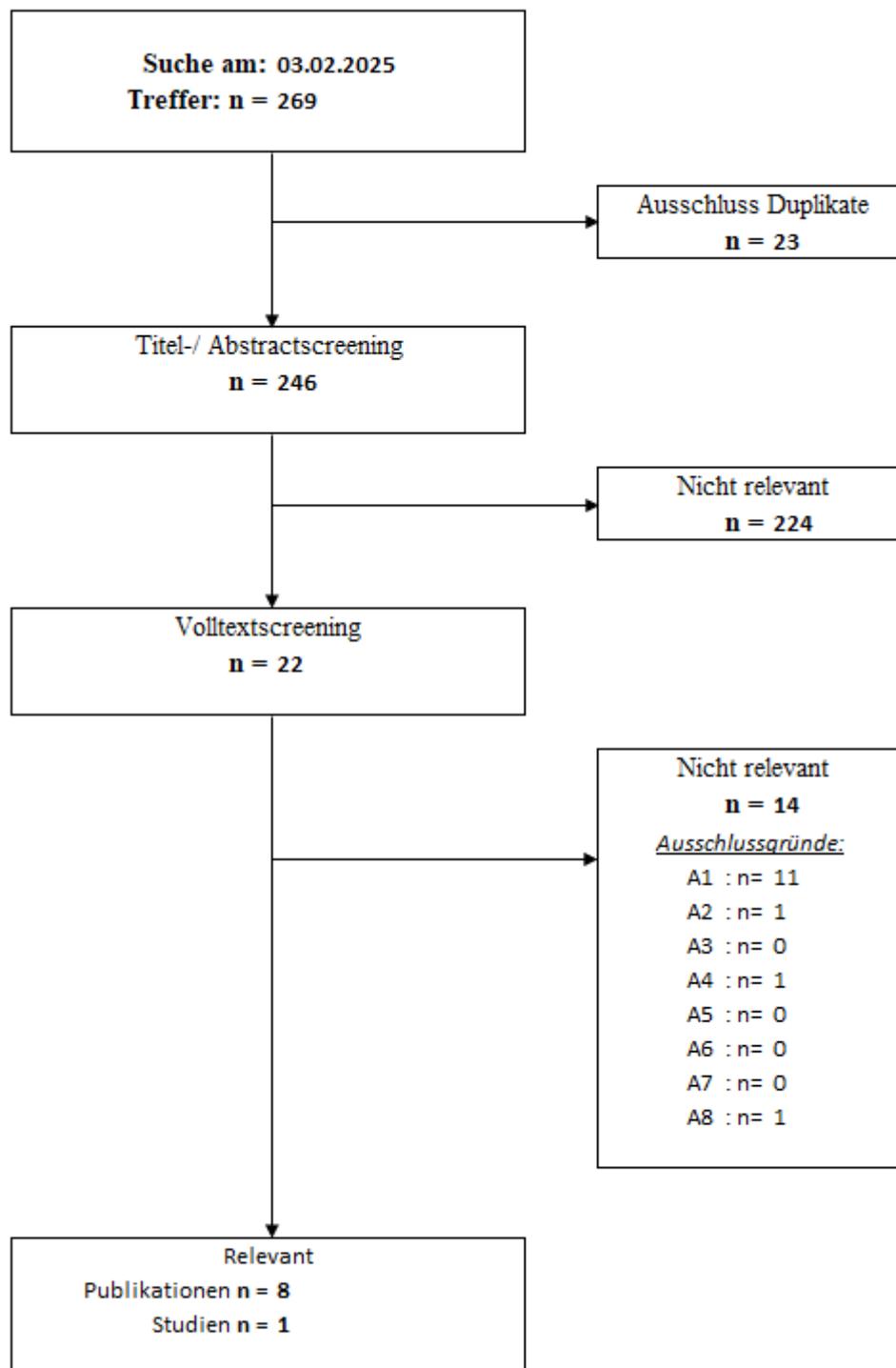


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Liso-Cel wurde in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials am

03.02.2025 durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 269 Treffer, von denen 246 nach Entfernung der Duplikate (n = 23) anhand der Titel und Abstracts gesichtet wurden. Nach Ausschluss von 224 Publikationen wurden 22 Publikationen im Volltextscreening betrachtet. Die nicht relevanten Publikationen (n = 14) wurden ausgeschlossen, sodass acht Publikationen verblieben. Es handelt sich hierbei um acht Publikationen zur Studie TRANSCEND FL, wobei sich eine Publikation auf den indirekten Behandlungsvergleich gegenüber Mosunetuzumab bezieht.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-35) 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 4-37: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
TRANSCEND FL	clinicaltrials.gov: NCT04245839 (ClinicalTrials.gov 2025) EU-CTR: 2024-510966-18 (EU-CTR 2025)	Ja	Ja	Laufend
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>Abkürzungen: EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: EU Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: Number of Clinical Trials.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-37 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.02.2025

Über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 10.02.2025 keine zusätzlich bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, Publikationen oder Studienberichte identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-35) 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 4-38: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 10.02.2025

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 4-39: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Keine	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine	-	-	-	-	-	-
einarmig						
TRANSCEND FL	Ja	Ja	Nein	Ja (BMS 2023b, 2024e)	Ja clinicaltrials.gov: NCT04245839 (ClinicalTrials.gov 2025) EU-CTR: 2024-510966-18 (EU-CTR 2025)	Ja (Borchmann P. 2024; Cartron 2023; Dahiya 2024; Morschhauser 2023; Morschhauser 2024; Nastoupil 2023b; Romero 2024)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
nicht-interventionell						
CA082-092	Nein ^e	Ja	Nein	Ja (BMS 2024b)	Nein	Ja (Nastoupil 2023a)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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>e: Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA ergänzend zur Zulassungsstudie eingereicht.</p> <p>Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); EU-CTR: EU-Clinical Trials Register; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NCT: Number of Clinical Trials.</p>						

Im Zulassungsverfahren von Liso-Cel für das rezidierte oder refraktäre FL wurden neben der einarmigen Zulassungsstudie TRANSCEND FL ebenfalls zwei nicht-interventionelle Studien bei der EMA eingereicht. Die Studie CA082-092 vergleicht patientenindividuelle Daten von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND FL gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) sowie Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) mithilfe von ITC unter Anwendung von MAIC-Analysen. Da es sich hierbei um die bestverfügbare Evidenz gegenüber relevanten Therapieoptionen der zVT handelt, werden die Ergebnisse im vorliegenden Nutzendossier ebenfalls dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Studie CA082-013 vergleicht patientenindividuelle Daten von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND FL mithilfe von ITC, unter Anwendung von Propensity-Score-basierten Methoden, gegenüber patientenindividuellen Daten verschiedener konventioneller Therapieoptionen historischer Kohorten aus klinischen Studien und Real World Evidence (RWE)-Datenbanken. Die in dieser nicht-interventionellen Studie enthaltenen Vergleichstherapien bilden jedoch nicht den aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse und die Behandlungsrealität im vorliegenden AWG ab (DGHO 2024; G-BA 2023a; NCCN 2025) und sind daher aus Sicht von BMS insgesamt nicht als Teil der zVT anzusehen (siehe Modul 3.1). Aus diesem Grund wird nachfolgend auf eine detaillierte Darstellung der Studie verzichtet. Zur Einordnung der klinischen Relevanz von Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen, die der G-BA teilweise ebenfalls als Teil der zVT betrachtet, werden die Ergebnisse jedoch in Abschnitt 4.4 ergänzend dargestellt.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien sind somit die einarmige Zulassungsstudie TRANSCEND FL sowie die Studie CA082-092, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) mittels ITC gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) verglichen wurde.

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 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien 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
TRANSCEND FL ^a	Einarmige, offene, multizentrische, Multi-Kohorten Phase II-Studie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach mindestens 2 vorausgegangenen systemischen Therapielinien	<u>Intervention:</u> Liso-Cel: ITT-Population (N = 114) Liso-Cel behandelte Population (N = 107)	<u>Studiendauer:</u> ca. 11 Jahre (laufend) <u>Datenschnitte:</u> 27.01.2023 10.01.2024	Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Schweden, Spanien, UK), Kanada, USA, Japan 07/2020 bis voraussichtlich 09/2031	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Rate des kompletten Ansprechens • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben • Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS) • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA082-092 ^b	Nicht- interventionelle, retrospektive, indirekte Vergleichsstudie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem FL ab der dritten Therapielinie	<p>Nicht zutreffend.^b</p> <p><u>Für die ITC relevante Populationen der jeweiligen Studie:</u></p> <p><u>Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL):</u></p> <p>ITT-Population (N = 114)</p> <p>Liso-Cel behandelte Efficacy Population (N = 101)</p> <p>Liso-Cel behandelte Population (N = 107)</p> <p><u>Mosunetuzumab (aus Studie GO29781): Enrolled Set (N = 90)</u></p>	<p><u>Datenschnitte:</u></p> <p><u>Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL):</u> 27.01.2023</p> <p><u>Mosunetuzumab (aus Studie GO29781):</u> 27.08.2021</p> <p><u>Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA):</u> 29.03.2021</p> <p><u>Axicabtagen- Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5):</u> 14.09.2020</p>	<p><u>Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL):</u> Europa (Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Schweden, Spanien, UK), Kanada, USA, Japan</p> <p><u>Mosunetuzumab (aus Studie GO29781):</u> Australien, Europa (Deutschland, Spanien, UK), Kanada, Südkorea, USA</p>	<p><u>Endpunkte^c:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen • Rate des kompletten Ansprechens • Dauer des Ansprechens • Progressionsfreies Überleben • Verträglichkeit (UESI)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Behandelte Population (N = 90)	<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<u>Tisagenlecleucel</u> (aus Studie <u>ELARA</u>): Australien, Europa (Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Niederlande, Norwegen, Spanien, UK), Japan, USA	
			<u>Tisagenlecleucel</u> (aus Studie <u>ELARA</u>): Efficacy Analyseset (N = 94) Full Efficacy Analyseset/ Safety Set (N = 97)		<u>Axicabtagen- Ciloleucel</u> (aus <u>Studie ZUMA-5</u>): Frankreich, USA	
			<u>Axicabtagen- Ciloleucel</u> (aus <u>Studie ZUMA-5</u>): Updated Analyseset (N = 86) Behandelte Population (N = 124)		04/2023 bis 05/2024	

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine Multi-Kohortenstudie, in welche Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach einer, zwei bzw. drei oder mehr Linien einer systemischen Therapie sowie auch Patient:innen mit MZL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eingeschlossen wurden. Die dargestellten Informationen beziehen sich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population von Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.</p> <p>b: Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) mittels MAIC verglichen wurde.</p> <p>c: Eine Analyse des OS war für die im vorliegenden Dossier für die Nutzenbewertung herangezogenen ITC aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in der Studie TRANSCEND FL zum Datenschnitt vom 27.01.2023 (Studie TRANSCEND FL) nicht möglich. In einem Update der ITC für den späteren Datenschnitt der Studie TRANSCEND FL (10.01.2024) konnten entsprechende Analysen durchgeführt werden. Diese Ergebnisse sind in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); MZL: Marginalzonenlymphom; N: Anzahl der Patient:innen; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse.; UK: Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).</p>						

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrollarm	Vorbereitung.
TRANSCEND FL	Einmalige Infusion mit Liso-Cel mit einer Einmaldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen	Nicht zutreffend.	Als LDC wird Fludarabin i.v. ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ für 3 Tage) und Cyclophosphamid i.v. ($300 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ für 3 Tage) eingesetzt (Abschluss 2 bis 7 Tage vor der Infusion mit Liso-Cel). Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Infusion mit Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol (500 bis 650 mg p.o.) und Diphenhydramin (25 – 50 mg p.o. oder i.v.) oder falls nicht verfügbar, einem anderen H1-Antihistaminikum (p.o. oder i.v.) erhalten. Patient:innen konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin während der Herstellung von Liso-Cel (d. h. zwischen Leukapherese und vor LDC) eine Bridging-Therapie erhalten.
CA082-092 ^a	<u>Liso-Cel:</u> siehe TRANSCEND FL <u>Mosunetuzumab (Studie GO29781):</u> 21-tägige Zyklen, wobei Zyklus 1 aus einer Step-up-Dosierung besteht: 1 mg an Tag 1 des Zyklus 1, 2 mg an Tag 8 des Zyklus 1, 60 mg an Tag 15 des Zyklus 1 und Tag 1 des Zyklus 2 und 30 mg an Tag 1 ab Zyklus 3 <u>Tisagenlecleucel (Studie ELARA):</u> Einmalige Infusion von $0,6$ bis $6,0 \times 10^8$ CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen <u>Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5):</u>	Nicht zutreffend.	<u>Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781):</u> Prämedikation mit Kortikosteroiden <u>Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA):</u> Vor Infusion mit Tisagenlecleucel wurde eine LDC durchgeführt. Patient:innen erhielten dabei täglich Fludarabin (25 mg/m^2) und Cyclophosphamid (250 mg/m^2) für 3 Tage, oder täglich Bendamustin (90 mg/m^2) für 2 Tage. Patient:innen konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin vor der Infusion mit Tisagenlecleucel eine Bridging-Therapie erhalten.

Studie	Intervention	Kontrollarm	Vorbehandlung.
	Einmalige Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, 2 x 10 ⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen pro kg		<u>Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5):</u> Vor Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel wurde eine LDC durchgeführt. Patient:innen erhielten dabei täglich Fludarabin (30 mg/m ²) und Cyclophosphamid (500 mg/m ²) für 3 Tage. Patient:innen konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin vor der LDC eine Bridging-Therapie erhalten.
<p>a: Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie in der Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5) mittels MAIC verglichen wurde. Die dargestellten Informationen beziehen sich auf die verfügbaren Daten aus den einarmigen Studien, welche für die ITC verwendet wurden.</p> <p>Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); ITC: Indirect Treatment Comparison, i.v.: Intravenös; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); p.o.: Per oral.</p>			

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie TRANSCEND FL mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TRANSCEND FL		
Charakteristika	ITT-Population (N =114)	Liso-Cel behandelte Population (N =107)
Demografische Charakteristika		
Alter (Jahre)		
Mittelwert	61,3	61,3
Median	62,0	62,0
Min; Max	23; 80	23; 80
Standardabweichung	10,14	10,30
Altersgruppe, n (%)		
< 65 Jahre	68 (59,6)	65 (60,7)
≥ 65 bis < 75 Jahre	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 Jahre	10 (8,8)	10 (9,3)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	42 (36,8)	41 (38,3)
Weiblich	72 (63,2)	66 (61,7)

TRANSCEND FL		
Charakteristika	ITT-Population (N =114)	Liso-Cel behandelte Population (N =107)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (4,4)	5 (4,7)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	79 (69,3)	74 (69,2)
Nicht berichtet	30 (26,3)	28 (26,2)
Abstammung, n (%)		
Asiatisch	12 (10,5)	10 (9,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	3 (2,6)	3 (2,8)
Weiß	63 (55,3)	60 (56,1)
Nicht berichtet	36 (31,6)	34 (31,8)
Region, n (%)		
Europa	64 (56,1)	61 (57,0)
Japan	11 (9,6)	9 (8,4)
Nordamerika	39 (34,2)	37 (34,6)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
FL-Typ und histologischer Subtyp/Grad beim Screening, n (%)		
FL	114 (100,0)	107 (100,0)
Grad 1	10 (8,8)	10 (9,3)
Grad 2	75 (65,8)	71 (66,4)
Grad 3A	28 (24,6)	25 (23,4)
Grad 3B	0	0
Nicht berichtet	1 (0,9)	1 (0,9)
Zeit seit der ersten B-Zell-NHL-Diagnose bis zur Infusion mit Liso-Cel (Jahre)		
N	111	107
Mittelwert	6,907	7,036
Median	5,040	5,136
Min; Max	0,70; 35,27	0,70; 35,27
Standardabweichung	5,4480	5,5041
Zeit seit der ersten B-Zell-NHL-Diagnose bis zur ersten PD (Jahre)		
N	114	107
Mittelwert	2,934	2,917
Median	1,947	2,001
Min; Max	0,25; 16,50	0,25; 16,50
Standardabweichung	2,6917	2,5822
≤ 24 Monate, n (%)	58 (50,9)	53 (49,5)

TRANSCEND FL		
Charakteristika	ITT-Population (N =114)	Liso-Cel behandelte Population (N =107)
Zeit seit der ersten B-Zell-NHL-Behandlung bis zur ersten PD (Monate)		
N	114	107
Mittelwert	26,15	25,86
Median	18,05	17,94
Min; Max	1,1; 105,6	1,1; 105,6
Standardabweichung	23,184	22,597
≤ 24 Monate, n (%)	72 (63,2)	67 (62,6)
Zeit seit dem letzten Rezidiv bis zur Infusion mit Liso-Cel (Jahre)		
N	107	107
Mittelwert	0,522	0,522
Median	0,361	0,361
Min; Max	0,03; 3,18	0,03; 3,18
Standardabweichung	0,5206	0,5206
≤ 6 Monate, n (%)	77 (67,5)	77 (72,0)
≤ 12 Monate, n (%)	98 (86,0)	98 (91,6)
Zeit seit Abschluss der letzten systemischen Therapie bis zur PD (Monate)		
N	110	104
Mittelwert	9,25	9,55
Median	1,82	1,87
Min; Max	-4,4; 115,0	-4,4; 115,0
Standardabweichung	19,553	19,976
PD vor Therapieende, n (%)	22 (19,3)	20 (18,7)
≥ 0 bis ≤ 6 Monate, n (%)	52 (45,6)	49 (45,8)
> 6 bis ≤ 12 Monate, n (%)	12 (10,5)	12 (11,2)
Lymphatöse Beteiligung in Knochenmarkbiopsie, n (%)		
Ja	10 (8,8)	9 (8,4)
Nein	6 (5,3)	5 (4,7)
Unbekannt	98 (86,0)	93 (86,9)
Lymphomzellen (%)		
N	7	7
Mittelwert	29,61	29,61
Median	30,00	30,00
Min; Max	0,0; 90,0	0,0; 90,0
Standardabweichung	30,949	30,949
Anzahl der Beteiligung extranodaler Seiten (gemäß Prüfer:in) beim Screening, n (%)		
0	50 (43,9)	49 (45,8)
1	29 (25,4)	25 (23,4)
> 1	34 (29,8)	32 (29,9)
Nicht berichtet	1 (0,9)	1 (0,9)

TRANSCEND FL		
Charakteristika	ITT-Population (N =114)	Liso-Cel behandelte Population (N =107)
FLIPI beim Screening, n (%)		
0 bis 1	13 (11,4)	12 (11,2)
2	35 (30,7)	34 (31,8)
3 bis 5	66 (57,9)	61 (57,0)
Fehlend	0	0
Krankheitsstadium nach Ann-Arbor-Klassifikation beim Screening, n (%)		
I	1 (0,9)	1 (0,9)
II	11 (9,6)	11 (10,3)
III	42 (36,8)	39 (36,4)
IV	60 (52,6)	56 (52,3)
B-Symptomatik beim Screening, n (%)		
Ja	20 (17,5)	18 (16,8)
Nein	92 (80,7)	87 (81,3)
Fehlend	2 (1,8)	2 (1,9)
Bestätigte Beteiligung des ZNS beim Screening, n (%)		
Ja	0	0
Nein	114 (100,0)	107 (100,0)
ECOG PS beim Screening, n (%)		
0	68 (59,6)	65 (60,7)
1	46 (40,4)	42 (39,3)
> 1	0	0
ECOG PS vor LDC, n (%)		
0	65 (57,0)	63 (58,9)
1	43 (37,7)	40 (37,4)
2	1 (0,9)	1 (0,9)
> 2	0	0
Nicht berichtet	5 (4,4)	3 (2,8)
ECOG PS vor Infusion mit Liso-Cel, n (%)		
0	54 (47,4)	52 (48,6)
1	52 (45,6)	50 (46,7)
2	1 (0,9)	1 (0,9)
>2	0	0
Nicht berichtet	7 (6,1)	4 (3,7)

TRANSCEND FL		
Charakteristika	ITT-Population (N =114)	Liso-Cel behandelte Population (N =107)
LDH vor LDC, n (%)		
≤ ULN	62 (54,4)	60 (56,1)
> ULN	51 (44,7)	47 (43,9)
≥ 500 U/l	6 (5,3)	5 (4,7)
< 500 U/l	107 (93,9)	102 (95,3)
Nicht berichtet	1 (0,9)	-
Absolute Lymphozytenzahl vor Leukapherese, n (%)		
< 0,1 × 10 ⁹ /L	0	0
≥ 0,1 × 10 ⁹ /L und < 0,3 × 10 ⁹ /L	6 (5,3)	6 (5,6)
≥ 0,3 × 10 ⁹ /L	108 (94,7)	101 (94,4)
Modifizierte GELF-Kriterien zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs, n (%)		
Ja	62 (54,4)	57 (53,3)
Symptome ähnlich zu FL	15 (13,2)	13 (12,1)
Bedrohte Endorganfunktion / Zytopenie sekundär zum Lymphom/Bulky Disease	25 (21,9)	24 (22,4)
Splenomegalie	5 (4,4)	4 (3,7)
Konstante PD über mindestens 6 Monate	17 (14,9)	16 (15,0)
Nein	52 (45,6)	50 (46,7)
Doppelt-refraktär n (%)		
Ja	74 (64,9)	69 (64,5)
Nein	40 (35,1)	38 (35,5)
POD24 seit Diagnose nach Beginn der Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien innerhalb von 6 Monaten seit der ersten FL-Diagnose, n (%)		
Ja	52 (45,6)	46 (43,0)
Nein	62 (54,4)	61 (57,0)
POD24 auf Erstlinientherapie mit Anti-CD20 und Alkylanzien, n (%)		
Ja	63 (55,3)	58 (54,2)
Nein	50 (43,9)	48 (44,9)
Nicht bestimmbar	1 (0,9)	1 (0,9)
Bulky Disease nach modifizierten GELF-Kriterien beim Screening, n (%)		
Ja	36 (31,6)	34 (31,8)
Nein	78 (68,4)	73 (68,2)
Bulky Disease nach modifizierten GELF-Kriterien bei Vorbehandlung, n (%)		
Ja	19 (16,7)	18 (16,8)
Nein	95 (83,3)	89 (83,2)

TRANSCEND FL		
Charakteristika	ITT-Population (N =114)	Liso-Cel behandelte Population (N =107)
Vorausgegangene Therapien		
Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien		
N	114	107
Mittelwert	3,3	3,2
Median	3,0	3,0
Min; Max	2; 10	2; 10
Standardabweichung	1,66	1,58
Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien, n (%)		
0	0	0
1	0	0
2	48 (42,1)	47 (43,9)
3	29 (25,4)	25 (23,4)
4	19 (16,7)	18 (16,8)
≥ 5	18 (15,8)	17 (15,9)
Anzahl der vorausgegangenen systemischen Therapielinien		
N	114	107
Mittelwert	3,2	3,1
Median	3,0	3,0
Min; Max	2; 10	2; 10
Standardabweichung	1,53	1,42
Anzahl der vorausgegangenen systemischen Therapielinien, n (%)		
0	0	0
1	0	0
2	49 (43,0)	48 (44,9)
3	30 (26,3)	26 (24,3)
4	20 (17,5)	19 (17,8)
≥ 5	15 (13,2)	14 (13,1)
Zeit seit Beginn der zuletzt vorausgegangenen systemischen Therapie vor Infusion mit Liso-Cel (Jahre)		
N	107	107
Mittelwert	1,97	1,97
Median	1,22	1,22
Min; Max	0,2; 13,1	0,2; 13,1
Standardabweichung	2,395	2,395
Refraktär oder rezidiert auf die letzte systemische Therapie, n (%)		
Refraktär	42 (36,8)	39 (36,4)
Rezidiert	72 (63,2)	68 (63,6)

TRANSCEND FL		
Charakteristika	ITT-Population (N =114)	Liso-Cel behandelte Population (N =107)
Vorausgegangene HSZT, n (%)		
Ja	34 (29,8)	33 (30,8)
Autologe	34 (29,8)	33 (30,8)
Allogene	0	0
Nein	80 (70,2)	74 (69,2)
Bestes Ansprechen auf die zuletzt vorausgegangene systemische Therapie, n (%)		
Komplettes Ansprechen	42 (36,8)	40 (37,4)
Partielles Ansprechen	31 (27,2)	29 (27,1)
Stabile Erkrankung	15 (13,2)	14 (13,1)
Krankheitsprogression	26 (22,8)	24 (22,4)
Zuletzt vorausgegangene Therapie mit einem PI3K-Inhibitor, n (%)		
Ja	26 (22,8)	24 (22,4)
Nein	88 (77,2)	83 (77,6)
Zuletzt vorausgegangene Therapie mit Rituximab und Lenalidomid, n (%)		
Ja	24 (21,1)	23 (21,5)
Nein	90 (78,9)	84 (78,5)
Abkürzungen: BMI: Body Mass Index; B-Zell-NHL: B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom; CD: Cluster of Differentiation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; GELF: Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT: Intention-To-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); LDH: Lactatdehydrogenase; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months); ULN: Obergrenze des Normwertes (Upper Limit of Normal); ZNS: Zentrales Nervensystem.		

Im Folgenden werden für die Studie CA082-092 die Baseline-Charakteristika für den jeweiligen ITC von Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA) und Axicabtagen-Ciloeucel (aus Studie ZUMA-5) getrennt nach Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Hauptanalysen dargestellt. Bei den dargestellten Charakteristika handelt es sich um die jeweils relevanten klinischen Faktoren nach Matching und Adjustierung, die zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien berücksichtigt wurden. Insgesamt sind alle relevanten klinischen Faktoren nach dem Matching und der Adjustierung in den jeweiligen ITC gut balanciert (siehe Tabelle 4-43 bis Tabelle 4-48).

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (Studie GO29781) nach Matching und Adjustierung^a		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel ITT-Population (ESS = 71,4)	Mosunetuzumab Enrolled Set (N = 90)
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien, n (%)		
2	34,1 (37,8)	34 (37,8)
3	28,1 (31,1)	28 (31,1)
>3	28,1 (31,1)	28 (31,1)
POD24, n (%)	47,2 (52,2)	47 (52,2)
Bulky Disease beim Screening, n (%)^b	31,1 (34,4)	31 (34,4)
FLIPI, n (%)		
Niedrig (0 bis 1)	26,1 (28,9)	26 (28,9)
Mittel (2)	24,1 (26,7)	24 (26,7)
Hoch (3 bis 5)	40,1 (44,4)	40 (44,4)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)^c		
Nein	28,1 (31,1)	28 (31,1)
Ja	62,2 (68,9)	62 (68,9)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
Doppelt-refraktär, n (%)	48,2 (53,3)	48 (53,3)
ECOG PS beim Screening, n (%)		
0	53,2 (58,9)	53 (58,9)
1	37,1 (41,1)	37 (41,1)
Geschlecht – Weiblich, n (%)	35,1 (38,9)	35 (38,9)
Vorausgegangene autoSZT, n (%)	19,1 (21,1)	19 (21,1)
<p>a: Weitere Baseline-Charakteristika wurden als wichtig erachtet, waren jedoch für die Adjustierung nicht verfügbar oder reduzierten die ESS zu stark.</p> <p>b: Die Definition von Bulky Disease aus der Studie TRANSCEND FL wurde an die Definition aus der Studie GO29781 angeglichen, in welcher jeder Durchmesser > 6 cm als Bulky Disease angesehen wurde.</p> <p>c: Die Definition von refraktär auf die letzte Therapie aus der Studie TRANSCEND FL wurde an die Definition aus der Studie GO29781 angeglichen. Als refraktär galt ein bestes Ansprechen, das nicht CR oder PR war oder wenn innerhalb von ≤ 6 Monaten nach der letzten Behandlung eine PD dokumentiert wurde.</p> <p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Effective Sample Size; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucl; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response).</p> <p>Quelle: BMS 2024b</p>		

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (Studie GO29781) nach Matching und Adjustierung^a		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Population (ESS = 81,9)	Mosunetuzumab behandelte Population (N = 90)
Anzahl vorheriger systemischer Therapielinien, n (%)		
2	34,7 (37,8)	34 (37,8)
3	28,6 (31,1)	28 (31,1)
>3	28,6 (31,1)	28 (31,1)
Alter, MW (STD)	60 (10,4)	60 (10,4)
Bulky Disease beim Screening, n (%)^b	31,7 (34,4)	31 (34,4)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)^c		
Nein	28,6 (31,1)	28 (31,1)
Ja	63,3 (68,9)	62 (68,9)
Fehlend	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsstadium, n (%)		
I oder II	21,4 (23,3)	21 (23,3)
III oder IV	70,4 (76,7)	69 (76,7)
ECOG PS beim Screening, n (%)		
0	54,1 (58,9)	53 (58,9)
1	37,8 (41,1)	37 (41,1)
Geschlecht – Weiblich, n (%)	35,7 (38,9)	35 (38,9)
<p>a: Weitere Baseline-Charakteristika wurden als wichtig erachtet, waren jedoch für die Adjustierung nicht verfügbar oder reduzierten die ESS zu stark.</p> <p>b: Die Definition von Bulky Disease aus der Studie TRANSCEND FL wurde an die Definition aus der Studie GO29781 angeglichen, in welcher jeder Durchmesser > 6 cm als Bulky Disease angesehen wurde.</p> <p>c: Die Definition von refraktär auf die letzte Therapie aus der Studie TRANSCEND FL wurde an die Definition aus der Studie GO29781 angeglichen. Als refraktär galt ein bestes Ansprechen, das nicht CR oder PR war oder wenn in ≤ 6 Monaten nach der letzten Behandlung eine PD dokumentiert wurde.</p> <p>Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Effective Sample Size; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); STD: Standardabweichung (Standard Deviation).</p> <p>Quelle: BMS 2024b</p>		

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Tisagenlecleucel (Studie ELARA) nach Matching und Adjustierung		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Efficacy Population (ESS = 19,0)	Tisagenlecleucel Efficacy Analyseset (N = 94)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
< 3	7,2 (25,5)	24 (25,5)
≥ 3	21,0 (74,5)	70 (74,5)
POD24, n (%)		
Nein	9,9 (35,1)	33 (35,1)
Ja	18,3 (64,9)	61 (64,9)
Bulky Disease zu Baseline, n (%)		
Nein	9,9 (35,1)	33 (35,1)
Ja	18,3 (64,9)	61 (64,9)
FLIPI, n (%)		
< 3	11,1 (39,4)	37 (39,4)
≥ 3	17,1 (60,6)	57 (60,6)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)		
Nein	6,0 (21,3)	17 (18,1)
Ja	22,2 (78,7)	74 (78,7)
Doppelt-refraktär, n (%)		
Nein	8,7 (30,9)	29 (30,9)
Ja	19,5 (69,1)	65 (69,1)
ECOG PS vor der Infusion, n (%)		
0	16,3 (57,7)	56 (57,7)
≥ 1	11,9 (42,3)	41 (42,3)
Fehlend	0,0 (0)	0 (0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	19,2 (68,1)	64 (68,1)
Weiblich	9,0 (31,9)	30 (31,9)
Vorausgegangene autoSZT, n (%)		
Nein	17,7 (62,8)	59 (62,8)
Ja	10,5 (37,2)	35 (37,2)
Bridging-Therapie, n (%)		
Nein	15,0 (53,2)	50 (53,2)
Ja	13,2 (46,8)	44 (46,8)

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Tisagenlecleucel (Studie ELARA) nach Matching und Adjustierung		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Efficacy Population (ESS = 19,0)	Tisagenlecleucel Efficacy Analyseset (N = 94)
Histologischer Subtyp, n (%)		
FL Grad 1 oder Grad 2	25,5 (90,4)	85 (90,4)
FL Grad 3A	2,7 (9,6)	9 (9,6)
Fehlend	0,0 (0)	0 (0)
Region, n (%)		
USA	7,8 (27,7)	26 (27,7)
International	20,4 (72,3)	68 (72,3)
Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Effective Sample Size; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression Of Disease within 24 Months).		
Quelle: BMS 2024b		

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Tisagenlecleucel (Studie ELARA) nach Matching und Adjustierung		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Population (ESS = 23,1)	Tisagenlecleucel Full Efficacy Analyseset (N = 97)
Anzahl vorheriger Therapielinien (dichotomisiert), n (%)		
< 5	26,2 (72,2)	70 (72,2)
≥ 5	10,1 (27,8)	27 (27,8)
Alter, n (%)		
< 65	27,3 (75,3)	73 (75,3)
≥ 65	9,0 (24,7)	24 (24,7)
Bulky Disease beim Screening, n (%)		
Nein	13,1 (36,1)	35 (36,1)
Ja	23,2 (63,9)	62 (63,9)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)		
Nein	7,9 (21,6)	21 (21,6)
Ja	28,4 (78,4)	76 (78,4)

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Tisagenlecleucel (Studie ELARA) nach Matching und Adjustierung		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Population (ESS = 23,1)	Tisagenlecleucel Full Efficacy Analyseset (N = 97)
Doppelt-refraktär, n (%)		
Nein	11,6 (32,0)	31 (32,0)
Ja	24,7 (68,0)	66 (68,0)
ECOG PS vor der Infusion, n (%)		
0	15,3 (42,3)	56 (57,7)
≥ 1	15,3 (42,3)	41 (42,3)
Fehlend	0,0 (0)	0 (0)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	23,9 (66,0)	64 (66,0)
Weiblich	12,3 (34,0)	33 (34,0)
FLIPI zu Studienbeginn, n (%)		
< 3	14,6 (40,2)	39 (40,2)
≥ 3	21,7 (59,8)	58 (59,8)
Bridging-Therapie, n (%)		
Nein	19,8 (54,6)	53 (54,6)
Ja	16,5 (45,4)	44 (45,4)
POD24, n (%)		
Nein	13,5 (37,1)	36 (37,1)
Ja	22,8 (62,9)	61 (62,9)
Histologischer Subtyp, n (%)		
FL Grad 1 oder Grad 2	32,5 (89,7)	87 (89,7)
FL Grad 3A	3,7 (10,3)	10 (10,3)
Fehlend	0,0 (0)	0 (0)
Vorausgegangene autoSZT, n (%)		
Nein	23,2 (63,9)	62 (63,9)
Ja	13,1 (36,1)	35 (36,1)
<p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Effective Sample Size; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression Of Disease within 24 Months).</p> <p>Quelle: BMS 2024b</p>		

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5) nach Matching und Adjustierung		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Efficacy Population (ohne Bridging-Therapie) (ESS = 19,9)	Axicabtagen-Ciloleucel Updated Analyseset (N = 86)
FLIPI, n (%)		
0 bis 1	4,0 (15,1)	13 (15,1)
2	10,2 (38,4)	33 (38,4)
3 bis 5	12,4 (46,5)	40 (46,5)
Bulky Disease beim Screening, n (%)	13,6 (51,2)	44 (51,2)
Anzahl vorheriger Therapielinien^a, n (%)		
< 3	8,6 (32,1)	26 (32,1)
≥ 3	18,1 (67,9)	55 (67,9)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)	19,5 (73,3)	63 (73,3)
POD24, n (%)	15,2 (57,0)	49 (57,0)
ECOG PS vor LDC, n (%)		
0	15,8 (59,3)	51 (59,3)
1	10,8 (40,7)	35 (40,7)
2	0 (0,0)	0 (0,0)
Vorausgegangene autoSZT, n (%)	6,5 (24,4)	21 (24,4)
Lymphom nachweisbar im Knochenmark, n (%)	6,2 (23,3)	20 (23,3)
Geschlecht – Weiblich, n (%)	11,8 (44,2)	38 (44,2)
Histologischer Subtyp, n (%)		
FL Grad 1	6,2 (23,3)	20 (23,3)
FL Grad 2	13,3 (50,0)	43 (50,0)
FL Grad 3A	7,1 (26,7)	23 (26,7)
<p>a: Anzahl vorheriger Therapielinien und Alter basieren auf einer Anzahl der Patient:innen von N = 81. Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Effective Sample Size; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression Of Disease within 24 Months).</p> <p>Quelle: BMS 2024b</p>		

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA082-092 (ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5) nach Matching und Adjustierung		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Population (ohne Bridging- Therapie) (ESS = 30,2)	Axicabtagen-Ciloleucel Behandelte Population (N = 124)
FLIPI, n (%)		
0 bis 1	6,8 (17,7)	22 (17,7)
2	14,9 (38,7)	48 (38,7)
3 bis 5	16,8 (43,5)	54 (43,5)
Bulky Disease beim Screening, n (%)		
Nein	18,7 (48,4)	60 (48,4)
Ja	19,9 (51,6)	64 (51,6)
Alter, n (%)		
< 65	11,8 (30,6)	38 (30,6)
≥ 65	26,7 (69,4)	86 (69,4)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
2	24,5 (63,4)	26 (21,1)
3	5,6 (14,6)	18 (14,6)
> 3	8,5 (22,0)	27 (22,0)
ECOG PS vor LDC, n (%)		
0	24,3 (62,9)	78 (62,9)
1	14,3 (37,1)	46 (37,1)
2	0,0 (0,0)	0 (0)
Refraktär auf die letzte Therapie, n (%)		
Nein	12,4 (32,3)	40 (32,3)
Ja	26,1 (67,7)	84 (67,7)
POD24, n (%)		
Nein	17,4 (45,2)	56 (45,2)
Ja	21,1 (54,8)	68 (54,8)
Vorausgegangene autoSZT, n (%)		
Nein	29,2 (75,8)	94 (75,8)
Ja	9,3 (24,2)	30 (24,2)
Krankheitsstadium, n (%)		
I oder II	5,6 (14,5)	18 (14,5)
III	14,0 (36,3)	45 (36,3)
IV	19,0 (49,2)	61 (49,2)

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5) nach Matching und Adjustierung		
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel behandelte Population (ohne Bridging-Therapie) (ESS = 30,2)	Axicabtagen-Ciloleucel Behandelte Population (N = 124)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	22,7 (58,9)	73 (58,9)
Weiblich	15,9 (41,1)	51 (41,1)
Lymphom nachweisbar im Knochenmark, n (%)		
Nein oder Nicht berichtet	28,3 (73,4)	91 (73,4)
Ja	10,3 (26,6)	33 (26,6)
Histologischer Subtyp, n (%)		
FL Grad 1	10,3 (26,6)	33 (26,6)
FL Grad 2	19,0 (49,2)	61 (49,2)
FL Grad 3A	9,3 (24,2)	30 (24,2)
Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; ESS: Effective Sample Size; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; ITC: Indirect Treatment Comparison; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepletierende Chemotherapie); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression Of Disease within 24 Months).		
Quelle: BMS 2024b		

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

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

Studie TRANSCEND FL

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, Multi-Kohorten Phase II-Studie, in die erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL bzw. erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MZL eingeschlossen wurden.

Studienziel

Das Ziel der Studie TRANSCEND FL war die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das pharmakokinetische Profil und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL bzw. MZL zu bewerten.

Intervention

Der Therapie mit Liso-Cel geht eine Leukapherese voraus, d. h. die Gewinnung von Leukozyten, die für die patientenindividuelle Herstellung von Liso-Cel erforderlich sind. Die Vorbehandlung startet mit einer LDC mit Fludarabin (i.v. 30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid (i.v. 300 mg/m²/Tag) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC wird Liso-Cel einmalig als autologe CAR-T-Zelltherapie mit einer Einmaldosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen verabreicht, wobei jede Liso-Cel-Dosis CD8+- und CD4+-CAR-positive lebensfähige T-Zellen enthält. Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol (500 bis 650 mg p.o.) und Diphenhydramin (25 bis 50 mg p.o. oder i.v.) oder falls nicht verfügbar, einem anderen H1-Antihistaminikum (p.o. oder i.v.) erhalten. Die Patient:innen konnten während der Herstellung von Liso-Cel nach Ermessen des Prüfarztes/ der Prüfarztin eine Bridging-Therapie zur Krankheitskontrolle erhalten. Alle Untersuchungen der Vorbehandlung, wie PET, CT, Magnetresonanztomographie (MRT) und andere Untersuchungen mussten nach Abschluss der Bridging-Therapie wiederholt werden. Vor Beginn der LDC musste weiterhin eine PET/CT-positive Erkrankung vorliegen sowie die Eignungskriterien zur Teilnahme an der Studie weiterhin erfüllt werden. Zudem waren die im Studienprotokoll vorgeschriebenen Auswaschzeiten vor der LDC einzuhalten.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der Studie TRANSCEND FL umfasst erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL, einem indolenten B-Zell-NHL, welche weltweit in 57 Studienzentren (Europa, Nordamerika, Japan) eingeschlossen wurden (ClinicalTrials.gov 2025). Die Studie umfasst verschiedene Kohorten mit Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL entsprechend der klassisch histologischen Einteilung der Grade 1, 2 oder 3A der WHO (Kurz 2023). Kohorte 1 umfasst dabei Patient:innen mit mindestens drei, Kohorte 2 mit mindestens zwei und Kohorte 3 mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie. Kohorte 3-Extension umfasst Patient:innen mit mindestens einer vorherigen systemischen Therapielinie, die eine POD24 aufweisen oder mindestens eines der mGELF-Kriterien erfüllen. Zudem umfasst die Studie eine Kohorte (Kohorte 4) mit Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MZL mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien. Die für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier relevante Patientenpopulation sind Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapielinien erhalten haben, wobei rezidiviert definiert war als eine Progression nach einem ersten Ansprechen in Form von CR oder PR auf die vorherige Therapie und refraktär als das Erreichen eines besten Ansprechens in Form einer SD oder PD auf die vorherige Therapie. Mindestens eine der vorherigen systemischen Therapielinien musste eine Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien sein. Eine HSZT war als vorherige Therapielinie zulässig. Diese Patient:innen wurden in den Kohorten 1 und 2

der Studie TRANSCEND FL untersucht. Alle weiteren Kohorten der Studie TRANSCEND FL werden nicht für die vorliegende Nutzenbewertung berücksichtigt.

Studiendesign

Die Studie TRANSCEND FL begann am 14.07.2020. Die Studie war unterteilt in eine Vorbehandlungsphase, eine Behandlungsphase und eine Nachbehandlungsphase (siehe Abbildung 3). Alle Patient:innen, welche eine Infusion mit Liso-Cel erhielten, wurden nach dem Austritt aus der Studie TRANSCEND FL aufgefordert, an der Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LFTU-001 teilzunehmen.

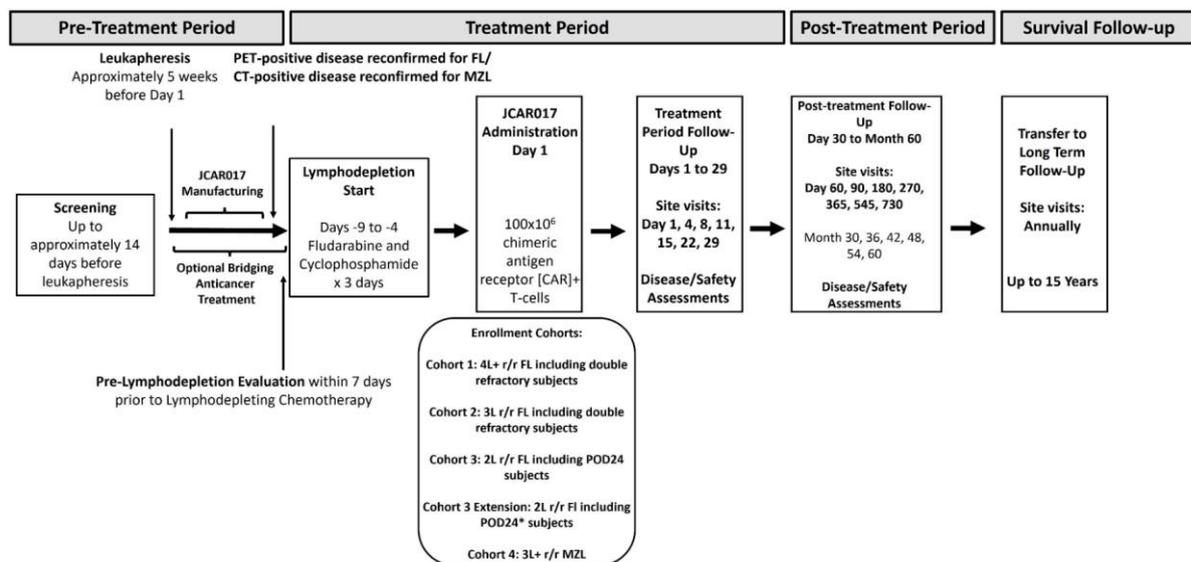


Abbildung 3: Studiendesign der Studie TRANSCEND FL

Abkürzungen: CT: Computertomographie; FL: Follikuläres Lymphom; MZL: Marginalzonenlymphom; PET: Positronenemissionstomographie; POD24: Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease within 24 Months); r/r: Rezidiert oder refraktär.

Vorbehandlungsphase

Die Vorbehandlungsphase besteht aus dem Screening, der Leukapherese und der optionalen Bridging-Therapie. Das Screening erfolgte bis 14 Tage vor Beginn der Leukapherese, dabei wurden die Patient:innen auf Eignung zur Studienteilnahme geprüft. Danach erfolgte die Leukapherese zur Gewinnung von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) zur Herstellung von Liso-Cel. Während der Herstellungszeit konnte nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin eine optionale Bridging-Therapie zur Krankheitskontrolle erfolgen, dabei waren in Abhängigkeit von der angewandten Bridging-Therapie die im Protokoll vorgeschriebenen Auswaschzeiten vor der Leukapherese und LDC einzuhalten (BMS 2024d). Innerhalb von sieben Tagen vor der LDC erfolgten die Untersuchungen der Vorbehandlung in welchen die Eignung zur Studienteilnahme anhand der Ein- und Ausschlusskriterien erneut geprüft wurde.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase war definiert als der Zeitraum vom Start der LDC bis 29 Tage nach Liso-Cel Infusion. Die LDC musste zwei bis sieben Tage vor Infusion mit Liso-Cel abgeschlossen sein. Vor der Infusion mit Liso-Cel erhielten die Patient:innen die beschriebene Prämedikation. Die Einmalinfusion mit Liso-Cel mit einer Dosis von 100×10^6 CAR-positiven lebensfähigen-T-Zellen erfolgte an Tag 1 und konnte nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin auch ambulant durchgeführt werden. Die Patient:innen wurden zu Tag 1, 4, 8, 11, 15, 22 und 29 auf Krankheitsstatus und Verträglichkeit hin untersucht. Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion mit Liso-Cel betrug 50 Tage, wobei die Herstellung von Liso-Cel für lediglich 4,4 % der Patient:innen nicht erfolgreich war (BMS 2023b).

Nachbehandlungsphase

Alle Patient:innen, die eine Infusion mit Liso-Cel erhielten, auch diejenigen, die vorzeitig aus der Studie TRANSCEND FL ausschieden, wurden gebeten, die Termine des Follow-ups nach der Behandlung zur Erhebung des Krankheitsstatus und Überlebens zu Tag 60, 90, 180, 270, 365, 545, 730 (Monat 24) sowie Monat 30, 36, 42, 48, 54 und 60 (EOS) wahrzunehmen.

Langzeit-Nachbeobachtungsstudie

Nach Austritt aus der Studie TRANSCEND FL wurden alle mit Liso-Cel behandelten Patient:innen aufgefordert, an der separaten Langzeit-Nachbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 teilzunehmen. In der Studie GC-LTFU-001 werden mögliche Langzeitnebenwirkungen (verzögerte Toxizitäten), die im Zusammenhang mit Liso-Cel auftreten können, erfasst, darunter die Untersuchung der Inzidenz des replikationskompetenten Lentivirus und die Analyse von Integrationsstellen. Hinsichtlich der Langzeitwirksamkeit von Liso-Cel werden das Gesamtüberleben, der Krankheitsstatus und die nachfolgenden Anti-Krebstherapien erfasst. Entsprechend den behördlichen Richtlinien werden die Patient:innen in der Studie GC-LTFU-001 ab dem Zeitpunkt der letzten Infusion mit Liso-Cel bis zu 15 Jahre monitoriert (EMA 2018).

Datenschnitte

Zum aktuellen Stand wurden zwei Datenschnitte bei der Studie TRANSCEND FL durchgeführt, die im Studienprotokoll präspezifiziert sind: Für die erste Interimsanalyse zur Wirksamkeit, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit erfolgte der Datenschnitt am 27.01.2023. Für das Addendum zur ersten Interimsanalyse, welches zur Zulassung bei der EMA eingereicht wurde, erfolgte der Datenschnitt am 10.01.2024. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt vom 10.01.2024 herangezogen, die mediane Nachbeobachtungszeit in der ITT-Population lag zu diesem Zeitpunkt bei 31,5 Monaten.

Studienpopulation

Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen für die ITT-Population sowie der mit Liso-Cel behandelten Population der Studie TRANSCEND FL sind in Tabelle 4-42 dargestellt. In der ITT-Population waren die Patient:innen im Median 62 Jahre alt und überwiegend weißer Abstammung (55,3 %) sowie aus der Region Europa (56,1 %). Die Mehrheit der Patient:innen

wies einen FL-Typ von Grad 2 (65,8 %), 24,6 % von Grad 3A und 8,8 % von Grad 1 auf. Zwei vorausgegangene Therapielinien erhielten 42,1 %, drei 25,4 %, vier 16,7 % und mehr als fünf 15,8 % der Patient:innen. 29,8 % der Patient:innen hatten bereits eine vorherige autoSZT erhalten. Einen PI3K-Inhibitor als zuletzt vorausgegangene Therapie erhielten 22,8 % und Rituximab + Lenalidomid 21,1 % der Patient:innen. Die Patient:innen hatten beim Screening mehrheitlich einen ECOG PS von 0 (59,6 %) und ein Krankheitsstadium IV nach Ann-Arbor-Klassifikation (52,6 %). Vom letzten Rezidiv bis zur Infusion mit Liso-Cel vergingen im Median 0,36 Jahre, wobei 67,5 % der Patient:innen in weniger als 6 Monaten und 86,0 % in weniger als 12 Monaten die Infusion erhielten. Ein FLIPI von 0 bis 1 lag bei 11,4 %, von 2 bei 30,7 % und ein FLIPI von 3 bis 5 bei 57,9 % der Patient:innen vor. Die Mehrheit erfüllte die mGELF-Kriterien zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs (54,4 %), eine B-Symptomatik lag bei 17,5 % der Patient:innen vor. Eine POD24 hatten 45,6 % der Patient:innen und doppelt-refraktär waren 64,9 %. Eine hohe Tumoraktivität mit LDH > ULN wiesen 44,7 % der Patient:innen auf. Zwischen der ITT-Population und der Liso-Cel behandelten Population waren in der Gesamtheit betrachtet die Baseline-Charakteristika ausgewogen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auf Grundlage der Charakteristika der eingeschlossenen Bevölkerungsgruppen in der Studie TRANSCEND FL sowie den teilnehmenden Studienzentren kann davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse vollständig auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die Studie wurde mehrheitlich in westlichen Industrieländern in Europa (57,0 % der Patient:innen), darunter u.a. auch in Deutschland (2,8 % der Patient:innen) und in Nordamerika (34,6 %) durchgeführt.

Studie CA082-092

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in der Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel aus der jeweiligen Zulassungsstudie mittels ITC verglichen wurde.

Studienziel

In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND FL mit Mosunetuzumab aus der Studie GO29781, Tisagenlecleucel aus der Studie ELARA sowie Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie ZUMA-5 mittels ITC verglichen.

Intervention

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie. Die ITC von Liso-Cel vs. Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel erfolgten jeweils auf Basis einarmiger Studien. Die Beschreibung der Intervention Liso-Cel ist dem Abschnitt zur Studie TRANSCEND FL zu entnehmen; eine Auflistung aller Interventionen ist Tabelle 4-41 zu entnehmen. In der Studie GO29781 erfolgte nach der Feststellung der Eignung die Behandlung mit dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab in Kombination mit der Prämedikation mit Kortikosteroiden. Aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus erfolgte keine Leukapherese und LDC sowie keine optionale Bridging-Therapie. Bei Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel handelt es sich, wie im Falle von Liso-Cel, um

gegen CD19-Antigen gerichtete CAR-T-Zelltherapien. Wie bei Liso-Cel erfolgte sowohl in der Studie ELARA als auch in der Studie ZUMA-5 vor der Infusion der CAR-T-Zelltherapie eine Leukapherese sowie eine LDC. Zudem konnte, wie in der Studie TRANSCEND FL, in beiden Studien eine optionale Bridging-Therapie während der Herstellung von Tisagenlecleucel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel stattfinden.

Patientenpopulation

Die Studie CA082-092 umfasst erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL der Grade 1 bis 3A ab der dritten Therapielinie. Die Patient:innen mussten die in den jeweiligen Studien definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, wobei Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL zudem jeweils die wesentlichen Einschlusskriterien der Vergleichsstudie erfüllen mussten. Ein detaillierter Vergleich dieser Kriterien ist dem Studienbericht zu entnehmen (BMS 2024b).

Durchführung der ITC

Prüfung auf Durchführbarkeit

Bei allen in die Studie CA082-092 eingeschlossenen Studien zur Durchführung der ITC handelt es sich um einarmige, offene Phase II-Studien. Zur Prüfung der Durchführbarkeit der ITC wurden alle eingeschlossenen Vergleichsstudien (GO29781, ELARA und ZUMA-5) gegenüber der Studie TRANSCEND FL auf eine ausreichende Ähnlichkeit hin überprüft. Dies diente zur Sicherstellung, dass eine adäquate analytische Angleichung der Patientenpopulationen vorgenommen werden konnte, um mögliche Verzerrungen zu minimieren. Diese qualitative Überprüfung erfolgte in Bezug auf die folgenden Komponenten:

- Merkmale des Studiendesigns, einschließlich Studienphase, Zeitpunkte der Visiten und Nachbeobachtungszeit,
- Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, einschließlich klinischer und diagnostischer Definitionen und Protokolle zur Studienbehandlung (z. B. Bridging-Therapie),
- Baseline-Charakteristika, einschließlich Verfügbarkeit, Definitionen und Bewertung der Imbalance,
- Endpunkte, einschließlich Verfügbarkeit und Definitionen.

Die Tabellen zur Vergleichbarkeit der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Definitionen der Baseline-Charakteristika sind dem Studienbericht zu entnehmen (BMS 2024b). Insgesamt konnte in dieser Überprüfung eine ausreichende Vergleichbarkeit und somit die Durchführbarkeit der ITC bestätigt werden.

Identifizierung und Ranking von klinischen Faktoren für Matching und Adjustierung

Die ITC wurden mittels MAIC-Methode durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.5). Basierend auf den Patientencharakteristika (z. B. demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) und Protokolldefinitionen (z. B. Einschlusskriterien, Erhalt einer

Bridging-Therapie) der Studien TRANSCEND FL, GO29781, ELARA und ZUMA-5 sowie einem gezielten Review der herangezogenen klinischen Faktoren aus bereits publizierten MAIC im vorliegenden AWG, wurden für das AWG relevante klinische Faktoren identifiziert, um mögliche verzerrende Einflüsse auf den Behandlungseffekt berücksichtigen zu können. Ein Panel aus sechs klinischen Expert:innen überprüfte die identifizierten klinischen Faktoren und ordnete diese nach ihrer Relevanz (Ranking), basierend auf ihrer prognostischen Stärke oder ihrem Ausmaß der Behandlungsmodifikation für die Endpunkte von Interesse, unabhängig von der Datenverfügbarkeit. Weitere Details zur Identifizierung, zum Ranking und zur Verfügbarkeit der klinischen Faktoren in den einzelnen Studien sind dem Studienbericht zu entnehmen (BMS 2024b).

Matching

Basierend auf den patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND FL erfolgte eine Angleichung der Liso-Cel Patientenpopulation an die publizierten, aggregierten Daten der Vergleichsstudien hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien. Bei der Auswahl der zu vergleichenden Analysepopulation wurden Unterschiede in den Therapien, die einen Einfluss auf das Studiendesign und somit auf die Erhebungszeitpunkte der Endpunkte haben, berücksichtigt. Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL wurden entsprechend aus der jeweiligen MAIC-Analysepopulation ausgeschlossen („gematcht“), falls sie die Einschlusskriterien und das Behandlungsprotokoll der Vergleichsstudie nicht erfüllen.

Für den ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel wurden in der Hauptanalyse Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL, welche eine Bridging-Therapie erhielten, ausgeschlossen, da ein deutlich höherer Anteil der Patient:innen in der TRANSCEND FL-Studie eine Bridging-Therapie erhielt im Vergleich zur ZUMA-5-Studie. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der auch die Liso-Cel Patient:innen, die eine Bridging-Therapie erhalten haben, berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Die Einschlusskriterien der Studien GO29781 (Mosunetuzumab) und ELARA (Tisagenlecleucel) waren ausreichend ähnlich zu denen der Studie TRANSCEND FL (Liso-Cel), sodass im Matching-Schritt keine Patient:innen ausgeschlossen werden mussten.

Adjustierung

Nach dem Matching wurden für jeden ITC die verbliebenen Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL mittels Propensity-Methodik gewichtet, sodass die MW und SD der für die Adjustierung herangezogenen klinischen Faktoren nahezu genau denen der jeweilige Vergleichsstudie entsprachen. Die Faktoren, die bei jedem Vergleich berücksichtigt wurden, sind dem Studienbericht zu entnehmen (BMS 2024b). Tabelle 4-43 bis Tabelle 4-48 zeigen die adjustierten Baseline-Charakteristika der Studie TRANSCEND FL jeweils im Vergleich zu den Studien GO29781, ELARA und ZUMA-5 und bestätigen die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen nach Matching und Adjustierung für alle, für den jeweiligen MAIC herangezogenen, relevanten, klinischen Faktoren.

Messung des Therapieeffekts

Es erfolgte ein Vergleich für die in den Studien verfügbaren Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis der adjustierten, patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND FL sowie den publizierten aggregierten Daten der jeweiligen Vergleichsstudie (GO29781, ELARA, ZUMA-5). Die hierzu verwendete Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2.5 dargestellt.

Datenschnitte

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie CA082-092 die bei der EMA für das Zulassungsverfahren von Liso-Cel eingereichten Datenschnitte der Studie TRANSCEND FL sowie der Vergleichsstudien herangezogen. Alle verwendeten Datenschnitte der zugrundeliegenden Einzelstudien sowie deren mediane Follow-up Zeiten sind Tabelle 4-49 zu entnehmen.

Tabelle 4-49: Herangezogene Datenschnitte für die Studie CA082-092

Studie	Datenschnitt	Mediane Follow-up Zeit
TRANSCEND FL	27.01.2023	19,3 Monate
GO29781	27.08.2021	18,3 Monate
ELARA	29.03.2021	16,9 Monate (Wirksamkeit) 16,6 Monate (Verträglichkeit)
ZUMA-5	14.09.2020	24,4 Monate (Wirksamkeit) 17,5 Monate (Verträglichkeit)

Es erfolgte ein Update der ITC mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie TRANSCEND FL (10.01.2024) dessen Ergebnisse dem Anhang 4-G zu entnehmen sind.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studie TRANSCEND FL auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im obigen Abschnitt (4.3.2.3.2.1) zur Studie bewertet und festgestellt. Die weiteren in die Studie CA082-092 eingeschlossen Studien sind, wie bereits im Abschnitt Studiendesign beschrieben, als ausreichend vergleichbar zur Studie TRANSCEND FL zu bewerten. Alle Studien wurden zudem in Studienzentren in den USA und Europa durchgeführt und sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-50: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
TRANSCEND FL	Nicht zutreffend. ^a						
CA082-092	Nicht zutreffend. ^a						
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine zusammenfassende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorzunehmen. Aus diesem Grund wird auf eine Bewertung endpunktübergreifender Verzerrungsaspekte verzichtet.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, basierend auf einarmigen, offenen Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Verträglich- keit
		Ansprechen	PFS	Sympto- matik		
TRANSCEND FL	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
CA082-092	Nein ^b	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja ^a

a: In Form von verfügbaren UESI.
b: Es erfolgte ein Update der ITC mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie TRANSCEND FL (10.01.2024), dieses enthält Ergebnisse zur Mortalität, die dem Anhang 4-G zu entnehmen sind.
Abkürzungen: PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	Das OS wurde definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Tod der Patient:innen jeglicher Ursache. <u>Analysepopulation:</u> Der Endpunkt OS wurde in der ITT-Population ausgewertet. <u>Analyse:</u> In der Auswertung wurden die jeweiligen Daten aus der Langzeitbeobachtungsstudie GC-LTFU-001 mit berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte deskriptiv und für die mediane Überlebenszeit mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI mittels Kaplan-Meier Methodik. Dabei wurden die in Tabelle 4-7 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet. Es wurde die Kaplan-Meier Kurve bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts dargestellt. <u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt.
CA082-092	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 27.01.2023 wurde für das OS aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine ITC durchgeführt. Es erfolgte ein Update der ITC mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie TRANSCEND FL (10.01.2024). Die Ergebnisse sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; 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.

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Da es sich bei dem OS jedoch um einen objektiven und klar bestimmbareren Endpunkt handelt, wird keine relevante Verzerrung der Ergebnisse für diesen Endpunkt angenommen.

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 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)

Parameter	TRANSCEND FL
	ITT-Population ^a (N = 114)
Ereignis, n (%)	15 (13,2)
Zensierungen, n (%)	99 (86,8)
Gesamtüberleben (OS) in Monaten^b	
Median [95 %-KI] ^b	NR [NR; NR]
Q1; Q3	NR; NR
Min; Max	0,0; 38,5
Überlebensrate nach Erhebungszeitpunkt in % [95 %-KI]^b	
Monat 6	98,2 [93,1; 99,6]
Monat 12	92,9 [86,3; 96,4]
Monat 18	90,2 [83,1; 94,5]
Monat 24	87,5 [79,7; 92,4]
Monat 30	87,5 [79,7; 92,4]
Monat 36	85,8 [77,4; 91,3]
Follow-up in Monaten^c	
Median	31,01
[95 %-KI]	[28,12; 31,28]
Min; Max	0,0; 38,5
Datenschnitt: 10.01.2024.	
a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.	
b: Basierend auf Kaplan-Meier Methode.	
c: Median nach reversem Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI.	
Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).	

In der Studie TRANSCEND FL verstarben bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 15 Patient:innen (13,2 %). Das mediane OS wurde bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Die Überlebensrate betrug nach 12 Monaten 92,9 % (95 %-KI: [86,3; 96,4]),

nach 24 Monaten 87,5 % (95 %-KI: [79,7; 92,4]) und nach 36 Monaten 85,8 % (95 %-KI: [77,4; 91,3]).

Die Kaplan-Meier Kurve für das OS ist in Abbildung 4 dargestellt.

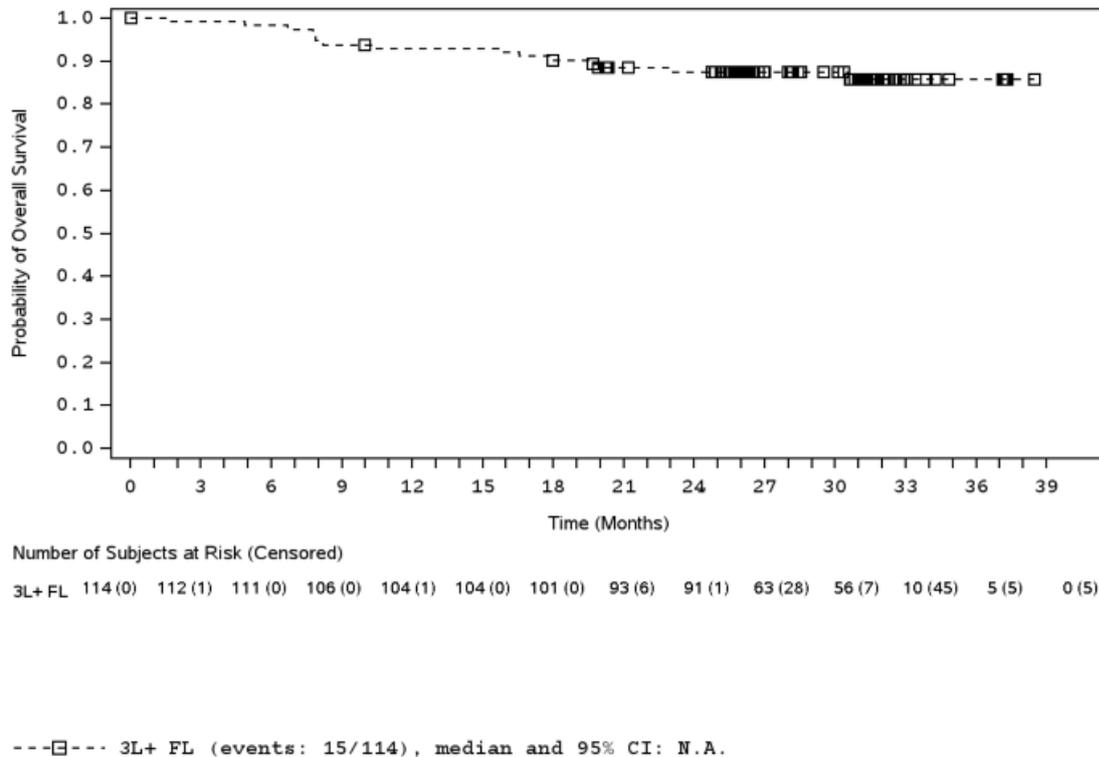


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve des Gesamtüberlebens aus der Studie TRANSCEND FL: ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; N.A.: Nicht verfügbar (Not Available), 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Studie CA082-092

Für das OS wurde aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen keine ITC zum Datenschnitt vom 27.01.2023 der Studie TRANSCEND FL durchgeführt. Es erfolgte ein Update der ITC mit dem aktuellen Datenschnitt der Studie TRANSCEND FL (10.01.2024). Die Ergebnisse zum OS sind dem Anhang 4-G zu entnehmen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

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

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	<p>Das Ansprechen wurde primär in Form der ORR und der CRR untersucht und ergänzend durch die TTR, die DOR und die TTNT dargestellt.</p> <p>Die Bewertung des Ansprechens basierte auf einer zentralen Beurteilung durch das IRC. Das Therapieansprechen wurde mittels bildgebender Verfahren (PET und/oder CT), basierend auf der Grundlage der Lugano-Klassifikation evaluiert, um eine Standardisierung der Ergebnisse zu erreichen (Cheson 2014).</p> <p><i>Hauptanalyse: Gesamtansprechen (ORR)</i></p> <p>Die ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein CR oder ein PR als BOR erreicht haben. Das BOR war dabei definiert als das beste dokumentierte Ansprechen nach Leukapherese bis zur Progression, dem Ende der Studie oder dem Start einer nachfolgenden Anti-Lymphomtherapie. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt.</p> <p>Für die Analyse der ORR wurden nicht auswertbare und nicht durchgeführte Bewertungen als „Non-Responder“ angesehen. Patient:innen, die keine Infusion mit Liso-Cel bekommen haben, wurden ebenso als Non-Responder gewertet.</p> <p><i>Hauptanalyse: Rate des kompletten Ansprechens (CRR)</i></p> <p>Die CRR war definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein CR als BOR erreicht haben. Die Operationalisierungen von BOR ist wie im vorigen Abschnitt definiert.</p> <p><i>Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (DOR)</i></p> <p>Die DOR wurde für Patient:innen, die ein PR oder besseres Ansprechen, und für Patient:innen die ein CR erreichten („Responder“), ausgewertet. Die DOR wurde definiert als die Zeit seit dem ersten dokumentierten Ansprechen (mind. PR bzw. CR) bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder zum Tod jeglicher Ursache; je nachdem, was zuerst auftrat. Es wurden die in Tabelle 4-7 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet. Es wurden die Kaplan-Meier Kurven bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts dargestellt.</p> <p><i>Ergänzende Analyse: Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</i></p> <p>Die TTR war definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum ersten Auftreten eines Ansprechens (mind. PR bzw. CR).</p> <p><i>Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie (TTNT)</i></p> <p>Die TTNT war definiert als der Zeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie. Patient:innen ohne eine nachfolgende Anti-Krebstherapie zum Zeitpunkt des Datenschnitts wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite oder Tod zensiert.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Das Ansprechen wurde in der ITT-Population ausgewertet, mit Ausnahme der TTNT, welche in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population ausgewertet wurde.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die binären Endpunkte (ORR, CRR) wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Die Angabe der TTR erfolgte deskriptiv als Median (Monate).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Ereigniszeitanalysen (DOR) erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik, die mediane Ereigniszeit wurde mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung des Ansprechens fand zum Screening, innerhalb von 7 Tagen vor der LDC sowie an Tag 29, 90, 180, 270, 365, 545, 730 (Monat 24) sowie Monat 30, 36, 42, 48, 54 und 60 (EOS) statt. Patient:innen mit PD oder anderem Ausscheiden wurden dazu angehalten, weiterhin die Zeitpunkte der Visiten wahrzunehmen.</p> <p><u>Datenschnitt:</u></p> <p>Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt.</p>
CA082-092	<p>Das Ansprechen wurde primär in Form der ORR und der CRR untersucht und ergänzend durch die DOR dargestellt.</p> <p>Die Bewertung und Definition des Ansprechens basierte jeweils auf den zugrundeliegenden Studien.</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p><i>Liso-Cel vs. Mosunetuzumab:</i></p> <p>Das Ansprechen wurde in der ITT-Population (Liso-Cel) und für Mosunetuzumab im Enrolled Set ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population.</p> <p><i>Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel:</i></p> <p>Das Ansprechen wurde in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population und für Tisagenlecleucel im Efficacy Analyseset ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).</p> <p><i>Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel:</i></p> <p>Das Ansprechen wurde in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population unter Ausschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie und für Axicabtagen-Ciloleucel im Updated Analyseset ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie für Liso-Cel.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Alle drei ITC wurden jeweils ohne (naiver Vergleich) und mit Matching/Adjustierung durchgeführt. Die Auswertung der binären Endpunkte ORR und CRR erfolgte unter Angabe des Effektschätzers RR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand des log-binomial-Modells und für DOR als Ereigniszeitanalyse unter Angabe des Effektschätzers HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells. Die mediane DOR wurde mittels Kaplan-Meier Methodik geschätzt.</p> <p><u>Datenschnitte:</u></p> <p>Liso-Cel: 27.01.2023</p> <p>Mosunetuzumab: 27.08.2021</p> <p>Tisagenlecleucel: 29.03.2021</p> <p>Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020</p>
<p>Abkürzungen: BOR: Bestes Ansprechen (Best Overall Response); CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CT: Computertomographie; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EOS: Studienende (End of Study); FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PET: Positronenemissionstomographie; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response), RR: Rate Ratio; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Kebstherapie (Time-to-Next-Treatment); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response).</p>	

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

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, basierend auf einarmigen, offenen Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

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.

Studie TRANSCEND FL

Hauptanalyse: Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens

Tabelle 4-55: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)

Parameter	TRANSCEND FL
	Gesamt ^a (N = 114)
Gesamtansprechen (ORR)	
Ereignis, n (%)	106 (93,0)
[95 %-KI] ^b	[86,6; 96,9]
Rate des kompletten Ansprechens (CRR)	
Ereignis, n (%)	103 (90,4)
[95 %-KI] ^b	[83,4; 95,1]
Datenschnitt: 10.01.2024. a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL. b: Zweiseitiges 95 %-KI nach exaktem Clopper-Pearson-Intervall. Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.	

In der Studie TRANSCEND FL sprachen bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 nach Bewertung durch das IRC 93,0 % (95 %-KI: [86,6; 96,9]) der Patient:innen auf die Behandlung

mit Liso-Cel an und 90,4 % (95 %-KI: [83,4; 95,1]) der Patient:innen erreichten ein CR (siehe Tabelle 4-55).

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen (Patient:innen mit mindestens PR gemäß IRC) aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)

Parameter	TRANSCEND FL
	Gesamt ^a (N = 114)
Patient:innen mit CR oder PR, n (%)	106 (93,0)
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Ereignis, n (%)	27 (25,5)
Tod, n (%)	4 (3,8)
Krankheitsprogression, n (%)	23 (21,7)
Zensierungen, n (%)	79 (74,5)
DOR in Monaten^b	
Median [95 %-KI]	NR [30,85; NR]
Q1; Q3	30,85; NR
Min; Max	1,9; 35,0
Anhaltendes Ansprechen nach Erhebungszeitpunkt in % [95 %-KI]^b	
Monat 6	86,8 [78,7; 92,0]
Monat 12	82,0 [73,2; 88,1]
Monat 18	76,1 [66,7; 83,2]
Monat 24	75,1 [65,6; 82,3]
Monat 30	75,1 [65,6; 82,3]
Follow-up in Monaten^c	
Median	23,13
[95 %-KI]	[23,00; 23,26]
Min; Max	1,9; 35,0
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) in Monaten	
N (%)	106 (93,0)
Mittelwert (STD)	2,79 (1,069)
Median	2,56
Q1; Q3	2,27; 2,83
Min; Max	1,8; 10,2

Datenschnitt: 10.01.2024.

a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.

b: Basierend auf Kaplan-Meier Methode.

c: Median nach reversen Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen (Patient:innen mit CR gemäß IRC) aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)

Parameter	TRANSCEND FL
	Gesamt ^a (N = 114)
Patient:innen mit CR, n (%)	103 (90,4)
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Ereignis, n (%)^b	24 (23,3)
Tod, n (%)	4 (3,9)
Krankheitsprogression, n (%)	20 (19,4)
Zensierungen, n (%)	79 (76,7)
DOR in Monaten^c	
Median [95 %-KI]	NR [30,85; NR]
Q1; Q3	30,85; NR
Min; Max	1,9; 35,0
Anhaltendes Ansprechen zum Erhebungszeitpunkt in % [95 %-KI]^c	
Monat 6	89,3 [81,5; 93,9]
Monat 12	84,4 [75,8; 90,1]
Monat 18	78,3 [69,0; 85,2]
Monat 24	77,3 [67,8; 84,3]
Monat 30	77,3 [67,8; 84,3]
Follow-up in Monaten^d	
Median [95 %-KI]	23,13 [23,00; 23,26]

Parameter	TRANSCEND FL
	Gesamt ^a (N = 114)
Min; Max	1,9; 35,0
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) in Monaten	
N (%)	103 (90,4)
Mittelwert (STD)	2,88 (1,137)
Median	2,56
Q1; Q3	2,30; 2,92
Min; Max	1,8; 10,2
Datenschnitt: 10.01.2024	
a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.	
b: Anzahl der Patient:innen mit CR im Nenner.	
c: Basierend auf Kaplan-Meier Methode.	
d: Median nach reversem Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI.	
Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FL: Follikuläres Lymphom; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.	

In der Studie TRANSCEND FL wurde die mediane DOR bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 nicht erreicht. Von den Patient:innen, die mindestens ein PR nach IRC-Bewertung erreichten, hielt das Ansprechen nach 12 Monaten bei 82,0 % (95 %-KI: [73,2; 88,1]), nach 24 Monaten bei 75,1 % (95 %-KI: [65,6; 82,3]) und nach 30 Monaten bei 75,1 % (95 %-KI: [65,6; 82,3]) der Patient:innen an. Von den Patient:innen, die ein CR erreichten, zeigten nach 12 Monaten 84,4 % (95 %-KI: [75,8; 90,1]) sowie nach 24 Monaten und 30 Monaten jeweils 77,3 % (95 %-KI: [67,8; 84,3]) ein anhaltendes tiefes Ansprechen (siehe Tabelle 4-56 und Tabelle 4-57). Die Kaplan-Meier Kurven sind nachfolgend in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellt.

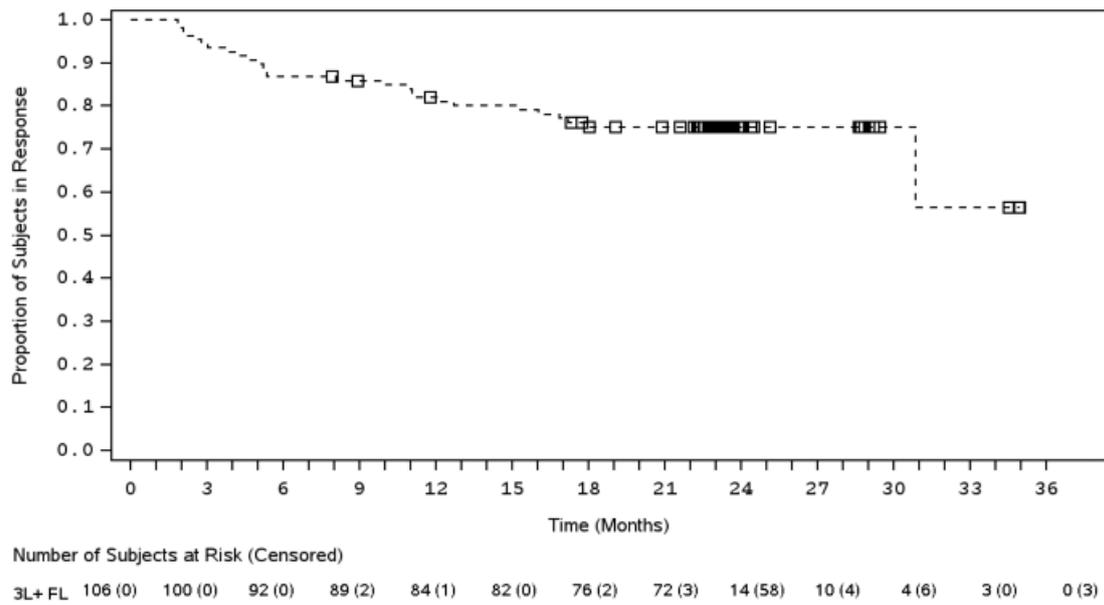


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für die DOR (Patient:innen mit mindestens PR gemäß IRC) für die Studie TRANSCEND FL: ITT-Population der 3L+ FL-Kohorte (Datenschnitt 10.01.2024)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FL: Follikuläres Lymphom; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; N.A.: Nicht verfügbar (Not Available); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

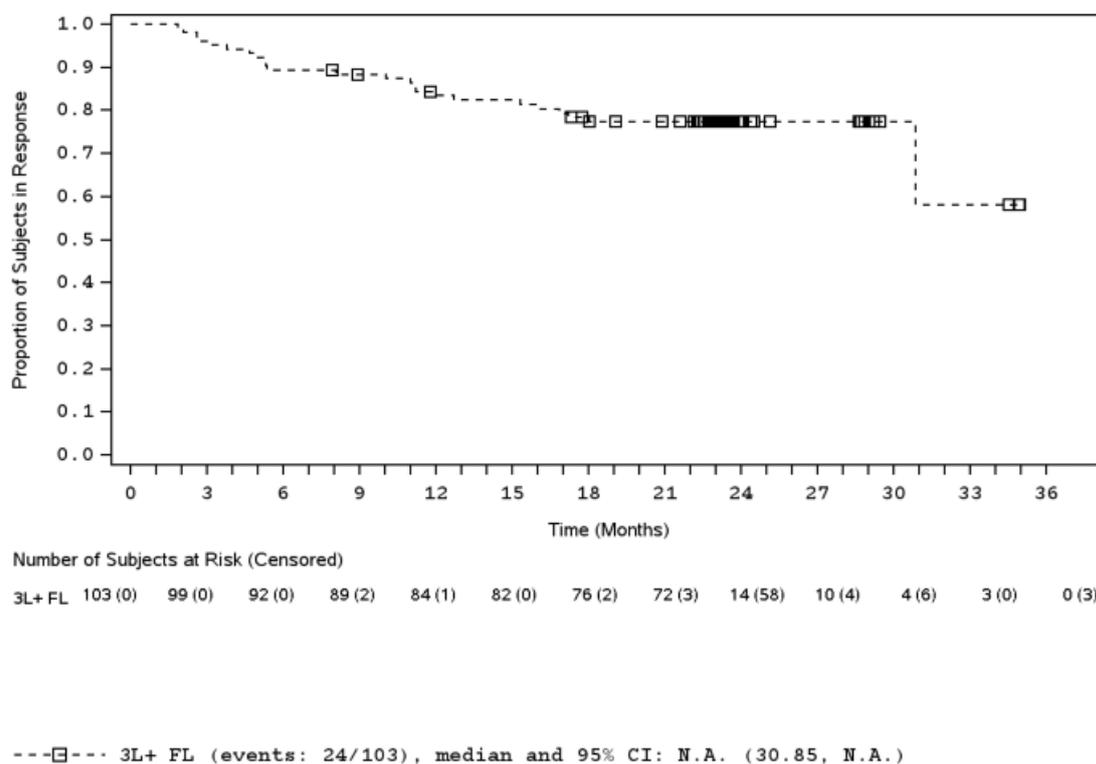


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für die DOR (Patient:innen mit CR gemäß IRC) für die Studie TRANSCEND FL: ITT-Population der 3L+ FL-Kohorte (Datenschnitt 10.01.2024)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FL: Follikuläres Lymphom; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; N.A.: Nicht verfügbar (Not Available); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Ergänzende Analyse: Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie aus der Studie TRANSCEND FL – Liso-Cel behandelte Efficacy Population (Datenschnitt 10.01.2024)

Parameter	TRANSCEND FL
	Gesamt ^a (N = 103)
Ereignis, n (%)	12 (11,7)
Zensierungen, n (%)	91 (88,3)
Tod	10 (9,7)
Andere	81 (78,6)
Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie (TTNT) in Monaten^b	
Median	NR
Q1; Q3	NR; NR
Min; Max	3,7; 37,2

Parameter	TRANSCEND FL
	Gesamt ^a (N = 103)
Anteil Patient:innen ohne nachfolgende Therapie nach Erhebungszeitpunkt in % [95 %-KI]^b	
Monat 6	98,0 [92,4; 99,5]
Monat 12	94,9 [88,2; 97,8]
Monat 18	91,7 [84,1; 95,8]
Monat 24	88,2 [79,7; 93,3]
Monat 30	86,4 [77,1; 92,2]
Monat 36	86,4 [77,1; 92,2]
Follow-up in Monaten^d	
Median	29,31
[95 %-KI]	[24,77; 29,93]
Min; Max	3,7; 37,2
Datenschnitt: 10.01.2024	
a: Die Auswertung erfolgte in der mit Liso-Cel behandelten Efficacy Population und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.	
b: Basierend auf Kaplan-Meier Methode.	
d: Median nach reversem Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI.	
Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); TTNT: Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebs- therapie (Time-to-Next-Treatment); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.	

In der Studie TRANSCEND FL wurde die mediane TTNT bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 nicht erreicht. Nach 12 Monaten hatten 94,9 % (95 %-KI: [88,2; 97,8]), nach 24 Monaten 88,2 % (95 %-KI: [79,7; 93,3]) und nach 36 Monaten 86,4 % (95 %-KI: [77,1; 92,2]) der Patient:innen noch keine nachfolgende Anti-Krebs-therapie erhalten (siehe Tabelle 4-58).

Eine Auflistung der nachfolgenden Anti-Krebs-therapien der Patient:innen ist Anhang 4-G zu entnehmen.

Studie CA082-092***Hauptanalyse: Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens*****Liso-Cel vs. Mosunetuzumab**

Tabelle 4-59: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL)^a ITT-Population		Mosunetuzumab (Studie GO29781) Enrolled Set		Liso-Cel vs. Mosunetuzumab
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR^b [95 %-KI] p-Wert
ORR				
MAIC - Hauptanalyse				
71,4	93,8	90	80,0	1,17 [1,02; 1,34] 0,022
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
114	93,0	90	80,0	1,16 [1,02; 1,33] 0,0274
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
55,7	97,9	90	80,0	1,22 [1,07; 1,40] 0,003
CRR				
MAIC - Hauptanalyse				
71,4	90,6	90	60,0	1,51 [1,15; 1,99] 0,0031
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
114	90,4	90	60,0	1,51 [1,15; 1,97] 0,0029
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
55,7	93,1	90	60,0	1,55 [1,17; 2,05] 0,002
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Mosunetuzumab: 27.08.2021				
a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.				
b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet.				
c: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL.				
Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); RR: Rate Ratio; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab aus der Studie CA082-092 zeigt sich in den MAIC-Hauptanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel für die ORR und die CRR. Dabei weisen Patient:innen unter Liso-Cel eine um 17 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (RR = 1,17, 95 %-KI: [1,02; 1,34]; p = 0,022) und eine um 51 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (RR = 1,51, 95 %-KI: [1,15; 1,99]; p = 0,0031) im Vergleich zu Mosunetuzumab auf. Die Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche sind konsistent mit den MAIC-Hauptanalysen. Die Sensitivitätsanalysen untermauern die Robustheit der Hauptanalysen und bestätigen den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 4-59).

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Efficacy Population		Tisagenlecleucel (Studie ELARA) Efficacy Analyseset		Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
ORR				
MAIC - Hauptanalyse				
19,0	93,6	94	86,2	1,09 [0,95; 1,25] 0,2402
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
101	98,0	94	86,2	1,14 [1,03; 1,25] 0,0097
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
48,7	96,1	94	86,2	1,12 [1,00; 1,24] 0,0437
CRR				
MAIC - Hauptanalyse				
19,0	92,0	94	69,1	1,33 [1,06; 1,68] 0,0153
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
101	95,0	94	69,1	1,37 [1,13; 1,67] 0,0015
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
48,7	91,9	94	69,1	1,33 [1,08; 1,63] 0,0062

Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Tisagenlecleucel: 29.03.2021

a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.

b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet.

c: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).

Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anteil der Patient:innen; ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); RR: Rate Ratio; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Für den ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel aus der Studie CA082-092 zeigt sich in der MAIC-Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel für die CRR, dabei weisen Patient:innen unter Liso-Cel eine um 33 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (RR = 1,33, 95 %-KI: [1,06; 1,68]; p = 0,0153) im Vergleich zu Tisagenlecleucel auf. Für die ORR zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der MAIC-Hauptanalyse (RR = 1,09, 95 %-KI: [0,95; 1,25]; p = 0,2402). Der unadjustierte (naive) Vergleich ist konsistent zur MAIC-Hauptanalyse für die CRR. Für die ORR zeigt sich im unadjustierten (naiven) Vergleich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (RR = 1,14, 95 %-KI: [1,03; 1,25]; p = 0,0097). Die Sensitivitätsanalyse zur ORR zeigt ebenfalls einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel (RR = 1,12, 95 %-KI: [1,00; 1,24]; p = 0,0437). Die Sensitivitätsanalyse zur CRR untermauert die Robustheit der Hauptanalyse und bestätigt den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 4-60).

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Efficacy Population exkl. Bridging- Therapie		Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5) Updated Analyseset		Liso-Cel vs. Axicabtagen- Ciloleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
ORR				
MAIC - Hauptanalyse				
19,9	99,9	86	94,2	1,06 [1,00; 1,12] 0,0475
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
61	98,4	86	94,2	1,04 [0,98; 1,11] 0,1871

Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Efficacy Population exkl. Bridging- Therapie		Axicabtagen-Ciloleucel (Studie ZUMA-5) Updated Analyseset		Liso-Cel vs. Axicabtagen- Ciloleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
35,0	97,1	86	94,2	1,03 [0,96; 1,11] 0,4116
CRR				
MAIC - Hauptanalyse				
19,9	99,2	86	79,1	1,25 [1,09; 1,45] 0,0019
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
61	93,4	86	79,1	1,18 [1,02; 1,37] 0,0298
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
35,0	96,7	86	79,1	1,22 [1,06; 1,42] 0,007
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020 a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL. b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet. c: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL inklusive der Patient:innen, die eine Bridging-Therapie erhalten haben. Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); RR: Rate Ratio; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie CA082-092 zeigt sich in den MAIC-Hauptanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel für die ORR und die CRR. Dabei weisen Patient:innen unter Liso-Cel eine um 6 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (RR = 1,06, 95 %-KI: [1,00; 1,12]; p = 0,0475) und eine um 25 % höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (RR = 1,25, 95 %-KI: [1,09; 1,45]; p = 0,0019) im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel auf. Der unadjustierte (naive) Vergleich ist konsistent zur MAIC-Hauptanalyse bei der CRR. Für die ORR zeigt sich im unadjustierten (naiven) Vergleich keine statistische Signifikanz. Die Sensitivitätsanalyse zur ORR zeigt sich ebenfalls ohne statistische Signifikanz. Die Sensitivitätsanalyse zur CRR untermauert die Robustheit der Hauptanalyse und bestätigt den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 4-61).

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens**Liso-Cel vs. Mosunetuzumab**

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) ^a ITT-Population		Mosunetuzumab (Studie GO29781) Enrolled Set		Liso-Cel vs. Mosunetuzumab
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
MAIC - Hauptanalyse				
67,7	NR [NR; NR]	90	22,8 [13,7; NR]	0,34 [0,18; 0,63] 0,0006
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
106	NR [18,0; NR]	90	22,8 [13,7; NR]	0,41 [0,23; 0,72] 0,0019
MAIC - Sensitivitätsanalyse^d				
55,2	NR [18,0; NR]	90	22,8 [13,7; NR]	0,37 [0,18; 0,73] 0,0043
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Mosunetuzumab: 27.08.2021				
a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.				
b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.				
c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet.				
d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL.				
Abkürzungen: ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab aus der Studie CA082-092 war die mediane DOR zum Datenschnitt bei Liso-Cel nicht erreicht, bei Mosunetuzumab beträgt die mediane DOR 22,8 Monate. In der MAIC-Hauptanalyse weisen Patient:innen unter Liso-Cel einen statistisch signifikanten Vorteil in der DOR (HR = 0,34, 95 %-KI: [0,18; 0,63]; p = 0,0006) im Vergleich zu Mosunetuzumab auf. Der unadjustierte (naive) Vergleich ist konsistent mit der MAIC-Hauptanalyse. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse und bestätigt den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 4-62).

Die Kaplan-Meier Kurve für die DOR für den ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab ist im Studienbericht dargestellt (BMS 2024b).

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Efficacy Population		Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA) Efficacy Analyseset		Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
MAIC - Hauptanalyse				
17,9	NR [NR; NR]	94	NR [NR; NR]	0,47 [0,14; 1,65] 0,2399
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
98	NR [18,0; NR]	94	NR [NR; NR]	0,54 [0,29; 1,01] 0,0534
MAIC - Sensitivitätsanalyse^d				
45,0	NR [16,9; NR]	94	NR [NR; NR]	0,64 [0,31; 1,32] 0,2278
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Tisagenlecleucel: 29.03.2021				
a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.				
b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.				
c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet.				
d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).				
Abkürzungen: ESS: Effective Sample Size; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel aus der Studie CA082-092 war die mediane DOR zum Datenschnitt bei Liso-Cel und Tisagenlecleucel nicht erreicht. In der MAIC-Hauptanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR = 0,47, 95 %-KI: [0,14; 1,65]; p = 0,2399). Der unadjustierte (naive) Vergleich ist konsistent mit der MAIC-Hauptanalyse. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-63).

Die Kaplan-Meier Kurve für die DOR für den ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel ist im Studienbericht dargestellt (BMS 2024b).

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Efficacy Population exkl. Bridging-Therapie		Axicabtagen-Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5) Updated Analyseset		Liso-Cel vs. Axicabtagen- Ciloleucel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
MAIC - Hauptanalyse				
19,9	NR [10,1; NR]	86	NR [18,0; NR]	1,26 [0,52; 3,05] 0,6139
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
60	NR [18,0; NR]	86	NR [18,0; NR]	0,89 [0,45; 1,73] 0,7239
MAIC - Sensitivitätsanalyse^d				
34,7	NR [18,0; NR]	86	NR [NR; NR]	0,71 [0,29; 1,74] 0,4533
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020 a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL. b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet. d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL inklusive der Patient:innen, die eine Bridging-Therapie erhalten haben. Abkürzungen: ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie CA082-092 war die mediane DOR zum Datenschnitt bei Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel nicht erreicht. In der MAIC-Hauptanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR = 1,26, 95 %-KI: [0,52; 3,05]; p = 0,6139). Der unadjustierte (naive) Vergleich ist konsistent mit der MAIC-Hauptanalyse. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalysen (siehe Tabelle 4-64).

Die Kaplan-Meier Kurve für die DOR für den ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel ist im Studienbericht dargestellt (BMS 2024b).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	<p>Das PFS war definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Bewertung einer PD basierte auf einer zentralen Beurteilung durch das IRC mittels bildgebender Verfahren (PET und/oder CT), basierend auf der Grundlage der Lugano Klassifikation (Cheson 2014).</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Das PFS wurde in der ITT-Population ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ereigniszeitanalysen erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik, die mediane Ereigniszeit wurde mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Es wurden die in Tabelle 4-7 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet. Es wurde die Kaplan-Meier Kurve bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts dargestellt.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung des PFS fand zum Screening, innerhalb von 7 Tagen vor der LDC sowie an Tag 29, 90, 180, 270, 365, 545, 730 (Monat 24) sowie Monat 30, 36, 42, 48, 54 und 60 (EOS) statt. Patient:innen mit PD oder anderem Ausscheiden, wurden dazu angehalten, weiterhin die Zeitpunkte der Visiten wahrzunehmen.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt.</p>
CA082-092	<p>Die Definition des PFS basierte jeweils auf den zugrundeliegenden Studien.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> <i>Liso-Cel vs. Mosunetuzumab:</i> Das PFS wurde in der ITT-Population (Liso-Cel) und für Mosunetuzumab im Enrolled Set ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population.</p> <p><i>Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel:</i> Das PFS wurde in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population und für Tisagenlecleucel im Efficacy Analyseset ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).</p> <p><i>Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel:</i> Das PFS wurde in der Liso-Cel behandelten Efficacy Population unter Ausschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie und für Axicabtagen-Ciloleucel im Updated Analyseset ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie für Liso-Cel.</p> <p><u>Analyse:</u> Alle 3 ITC wurden jeweils ohne (naiver Vergleich) und mit Adjustierung durchgeführt. Die Auswertung der Ereigniszeitanalyse erfolgte unter Angabe des Effektschätzers HR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells. Das mediane PFS wurde mittels Kaplan-Meier Methodik geschätzt.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Liso-Cel: 27.01.2023 Mosunetuzumab: 27.08.2021</p>

Studie	Operationalisierung
	Tisagenlecleucel: 29.03.2021 Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020
Abkürzungen: CT: Computertomographie; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicine Agency); EOS: Studienende (End of Study); FDA: Food and Drug Administration; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PET: Positronenemissionstomographie; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free 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.

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, basierend auf einarmigen, offenen Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

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.

Studie TRANSCEND FL

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie TRANSCEND FL – ITT-Population (Datenschnitt 10.01.2024)

	TRANSCEND FL
	Gesamt^a (N = 114)
Ereignis, n (%)	33 (28,9)
Tod, n (%)	8 (7,0)
Krankheitsprogression, n (%)	25 (21,9)
Zensierungen, n (%)	81 (71,1)
Zeit bis zum PFS-Ereignis in Monaten^b	
Median [95 %-KI]	33,45 [30,55; NR]
Q1; Q3	30,55; NR
Min; Max	0,0; 37,2
Progressionsfreie Rate zum Erhebungszeitpunkt in % [95 %-KI]^b	
Monat 6	92,9 [86,2; 96,4]
Monat 12	83,0 [74,7; 88,8]
Monat 18	77,5 [68,6; 84,2]
Monat 24	72,9 [63,5; 80,2]
Monat 30	71,7 [62,2; 79,2]
Monat 36	48,9 [18,8; 73,6]
Follow-up in Monaten^c	
Median	25,72
[95 %-KI]	[25,53; 26,02]
Min; Max	0,0; 37,2
Datenschnitt: 10.01.2024.	
a: Die Auswertung erfolgte in der mit Liso-Cel behandelten Population und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.	
b: Basierend auf Kaplan-Meier Methode.	
c: Median nach reversem Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI.	
Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.	

In der Studie TRANSCEND FL traten bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 insgesamt 33 PFS-Ereignisse (28,9 %) auf. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 33,5 Monaten. Die progressionsfreie Rate lag nach 12 Monaten bei 83,0 % (95 %-KI: [74,7; 88,8]), nach 24 Monaten bei 72,9 % (95 %-KI: [63,5; 80,2]), nach 30 Monaten bei 71,7 % (95 %-KI: [62,2; 79,2]) und nach 36 Monaten bei 48,9 % (95 %-KI: [18,8; 73,6]) (siehe Tabelle 4-66).

Die Kaplan-Meier Kurve ist nachfolgend in Abbildung 7 dargestellt.

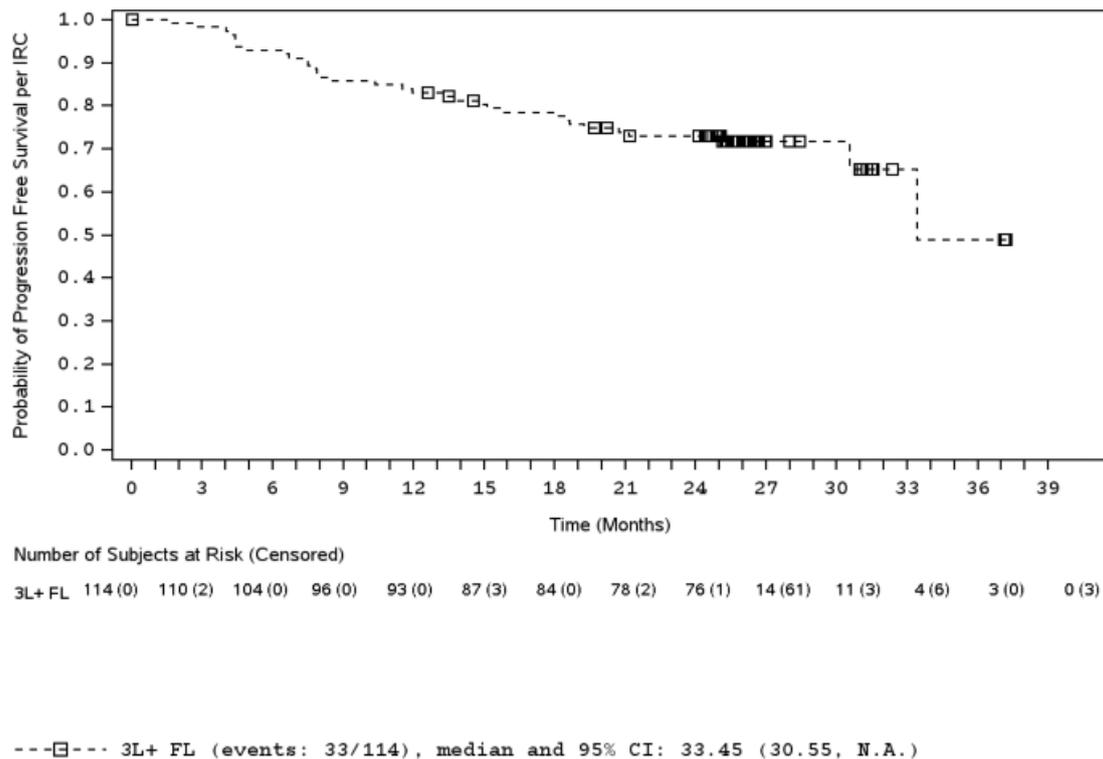


Abbildung 7: Kaplan-Meier Kurve für das PFS für die Studie TRANSCEND FL: ITT-Population der 3L+ FL-Kohorte (Datenschnitt 10.01.2024)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Studie CA082-092Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) ^a ITT-Population		Mosunetuzumab (Studie GO29781) Enrolled Set		Liso-Cel vs. Mosunetuzumab
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
MAIC - Hauptanalyse				
71,4	NR [NR; NR]	90	18 [10,8; NR]	0,28 [0,16; 0,49] < 0,0001
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
114	NR [20,7; NR]	90	18 [10,8; NR]	0,35 [0,21; 0,57] < 0,0001
MAIC - Sensitivitätsanalyse^d				
55,7	NR [19,0; NR]	90	18 [10,8; NR]	0,33 [0,18; 0,61] 0,0004
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Mosunetuzumab: 27.08.2021				
a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.				
b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.				
c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet.				
d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL.				
Abkürzungen: ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab aus der Studie CA082-092 war die mediane progressionsfreie Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Liso-Cel nicht erreicht, bei Mosunetuzumab beträgt diese 18 Monate. In der MAIC-Hauptanalyse verringert sich das Risiko einer Krankheitsprogression oder eines Todes für die Patient:innen unter Liso-Cel um 72 % (HR = 0,28, 95 %-KI: [0,16; 0,49]; p < 0,0001) im Vergleich zu Mosunetuzumab. Der unadjustierte (naive) Vergleich zeigt konsistente Ergebnisse mit der MAIC-Hauptanalyse. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse und bestätigt den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 4-67).

Die Kaplan-Meier Kurve für das PFS für den ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab ist im Studienbericht dargestellt (BMS 2024b).

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Liso-Cel (Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelten Efficacy Population		Tisagenlecleucel (Studie ELARA) Efficacy Analyseset		Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
MAIC - Hauptanalyse				
19,0	NR [5,6; NR]	94	NR [12,3; NR]	0,62 [0,21; 1,87] 0,3993
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
101	NR [19,0; NR]	94	NR [12,3; NR]	0,43 [0,23; 0,78] 0,0059
MAIC - Sensitivitätsanalyse^d				
48,7	NR [17,5; NR]	94	NR [NR; NR]	0,56 [0,27; 1,13] 0,1036
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Tisagenlecleucel: 29.03.2021				
a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.				
b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.				
c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet.				
d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).				
Abkürzungen: ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel aus der Studie CA082-092 war die mediane progressionsfreie Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Liso-Cel und Tisagenlecleucel nicht erreicht. In der MAIC-Hauptanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR = 0,62, 95 %-KI: [0,21; 1,87]; p = 0,3993). Der unadjustierte (naive) Vergleich zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel (HR = 0,43, 95 %-KI: [0,23; 0,78]; p = 0,0059). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-68).

Die Kaplan-Meier Kurve für das PFS für den ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel ist im Studienbericht dargestellt (BMS 2024b).

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Efficacy Population exkl. Bridging-Therapie		Axicabtagen-Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5) Updated Analyseset		Liso-Cel vs. Axicabtagen- Ciloleucel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
MAIC - Hauptanalyse				
19,9	NR [10,6; NR]	86	NR [23,9; NR]	1,14 [0,47; 2,74] 0,7767
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
61	NR [19,0; NR]	86	NR [23,9; NR]	0,85 [0,45; 1,62] 0,6277
MAIC - Sensitivitätsanalyse^d				
35,0	NR [19,0; NR]	86	NR [23,9; NR]	0,72 [0,31; 1,67] 0,4453
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020 a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL. b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet. c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet. d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL inklusive der Patient:innen, die eine Bridging-Therapie erhalten haben. Abkürzungen: ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie CA082-092 war die mediane progressionsfreie Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Liso-Cel und Axicabtagen-Ciloleucel nicht erreicht. In der MAIC-Hauptanalyse (HR = 1,14, 95 %-KI: [0,47; 2,74]; p = 0,7767) sowie im unadjustierten (naiven) Vergleich zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-69).

Die Kaplan-Meier Kurve für das PFS für den ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel ist im Studienbericht dargestellt (BMS 2024b).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.2.3.3.2.3 Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	<p>Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand der Symptomskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Die der Symptomatik zugerechneten Skalen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatigue, • Schmerz, • Übelkeit und Erbrechen, • Dyspnoe, • Schlaflosigkeit, • Appetitlosigkeit, • Obstipation, • Diarrhö. <p><u>Analysepopulation:</u> Die Symptomatik wurde in der PRO-Analysepopulation ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Es wurde die Veränderung der Symptomatik im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt. Baseline war dabei definiert als der letzte Erhebungszeitpunkt vor oder zum Zeitpunkt der LDC.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung der Symptomatik der Patient:innen mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte innerhalb von 7 Tagen vor LDC (Baseline), zum Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und an den Tagen 15, 29, 60, 90, 180, 270 und den Monaten 12, 18 und 24 ab der ersten Infusion mit Liso-Cel bzw. am Studienende und zur PD.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt.</p>
CA082-092	Nicht zutreffend.
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome).</p>	

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

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND FL – PRO-Analysepopulation

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquoten auf Basis der PRO-Analysepopulation ^a n/N (%)	Rücklaufquoten auf Basis des Erwarteten Rücklaufs ^b n/N (%)
Baseline ^c	97/102 (95,1)	97/102 (95,1)
Tag 1	89/102 (87,3)	89/102 (87,3)
Tag 15	87/102 (85,3)	87/102 (85,3)
Tag 29	90/102 (88,2)	90/102 (88,2)
Tag 60	92/102 (90,2)	92/102 (90,2)
Tag 90	92/102 (90,2)	92/102 (90,2)
Tag 180	85/102 (83,3)	85/101 (84,2)
Tag 270	85/102 (83,3)	85/95 (89,5)
Tag 365	82/102 (80,4)	82/94 (87,2)
Tag 545	73/102 (71,6)	73/92 (79,3)
Tag 730	69/102 (67,6)	69/85 (81,2)

Datenschnitt: 10.01.2024.

Die Auswertung erfolgte in der PRO-Analysepopulation und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.

a: Rücklaufquote, definiert als Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung eingereicht haben, im Verhältnis zu allen Patient:innen in der PRO-Analysepopulation.

b: Rücklaufquote, definiert als die Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt eingereicht haben, im Verhältnis zu der Anzahl an Patient:innen, bei denen ein Fragebogen zum gleichen Zeitpunkt noch erwartbar war.

c: Baseline war definiert als die letzte Erhebung zum Zeitpunkt der LDC.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleu cel; n: Anteil der Patient:innen; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Die Rücklaufquote für den EORTC-QLQ-C30 innerhalb der Studie TRANSCEND FL lag zu Baseline bei 95,1 % und verblieb bis Tag 545 (PRO-Analysepopulation) bzw. bis Tag 730 (Erwarteter Rücklauf) ausreichend hoch, um eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen.

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.

Studie TRANSCEND FL

Fatigue

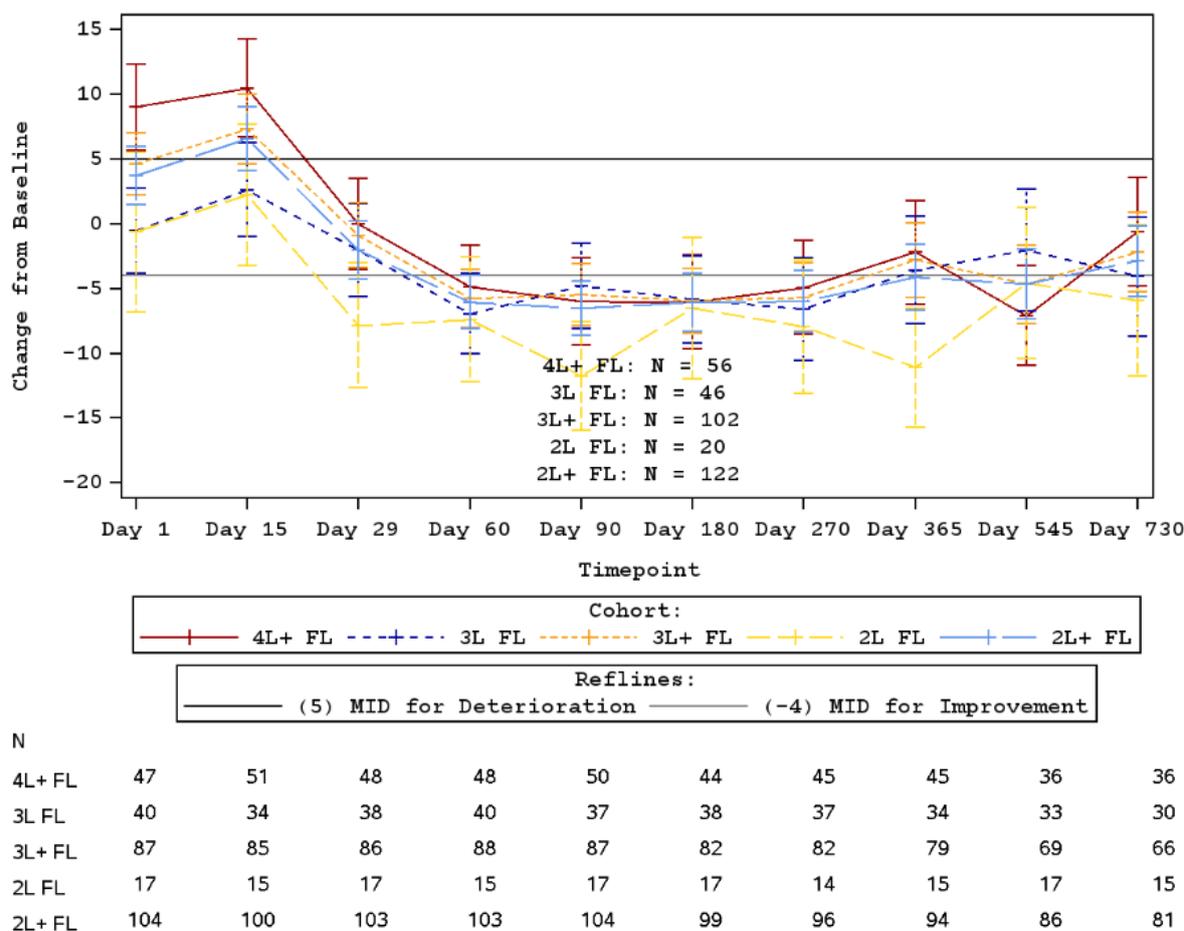


Abbildung 8: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Pain

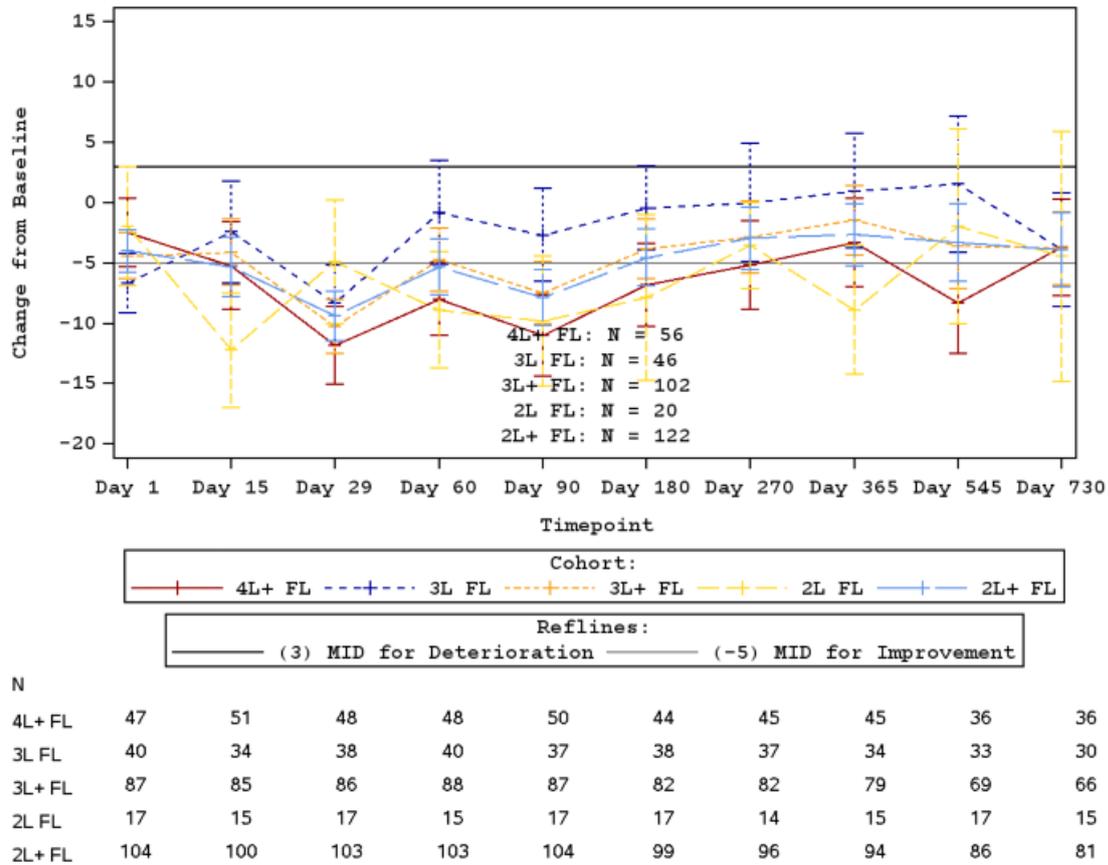


Abbildung 9: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schmerz für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Nausea And Vomiting

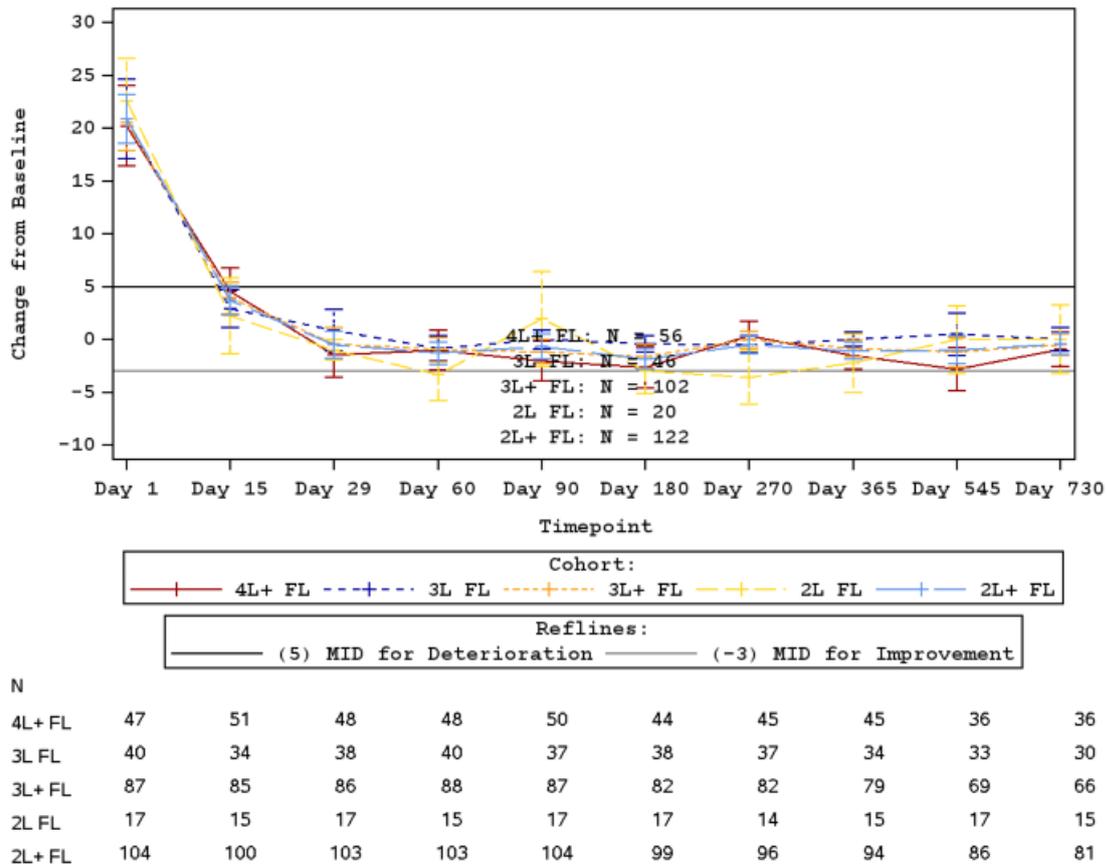


Abbildung 10: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Dyspnea

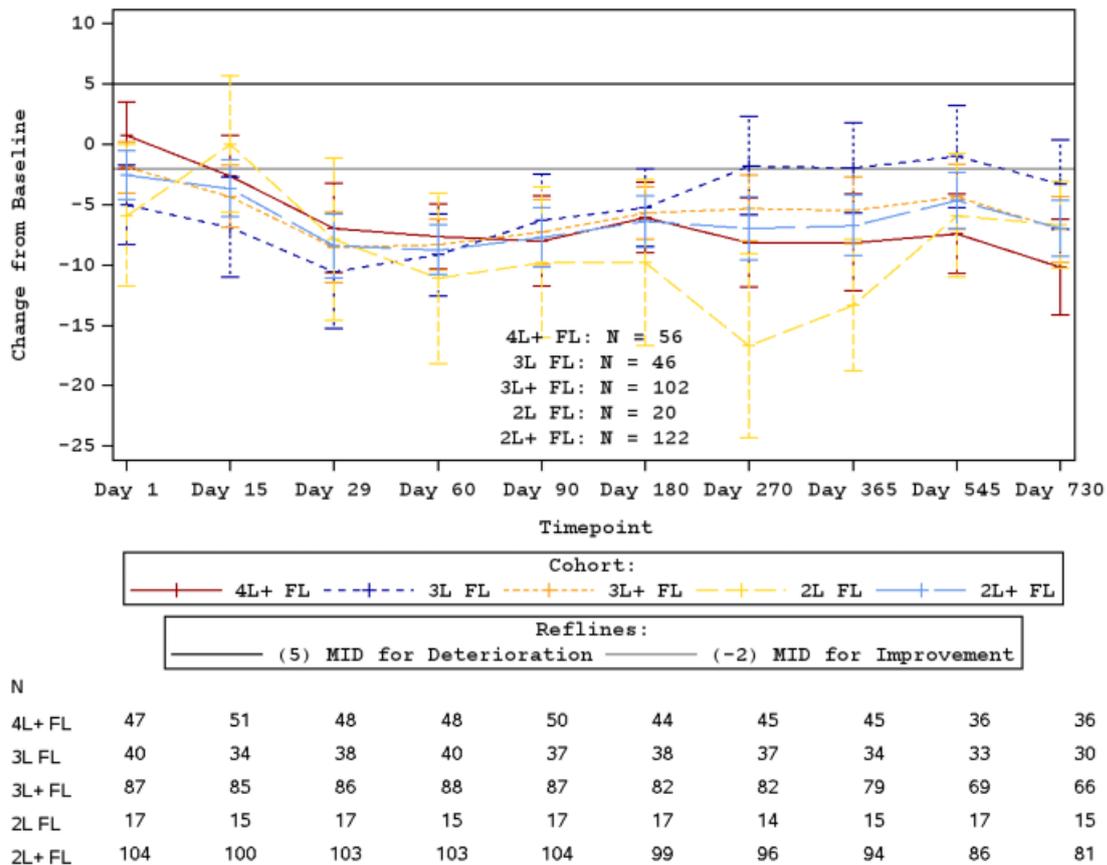


Abbildung 11: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Insomnia

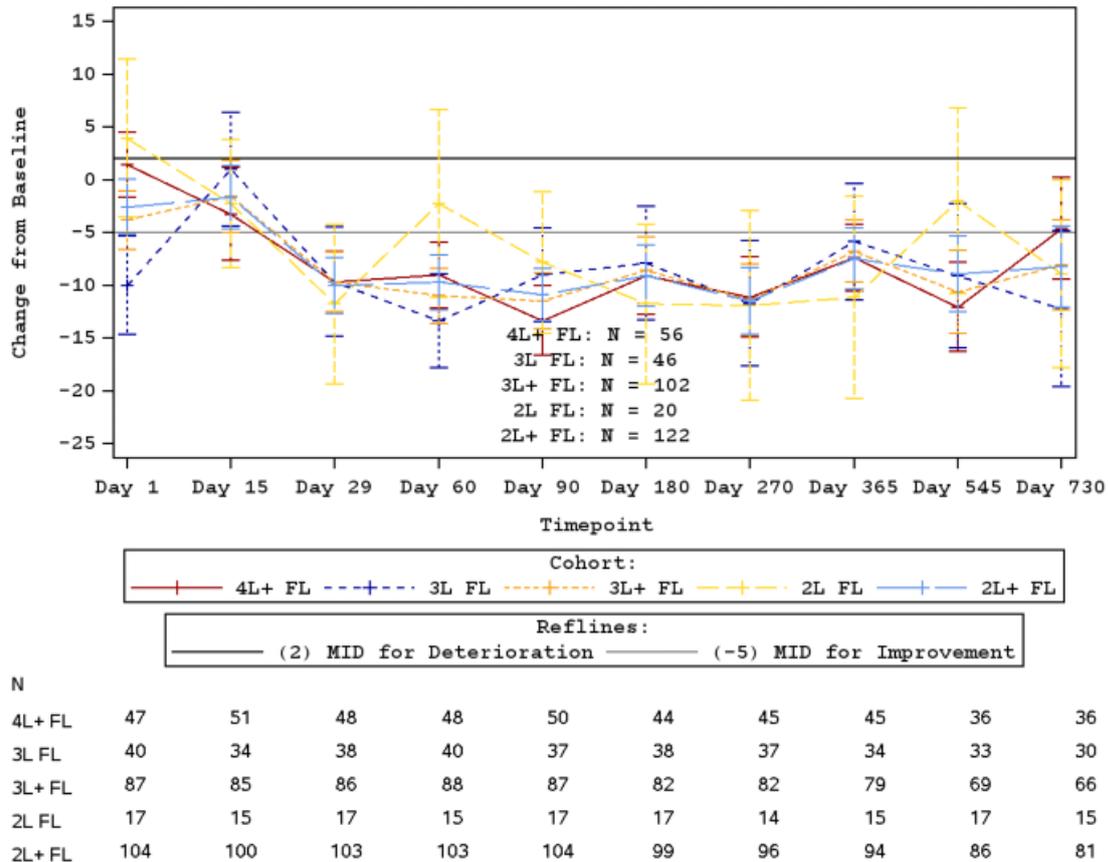


Abbildung 12: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Appetite Loss

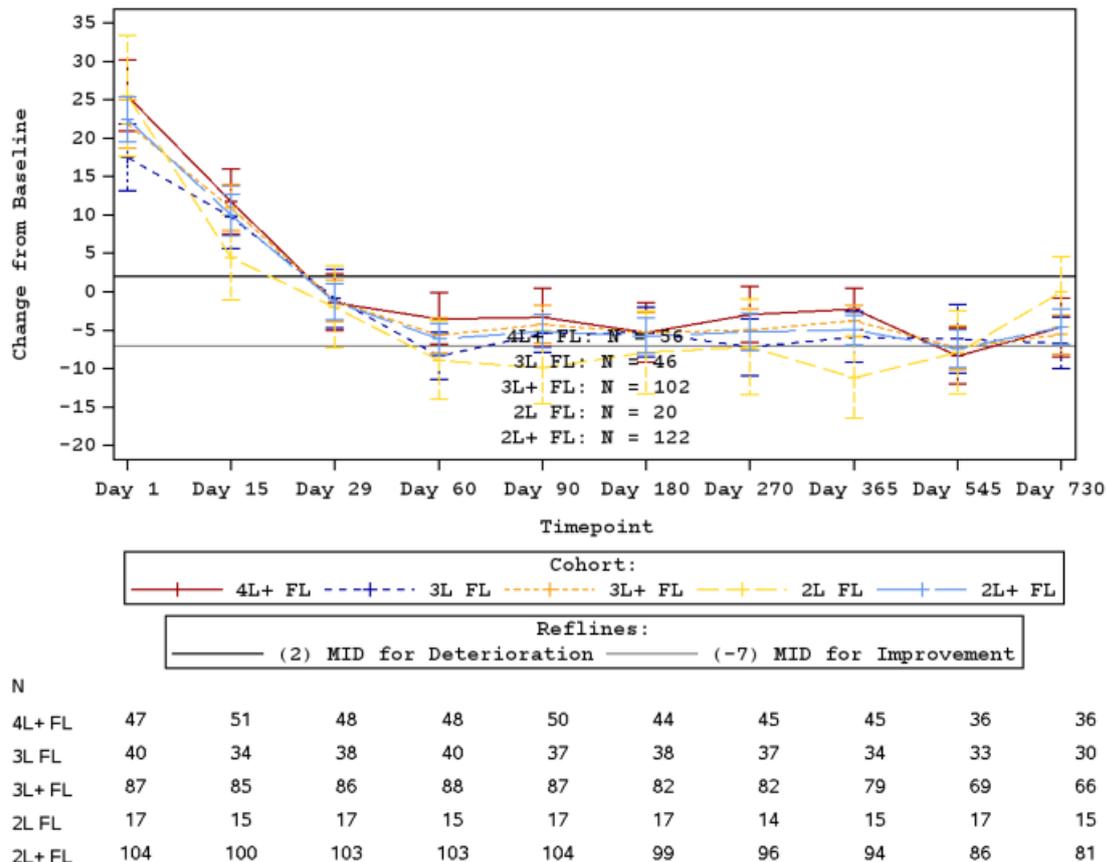


Abbildung 13: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit für die Studie TRANSCEND FL:

PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Constipation

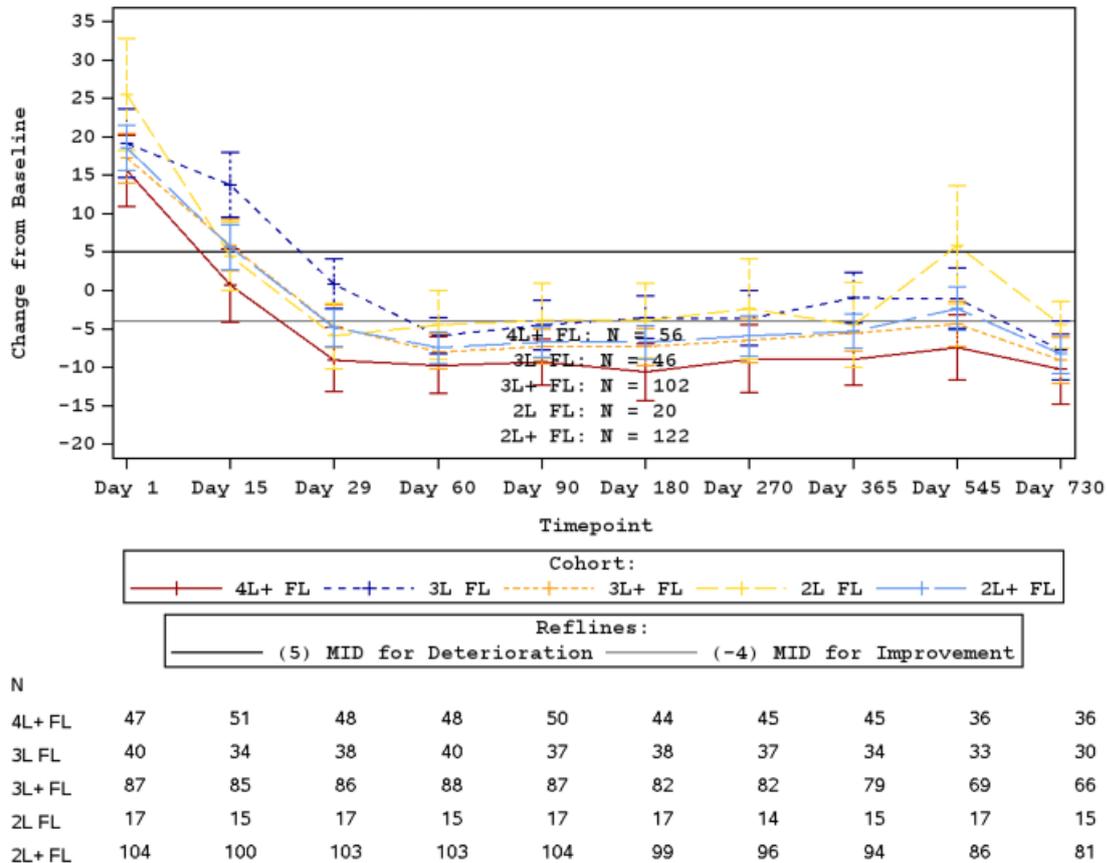


Abbildung 14: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Obstipation für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Diarrhea

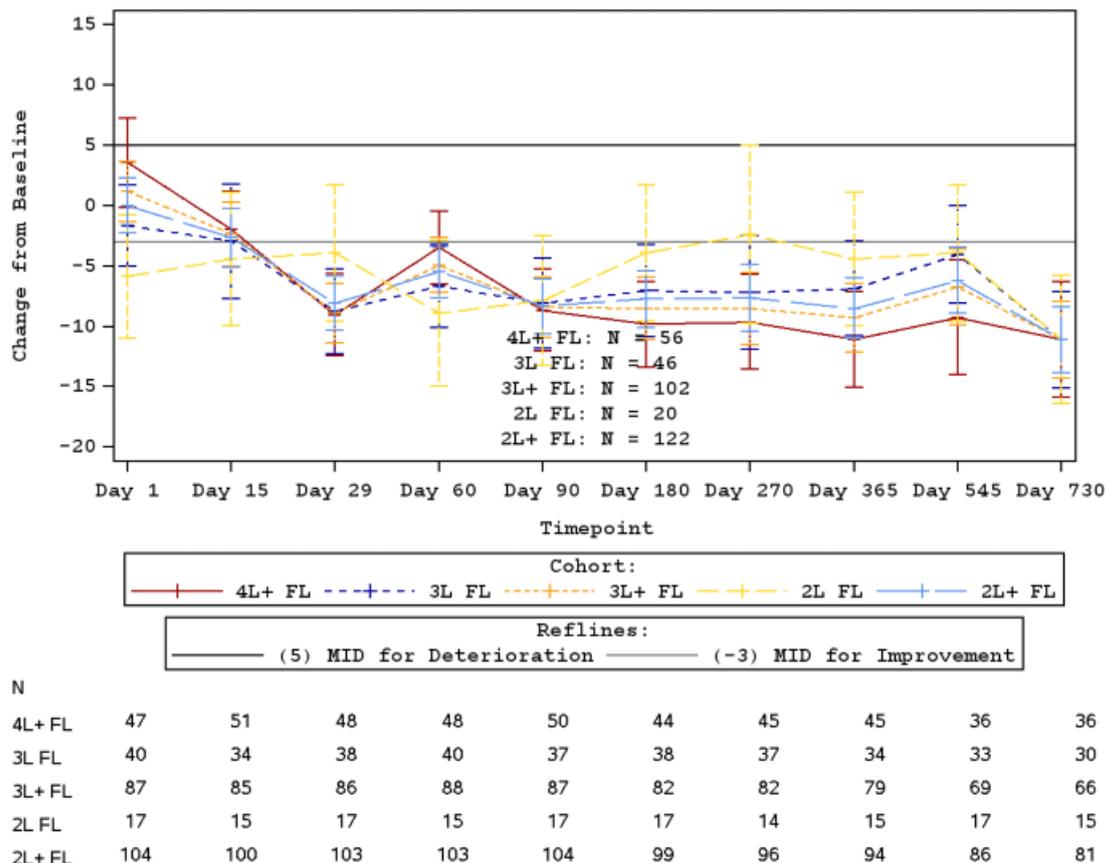


Abbildung 15: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten in der Studie TRANSCEND FL in fast allen Symptomskalen eine Verbesserung gegenüber Baseline spätestens zu Tag 60 mit einer anhaltenden Verbesserung über den dargestellten Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Abbildung 8 bis Abbildung 15).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.2.3.3.2.4 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-72: Operationalisierung von Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	<p>In der Studie TRANSCEND FL wurde die EQ-5D VAS zur Abbildung des Gesundheitszustands der Patient:innen verwendet, indem die Patient:innen Fragen zu ihrem Gesundheitszustand zum Befragungszeitpunkt auf einer Skala von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) beantworteten.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Der Gesundheitszustand wurde in der PRO-Analysepopulation ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Es wurde die Veränderung des Gesundheitszustandes im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt. Baseline war dabei definiert als der letzte Erhebungszeitpunkt vor oder zum Zeitpunkt der LDC.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung des Gesundheitszustandes der Patient:innen mittels der EQ-5D VAS erfolgte innerhalb von 7 Tagen vor LDC, zum Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel und in den Tagen 15, 29, 60, 90, 180, 270 und den Monaten 12, 18, 24, 30 und 36 ab der ersten Infusion mit Liso-Cel bzw. am Studienende und zur PD.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt</p>
CA082-092	Nicht zutreffend.
<p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO:Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome).</p>	

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

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS sind in Tabelle 4-73 dargestellt.

Tabelle 4-73: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND FL – PRO-Analysepopulation

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquoten auf Basis der PRO-Analysepopulation ^a n/N (%)	Rücklaufquoten auf Basis des Erwarteten Rücklaufs ^b n/N (%)
Baseline ^c	96/102 (94,1)	96/102 (94,1)
Tag 1	89/102 (87,3)	89/102 (87,3)
Tag 15	86/102 (84,3)	86/102 (84,3)
Tag 29	91/102 (89,2)	91/102 (89,2)
Tag 60	92/102 (90,2)	92/102 (90,2)
Tag 90	92/102 (90,2)	92/102 (90,2)
Tag 180	85/102 (83,3)	85/101 (84,2)
Tag 270	84/102 (82,4)	84/95 (88,4)
Tag 365	82/102 (80,4)	82/94 (87,2)
Tag 545	71/102 (69,6)	71/92 (77,2)
Tag 730	69/102 (67,6)	69/85 (81,2)
Tag 910 (Monat 30)	40/102 (39,2)	40/54 (74,1)
Tag 1095 (Monat 36)	5/102 (4,9)	5/6 (83,3)

Datenschnitt: 10.01.2024.

Die Auswertung erfolgte in der PRO-Analysepopulation und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.

a: Rücklaufquote, definiert als Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung eingereicht haben, im Verhältnis zu allen Patient:innen in der PRO-Analysepopulation.

b: Rücklaufquote, definiert als die Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt eingereicht haben, im Verhältnis zu der Anzahl an Patient:innen, bei denen ein Fragebogen zum gleichen Zeitpunkt noch erwartbar war.

c: Baseline war definiert als die letzte Erhebung zum Zeitpunkt der LDC.

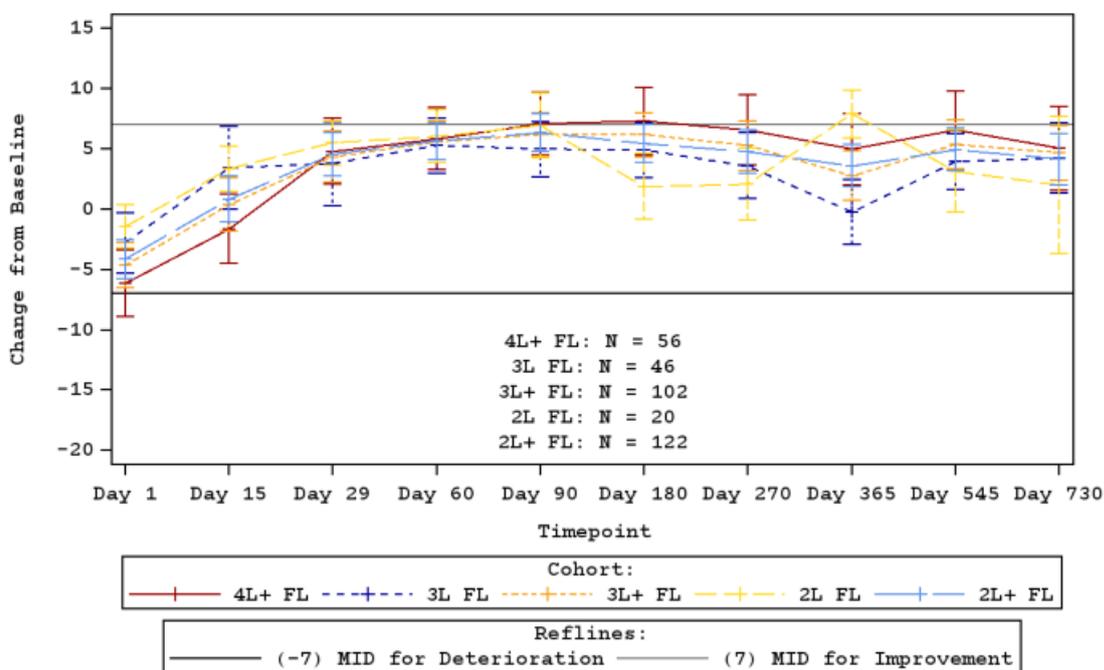
Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); n: Anteil der Patient:innen; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome) ; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Die Rücklaufquote für die EQ-5D VAS innerhalb der Studie TRANSCEND FL lag zu Baseline bei 94,1 % und verblieb bis Tag 365 (PRO-Analysepopulation) bzw. bis Tag 1095 (erwarteter Rücklauf) ausreichend hoch, um eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen.

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.

Studie TRANSCEND FL

VAS Score



N	Day 1	Day 15	Day 29	Day 60	Day 90	Day 180	Day 270	Day 365	Day 545	Day 730
4L+ FL	47	50	49	48	50	44	45	45	36	36
3L FL	39	33	37	40	37	38	35	33	31	30
3L+ FL	86	83	86	88	87	82	80	78	67	66
2L FL	16	15	17	15	17	17	14	15	16	16
2L+ FL	102	98	103	103	104	99	94	93	83	82

Abbildung 16: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline der EQ-5D VAS für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Die EQ5D VAS zeigt in der Studie TRANSCEND FL eine Verbesserung gegenüber Baseline zu Tag 90 mit einer anhaltenden Verbesserung über den dargestellten Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Abbildung 16).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	<p>Die Erhebung des Endpunkts erfolgte anhand der Funktionsskalen des Fragebogens EORTC QLQ-C30. Die der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugerechneten Skalen umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • allgemeiner Gesundheitszustand, • physische Funktion, • Rollenfunktion, • kognitive Funktion, • emotionale Funktion, • soziale Funktion. <p><u>Analysepopulation:</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PRO-Analysepopulation ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Es wurde die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt. Baseline war dabei definiert als der letzte Erhebungszeitpunkt vor oder zum Zeitpunkt der LDC.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erfolgte innerhalb von sieben Tagen vor LDC (Baseline), zum Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und in den Tagen 15, 29, 60, 90, 180, 270 und den Monaten 12, 18 und 24 ab der ersten Infusion mit Liso-Cel bzw. am Studienende und zur PD.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt.</p>
CA082-092	Nicht zutreffend.
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patient-Reported Outcome.</p>	

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

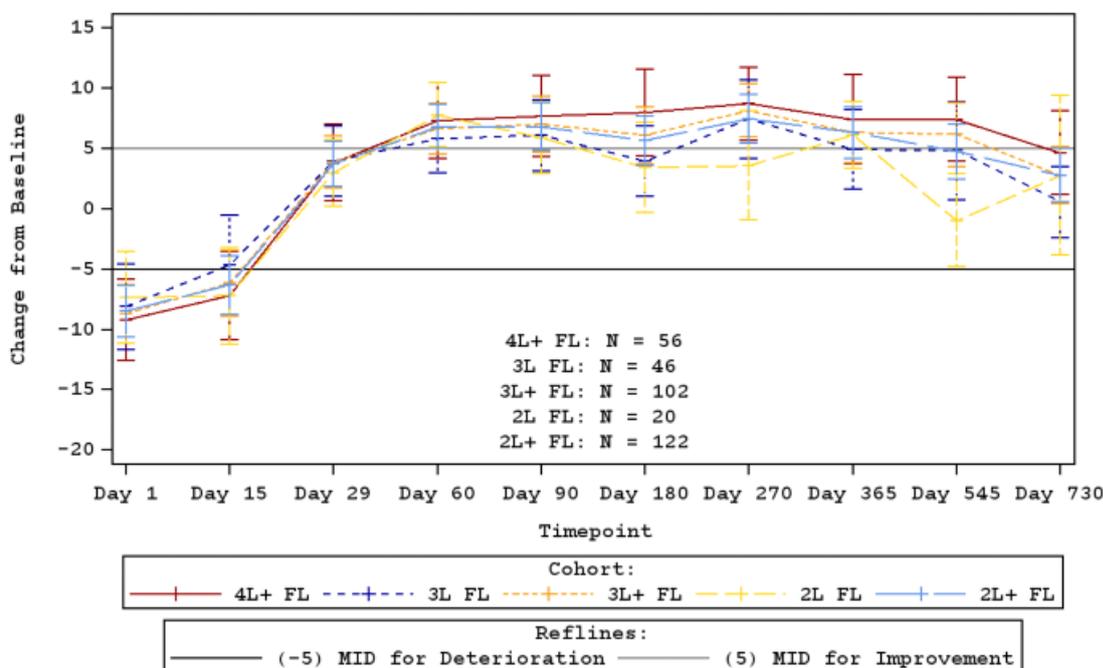
Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-71 dargestellt.

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.

Studie TRANSCEND FL

Global Health Status



N	Day 1	Day 15	Day 29	Day 60	Day 90	Day 180	Day 270	Day 365	Day 545	Day 730
4L+ FL	47	51	48	48	50	44	45	45	36	36
3L FL	40	34	38	40	37	38	37	34	33	30
3L+ FL	87	85	86	88	87	82	82	79	69	66
2L FL	17	15	17	15	17	17	14	15	17	15
2L+ FL	104	100	103	103	104	99	96	94	86	81

Abbildung 17: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Physical Functioning

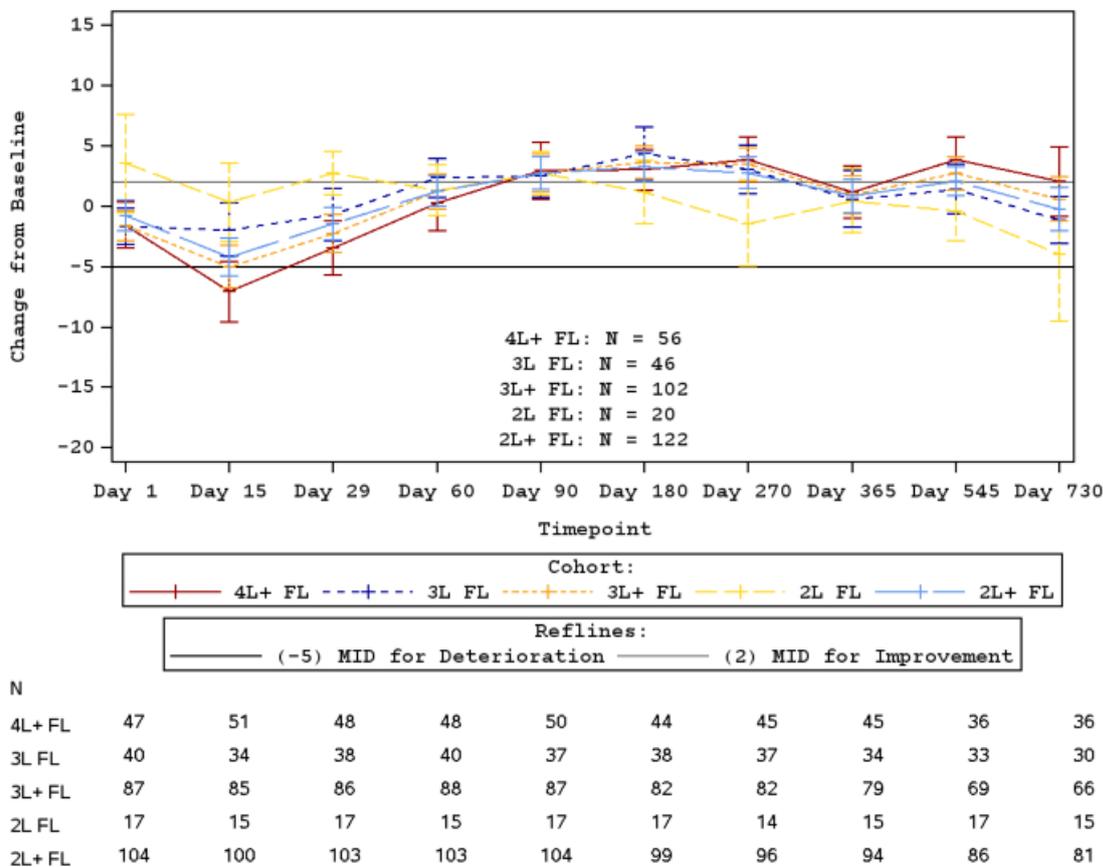


Abbildung 18: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Studie TRANSCEND FL:

PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Role Functioning

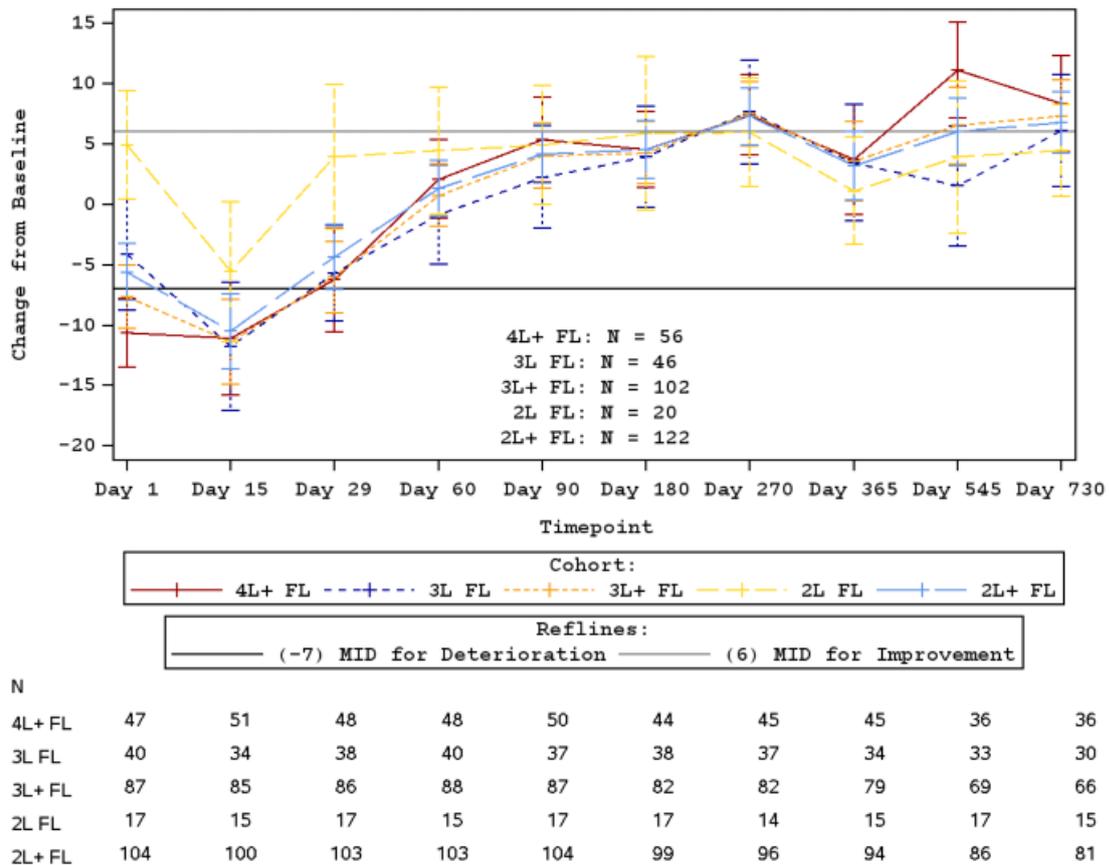


Abbildung 19: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Studie TRANSCEND FL:

PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Cognitive Functioning

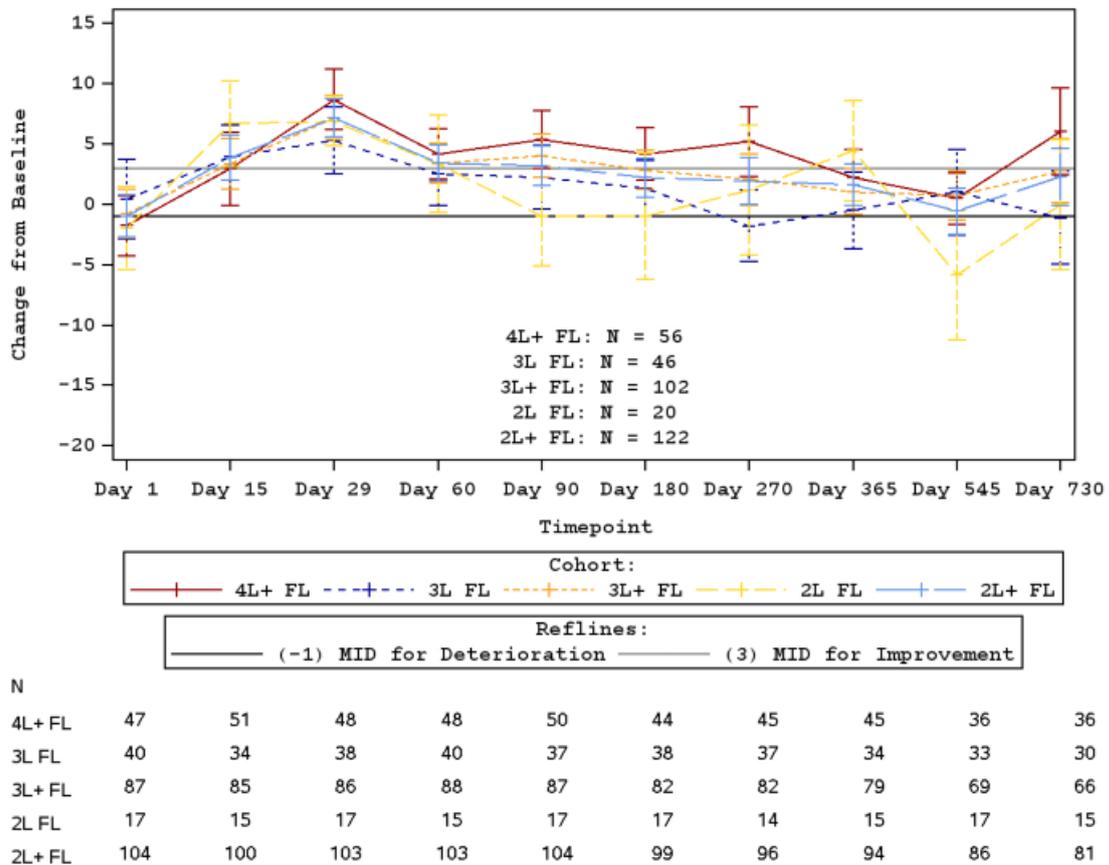


Abbildung 20: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion für die Studie TRANSCEND FL:

PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Emotional Functioning

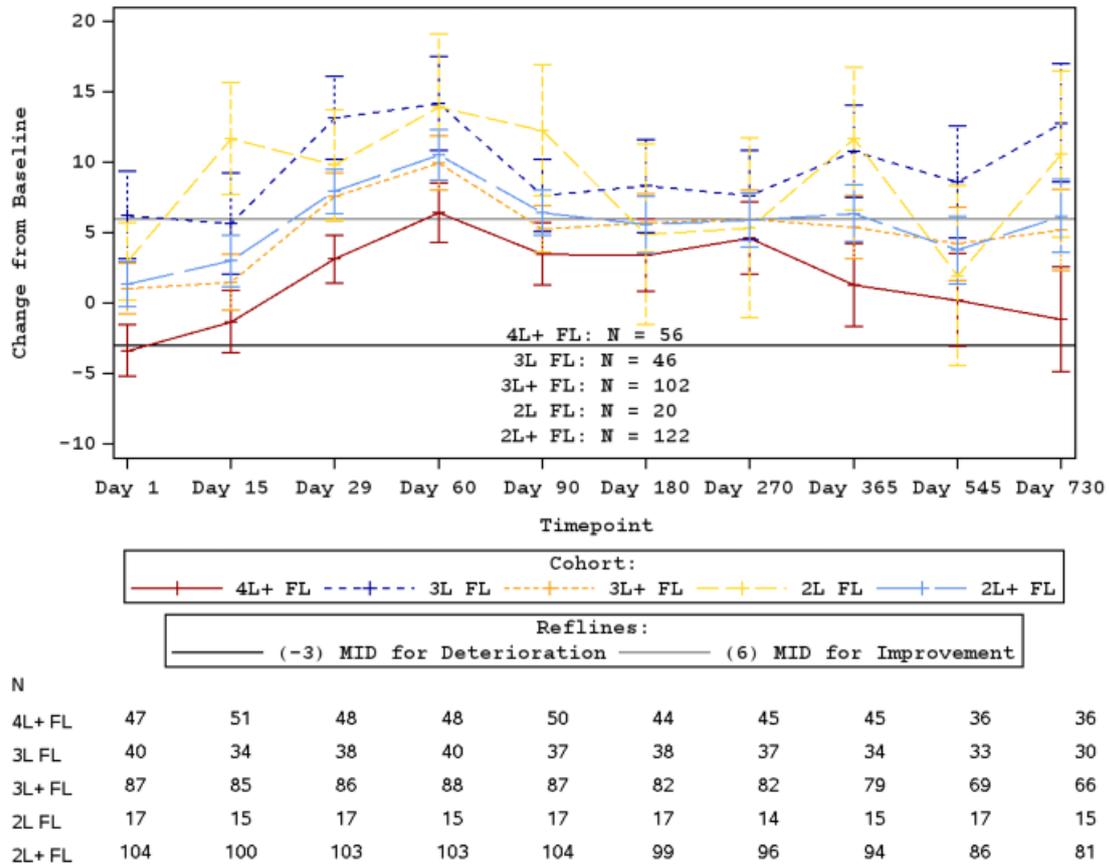


Abbildung 21: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Studie TRANSCEND FL:

PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Social Functioning

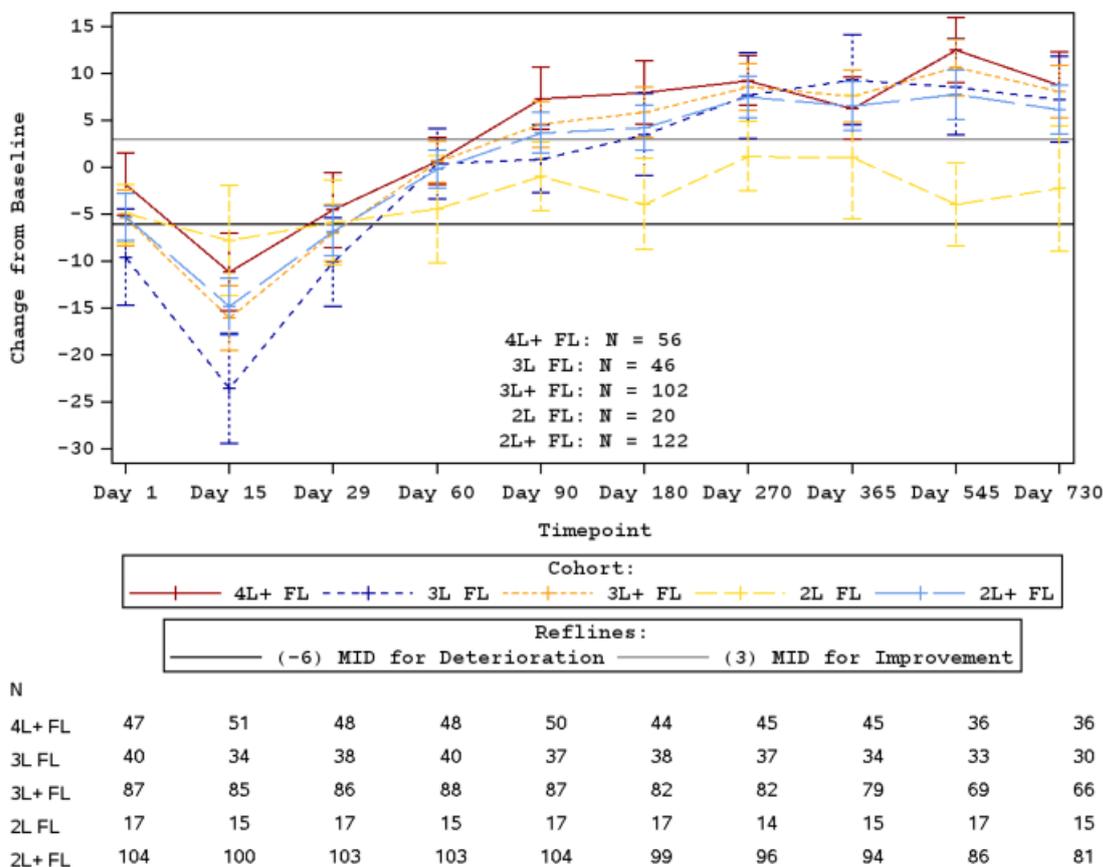


Abbildung 22: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion für die Studie TRANSCEND FL:

PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten in der Studie TRANSCEND FL insgesamt eine Verbesserung gegenüber Baseline bis Tag 60 oder spätestens Tag 90 mit einer anhaltenden Verbesserung über den dargestellten Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Abbildung 17 bis Abbildung 22).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.2.3.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-LymS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	<p>Der FACT-LymS besteht aus der FACT-General (FACT-G)-Skala und einer zusätzlichen Lymphom-Subskala „Lymphoma Additional Concerns Subscale“ (FACT-LymS) mit 15 Items, die folgende krankheitsspezifische Symptome erfassen: Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, menschliche Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, die Zukunft zu planen. Es wurde nur diese Subskala zur Erhebung der lymphomspezifischen Beeinträchtigungen (FACT-LymS) verwendet, da die im FACT-G weiter abgefragten Bereiche bereits im EORTC QLQ-C30-Fragebogen abgedeckt sind. Die Items werden von den Patient:innen von 0 („gar nicht“) bis 4 („sehr“) bewertet und werden dann auf einer Skala von 0 bis 60 zusammengefasst.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der PRO-Analysepopulation ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Es wurde die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf als mittlere Veränderung des Scores im Vergleich zu Baseline (pro Erhebungszeitpunkt) als Verlaufskurve dargestellt. Baseline war dabei definiert als der letzte Erhebungszeitpunkt vor oder zum Zeitpunkt der LDC.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patient:innen mittels der Lymphom-Subskala FACT-LymS erfolgte innerhalb von 7 Tagen vor LDC (Baseline), zum Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel (Tag 1) und in den Tagen 15, 29, 60, 90, 180, 270 und den Monaten 12, 18 und 24 ab der ersten Infusion mit Liso-Cel bzw. am Studienende und zur PD.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt.</p>
CA082-092	Nicht zutreffend.
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy - General; FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome).</p>	

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

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten für den FACT-LymS sind in Tabelle 4-76 dargestellt.

Tabelle 4-76: Rücklaufquoten für den FACT-LymS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND FL – PRO-Analysepopulation

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquoten auf Basis der PRO-Analysepopulation ^a n/N (%)	Rücklaufquoten auf Basis des Erwarteten Rücklaufs ^b n/N (%)
Baseline ^c	102/102 (100)	102/102 (100)
Tag 1	88/102 (86,3)	88/102 (86,3)
Tag 15	88/102 (86,3)	88/102 (86,3)
Tag 29	91/102 (89,2)	91/102 (89,2)
Tag 60	92/102 (90,2)	92/102 (90,2)
Tag 90	92/102 (90,2)	92/102 (90,2)
Tag 180	85/102 (83,3)	85/101 (84,2)
Tag 270	86/102 (84,3)	86/95 (90,5)
Tag 365	82/102 (80,4)	82/94 (87,2)
Tag 545	75/102 (73,5)	75/92 (81,5)
Tag 730	70/102 (68,6)	70/85 (82,4)

Datenschnitt: 10.01.2024.

Die Auswertung erfolgte in der PRO-Analysepopulation und umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.

a: Rücklaufquote, definiert als Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung eingereicht haben, im Verhältnis zu allen Patient:innen in der PRO-Analysepopulation.

b: Rücklaufquote, definiert als die Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung zu einem bestimmten Zeitpunkt eingereicht haben, im Verhältnis zu der Anzahl an Patient:innen, bei denen ein Fragebogen zum gleichen Zeitpunkt noch erwartbar war.

c: Baseline war definiert als die letzte Erhebung zum Zeitpunkt der LDC.

Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepletierende Chemotherapie); n: Anteil der Patient:innen; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome) 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Die Rücklaufquote für den FACT-LymS innerhalb der Studie TRANSCEND FL lag zu Baseline bei 100 % und verblieb bis Tag 545 (PRO-Analysepopulation) bzw. bis Tag 730 (erwarteter Rücklauf) ausreichend hoch, um eine potenziell unverzerrte und valide Beurteilung der Ergebnisse zu ermöglichen.

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.

Studie TRANSCEND FL

Lymphoma Subscale Score

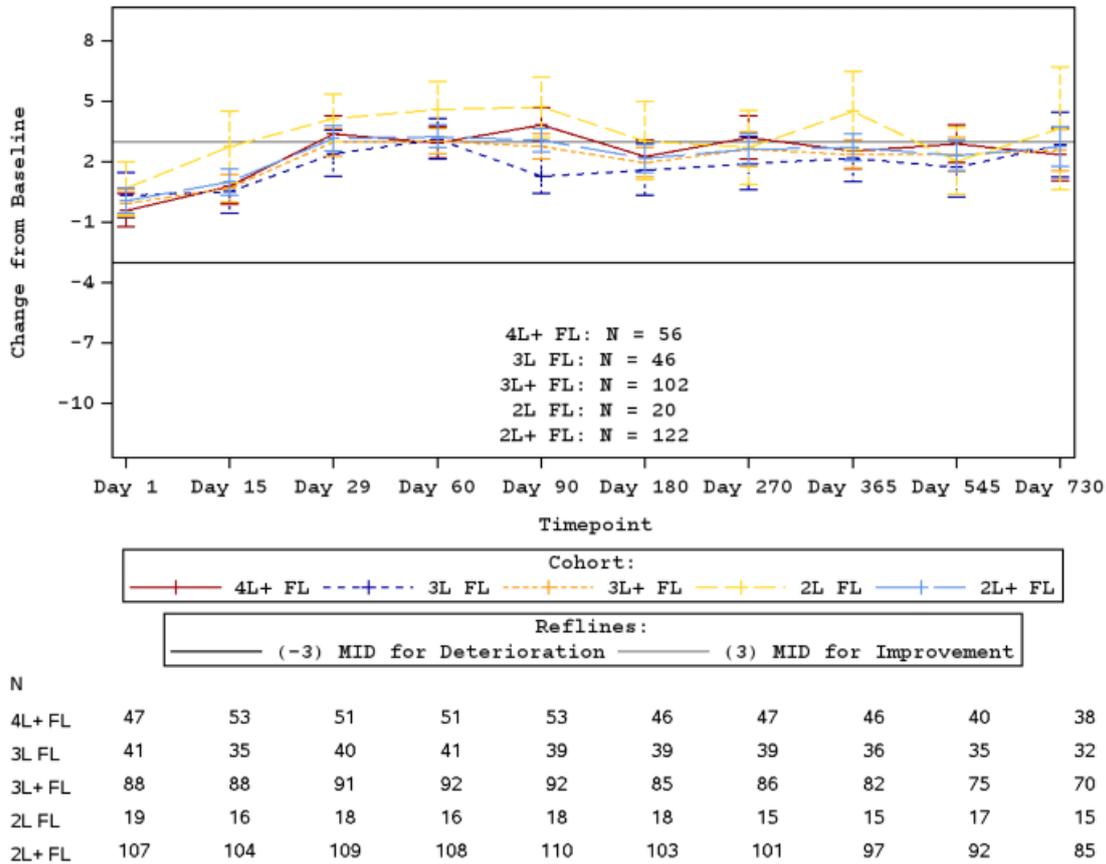


Abbildung 23: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber der Baseline des FACT-LymS für die Studie TRANSCEND FL: PRO-Analysepopulation (Datenschnitt 10.01.2024)

Die Abbildung zeigt alle Kohorten der Studie TRANSCEND FL, die Kohorte 3L+ FL ist die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population.

Abkürzungen: FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma Subscale; FL: Follikuläres Lymphom; MID: Klinisch relevanter Unterschied (Minimal Important Difference); N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichtete Endpunkte (Patient-Reported Outcome); 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Die Lymphom-Subskala FACT-LymS zeigte in der Studie TRANSCEND FL eine Verbesserung zu Tag 29 mit einer anhaltenden Verbesserung über den dargestellten Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Abbildung 23).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – 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 4-77: Operationalisierung von Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND FL	<p>TEAE waren definiert als UE, welche zum oder nach dem Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel bis innerhalb von 90 Tagen danach auftraten. Jegliche UE, die nach dem Beginn einer nachfolgenden Anti-Lymphomtherapie auftraten, galten nicht als TEAE. Dargestellt werden je nach Berichtszeitraum:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate der TEAE bzw. UE aller Schweregrade, • Gesamtrate der schwerwiegenden TEAE bzw. SUE, • Gesamtrate der schweren TEAE (klassifiziert nach CTCAE als Grad ≥ 3) bzw. schweren UE, • häufige TEAE bzw. UE aufgeteilt nach Schweregrad nach SOC und PT. <p>UESI wurden innerhalb des Berichtszeitraums vom Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel bis zu Tag 90 erhoben (wobei die UESI Hypogammaglobulinämie, sekundäre Malignität und Autoimmunerkrankungen ab Tag 91 nach der Behandlung mit Liso-Cel weiter erhoben wurden), unabhängig vom Schweregrad, als schwerwiegende UESI sowie als schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) dargestellt und umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom, • Neurologische Toxizität, • infusionsbezogene Reaktionen, • Makrophagenaktivierungssyndrom, • Tumorlysesyndrom, • Hypogammaglobulinämie, • länger anhaltende Zytopenie, definiert als ein schweres Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3) von einer reduzierten Hämoglobin-, Neutrophilen- oder Thrombozytenzahl zu Tag 29 nach Infusion mit Liso-Cel, • schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3), • sekundäres Malignom, • Autoimmunerkrankungen. <p>Da es sich bei der Therapie mit Liso-Cel um eine einmalige Gabe von CAR-T-Zellen handelt, sind keine Therapieabbrüche aufgrund von UE nach der Infusion mit Liso-Cel möglich.</p> <p><u>Analysepopulation und Berichtszeiträume:</u></p> <p>Folgende Berichtszeiträume wurden für die Nutzenbewertung dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapherese bis LDC: Auswertung erfolgte in der ITT-Population, • LDC bis zur Infusion mit Liso-Cel: Auswertung erfolgte in der ITT-Population, die eine LDC erhalten hat,

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich 90 Tage nach der Gabe von Liso-Cel: Auswertung erfolgte in der Liso-Cel behandelten Population (entspricht TEAE), • ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel. <p><u>Analyse:</u> Die Endpunkte wurden deskriptiv anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 10.01.2024 dargestellt.</p>
CA082-092	<p>Die Verträglichkeit wurde gegenüber verfügbaren Daten zu UESI aus den verschiedenen Studien ausgewertet:</p> <p><i>Liso-Cel vs. Mosunetuzumab:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom, • schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3), • jegliche Neurologische Toxizität, • CTCAE Grad 3/4 Infektionen. <p><i>Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom, • jegliche Neurologische Toxizität, • schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3), • jegliche Infektionen, • schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3). <p><i>Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom, • schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3), • jegliche Neurologische Toxizität, • schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3), • jegliche Infektionen, • schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3), • länger anhaltende Zytopenie. <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p><i>Liso-Cel vs. Mosunetuzumab:</i> Die Verträglichkeit wurde jeweils in der behandelten Population ausgewertet.</p> <p><i>Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel:</i> Die Verträglichkeit wurde in der Liso-Cel behandelten Population und für Tisagenlecleucel im Full Efficacy Analyseset ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease).</p> <p><i>Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel:</i> Die Verträglichkeit wurde jeweils in der behandelten Population ausgewertet. In der Liso-Cel behandelten Population wurden Patient:innen mit Bridging-Therapie ausgeschlossen. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie für Liso-Cel.</p> <p><u>Analysen:</u> Alle drei ITC wurden jeweils ohne (naiver Vergleich) und mit Adjustierung durchgeführt. Die Auswertung der binären Endpunkte erfolgte unter Angabe des Effektschätzers RR mit dem dazugehörigen 95 %-KI.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Liso-Cel: 27.01.2023 Mosunetuzumab: 27.08.2021 Tisagenlecleucel: 29.03.2021</p>

Studie	Operationalisierung
	Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020
Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PT: Preferred Term; RR: Rate Ratio; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.	

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

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Multi-Kohorten Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, basierend auf einarmigen, offenen Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

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.

Studie TRANSCEND FL***Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten***

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UE-Gesamtraten aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)

	TRANSCEND FL^a			
	Leukapherese bis LDC^b ITT-Population (N=113) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel^c ITT-Population (N=111) n (%)	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90^d Liso-Cel behandelte Population (N=107) n (%)	Ab Tag 91^e Liso-Cel behandelte Population (N=106) n (%)
Jegliche UE, n (%)	13 (11,5)	87 (78,4)	106 (99,1)	35 (33,0)
SUE, n (%)	0	4 (3,6)	27 (25,2)	17 (16,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), n (%)	4 (3,5)	42 (37,8)	86 (80,4)	20 (18,9)

Datenschnitt: 10.01.2024.

a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.
b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC.
c: Zeitraum ab dem ersten Tag der LDC bis Tag -1 (ein Tag vor Infusion mit Liso-Cel).
d: Zeitraum ab Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 nach Infusion mit Liso-Cel.
e: Zeitraum ab Tag 91 nach Infusion mit Liso-Cel.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

In der Studie TRANSCEND FL trat bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 innerhalb des Zeitraumes ab dem Zeitpunkt der Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 bei 99,1 % der Patient:innen ein UE unabhängig vom Schweregrad auf. Bei 25,2 % der Patient:innen trat ein SUE und bei 80,4 % ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Ab Tag 91 verringerten sich die beobachteten Gesamtraten auf 33,0 %, 16,0 % bzw. 18,9 %.

In der Vorbehandlungsphase kam es ab dem Zeitpunkt der Leukapherese bis zur LDC bei 11,5 % der Patient:innen zu einem UE jeglichen Schweregrades und bei 3,5 % zu einem schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3). Vom Zeitpunkt ab der LDC bis zur Infusion mit Liso-Cel trat bei 78,4 % ein UE jeglichen Schweregrades, bei 3,6 % ein SUE und bei 37,8 % ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf (siehe Tabelle 4-78).

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige UE (die bei mindestens 10 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)

TRANSCEND FL ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N=113) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N=111) n (%)	Infusion mit Liso- Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel behandelte Population (N=107) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel behandelte Population (N=106) n (%)
Patientinnen mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades	13 (11,5)	87 (78,4)	106 (99,1)	35 (33,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	58 (52,3)	84 (78,5)	15 (14,2)
Neutropenie	-	18 (16,2)	74 (69,2)	11 (10,4)
Anämie	-	31 (27,9)	47 (43,9)	-
Thrombozytopenie	-	21 (18,9)	35 (32,7)	-
Leukopenie	-	-	14 (13,1)	-
Lymphopenie	-	20 (18,0)	14 (13,1)	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	64 (59,8)	-
Zytokin- Freisetzungssyndrom	-	-	63 (58,9)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	48 (43,2)	49 (45,8)	-
Obstipation	-	12 (10,8)	23 (21,5)	-
Diarrhoe	-	-	16 (15,0)	-
Übelkeit	-	34 (30,6)	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	-	44 (41,1)	-
Fatigue	-	-	13 (12,1)	-
Asthenie	-	-	14 (13,1)	-
Fieber	-	-	19 (17,8)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	46 (43,0)	-
Kopfschmerzen	-	-	30 (28,0)	-

TRANSCEND FL^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC^b ITT-Population (N=113) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel^c ITT-Population (N=111) n (%)	Infusion mit Liso- Cel bis Tag 90^d Liso-Cel behandelte Population (N=107) n (%)	Ab Tag 91^e Liso-Cel behandelte Population (N=106) n (%)
Tremor	-	-	17 (15,9)	-
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	-	-	33 (30,8)	-
Untersuchungen	-	-	26 (24,3)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	-	25 (23,4)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	-	17 (15,9)	-
Gefäßerkrankungen	-	-	18 (16,8)	-
Infektionen und parasitärer Befall	-	-	24 (22,4)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	-	17 (15,9)	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	16 (15,0)	-
<p>Datenschnitt: 10.01.2024.</p> <p>-: Das Auftreten der SOC/PT liegt unterhalb der Inzidenzrate von 10 %, die zur Darstellung herangezogen wurde.</p> <p>a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.</p> <p>b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC.</p> <p>c: Zeitraum ab dem ersten Tag der LDC bis Tag -1 (ein Tag vor Infusion mit Liso-Cel).</p> <p>d: Zeitraum ab Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 nach Infusion.</p> <p>e: Zeitraum ab Tag 91 nach Infusion mit Liso-Cel.</p> <p>Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.</p>				

In der Studie TRANSCEND FL kam es bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 im Behandlungszeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90, bei 78,5% der Patient:innen zu einem UE jeglichen Schweregrades aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Dabei stellten die am häufigsten assoziierten PT die Neutropenie (69,2 %), die Anämie (43,9 %) und die Thrombozytopenie (32,7 %) dar. Weitere SOC jeglicher Schweregrade, die in der Zeit ab Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 beobachtet wurden, waren

die SOC Erkrankungen des Immunsystems (59,8 %), wovon 58,9 % auf den PT Zytokin-Freisetzungssyndrom entfielen, die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (45,8 %), die SOC Erkrankungen des Nervensystems (43,0 %) mit den PT Kopfschmerz (28,0 %) und Tremor (15,9 %) sowie die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (41,1 %).

Für den Zeitraum ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel trat die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 14,2 % der Patient:innen auf, dabei wurde bei 10,4 % eine Neutropenie beobachtet.

Während der Vorbehandlung betrug die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Zeitraum ab der LDC bis zur Infusion mit Liso-Cel 52,3 %. Eine weitere SOC die hier häufig auftrat war Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit 43,2 %.

Alle häufig aufgetretenen UE jeglicher Schweregrade nach SOC und PT sind in Tabelle 4-79 dargestellt.

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige SUE (die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)

TRANSCEND FL ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N=113) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N=111) n (%)	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel behandelte Population (N=107) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel behandelte Population (N=106) n (%)
Patient:innen mit mindestens einem SUE	0	4 (3,6)	27 (25,2)	17 (16,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	11 (10,3)	-
Zytokin- Freisetzungssyndrom	-	-	11 (10,3)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	6 (5,6)	-
Infektionen und parasitärer Befall	-	-	7 (6,5)	-
Datenschnitt: 10.01.2024. -: Das Auftreten der SOC/PT liegt unterhalb der Inzidenzrate von 5 %, die zur Darstellung herangezogen wurde. a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL. b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC. c: Zeitraum ab dem ersten Tag der LDC bis Tag -1 (ein Tag vor Infusion mit Liso-Cel). d: Zeitraum ab Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 nach Infusion. e: Zeitraum ab Tag 91 nach Infusion mit Liso-Cel. Abkürzungen: FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

In der Studie TRANSCEND FL kam es bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 innerhalb des Zeitraums ab der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 zu beobachteten SUE der SOC Erkrankungen des Immunsystems mit dem dazugehörigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (jeweils 10,3 %). Weitere SUE traten in diesem Zeitraum in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (5,6 %) und der SOC Infektionen und parasitärer Befall (6,5 %) auf.

Alle häufig aufgetretenen SUE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-80 dargestellt.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige Schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)

TRANSCEND FL ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N=113) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N=111) n (%)	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel behandelte Population (N=107) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel behandelte Population (N=106) n (%)
Patient:innen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3)	4 (3,5)	42 (37,8)	86 (80,4)	20 (18,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	40 (36,0)	77 (72,0)	9 (8,5)
Neutropenie	-	15 (13,5)	67 (62,6)	9 (8,5)
Leukopenie	-	7 (6,3)	11 (10,3)	-
Lymphopenie	-	19 (17,1)	12 (11,2)	-
Anämie	-	10 (9,0)	12 (11,2)	-
Thrombozytopenie	-	10 (9,0)	14 (13,1)	-
Febrile Neutropenie	-	-	6 (5,6)	-
Untersuchungen	-	-	9 (8,4)	-
Verringerte Anzahl Neutrophiler	-	-	6 (5,6)	-
Infektionen und parasitärer Befall	-	-	7 (6,5)	-
<p>Datenschnitt: 10.01.2024.</p> <p>-: Das Auftreten der SOC/PT liegt unterhalb der Inzidenzrate von 5 %, die zur Darstellung herangezogen wurde.</p> <p>a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.</p> <p>b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC.</p> <p>c: Zeitraum ab dem 1. Tag der LDC bis Tag -1 (ein Tag vor Infusion mit Liso-Cel).</p> <p>d: Zeitraum ab Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 nach Infusion.</p> <p>e: Zeitraum ab Tag 91 nach Infusion mit Liso-Cel.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleu cel; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.</p>				

In der Studie TRANSCEND FL kam es bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 im Beobachtungszeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 mit 72,0 % am häufigsten zu

einem schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Der dabei am häufigsten assoziierte PT stellte die Neutropenie (62,6 %) dar. Weitere schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) wurden innerhalb des Zeitraums ab der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 am häufigsten in der SOC Untersuchungen (8,4 %) und der SOC Infektionen und parasitärer Befall (6,5 %) beobachtet.

Für den Zeitraum ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel trat die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 8,5 % der Patient:innen auf.

Während der Vorbehandlung trat die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems innerhalb des Zeitraums ab der LDC bis zur Infusion mit Liso-Cel bei 36,0 % der Patient:innen auf, wobei der PT Lymphopenie mit 17,1 % am häufigsten auftrat. Alle häufig aufgetretenen schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT sind in Tabelle 4-81 dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)

TRANSCEND FL^a	
UESI	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90^b Liso-Cel behandelte Population (N=107) n (%)
Jegliche UESI	72 (67,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	63 (58,9)
Neurologische Toxizität	17 (15,9)
Infusionsbezogene Reaktion	0
Makrophagenaktivierungssyndrom	0
Tumorlysesyndrom	0
Hypogammaglobulinaemie	6 (5,6)
Schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)	7 (6,5)
Sekundäres Malignom	7 (6,5)
Autoimmunerkrankungen	0
Länger anhaltende Zytopenie ^c	26 (24,3)
Schwerwiegende UESI	20 (18,7)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	11 (10,3)
Neurologische Toxizität	6 (5,6)
Infusionsbezogene Reaktion	0
Makrophagenaktivierungssyndrom	0
Tumorlysesyndrom	0
Länger anhaltende Zytopenie ^c	-
Hypogammaglobulinaemie	0

TRANSCEND FL^a	
UESI	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90^b Liso-Cel behandelte Population (N=107) n (%)
Schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)	6 (5,6)
Sekundäres Malignom	1 (0,9)
Autoimmunerkrankungen	0
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	11 (10,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (0,9)
Neurologische Toxizität	3 (2,8)
Infusionsbezogene Reaktion	0
Makrophagen-aktivierungssyndrom	0
Tumorlysesyndrom	0
Länger anhaltende Zytopenie ^c	26 (24,3)
Hypogammaglobulinaemie	0
Schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)	7 (6,5)
Sekundäres Malignom	1 (0,9)
Autoimmunerkrankungen	0
Datenschnitt: 10.01.2024.	
a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.	
b: Auswertung erfolgte für den Zeitraum ab Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 nach Infusion. Für den Zeitraum ab Tag 91 nach Infusion mit Liso-Cel erfolgte eine Erhebung nur für die UESI Hypogammaglobulinaemie, Sekundäres Malignom und Autoimmunerkrankungen.	
c: Gemäß der Definition handelt es sich bei dem UESI länger anhaltende Zytopenie um eine Gruppierung von Ereignissen des CTCAE Grades ≥ 3 . Somit sind die entsprechenden Ergebnisse aus den Auswertungen jeglicher UESI und schwerer UESI (CTCAE Grad ≥ 3) identisch. Eine Auswertung für schwerwiegende länger anhaltende Zytopenie ist aufgrund der Definition nicht möglich.	
Abkürzungen: CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; FL: Follikuläres Lymphom; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PT: Preferred Term; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.	

In der Studie TRANSCEND FL wurde bis zum Datenschnitt vom 10.01.2024 ein UESI jeglichen Schweregrades im Beobachtungszeitraum von der Infusion bis 90 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel bei 67,3 % der Patient:innen beobachtet. Dabei kam es bei 58,9 % der Patient:innen zu einem Zytokin-Freisetzungssyndrom. Eine Neurologische Toxizität trat bei 15,9 % der Patient:innen auf (siehe Tabelle 4-82). Ein sekundäres Malignom wurde bei 6,5 % der Patient:innen beobachtet, wobei in der Studie keines mit einem T-Zell-Ursprung berichtet wurde (EMA 2025).

Bei den schwerwiegenden UESI trat am häufigsten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom mit 10,3 % sowie eine Neurologische Toxizität bzw. eine Infektion mit jeweils 5,6 % auf.

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) kam es bei 24,3 % der Patient:innen zu einer länger anhaltenden Zytopenie. Eine schwere Infektion sowie eine schwere Neurologische Toxizität trat mit 6,5 % bzw. 2,8 % auf. Ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie ein schweres sekundäres Malignom (ohne T-Zell-Ursprung) traten jeweils nur bei einem Patienten/einer Patientin auf (siehe Tabelle 4-82).

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat insgesamt bei 58,9 % der Patient:innen auf, wovon mehrheitlich ein CTCAE Grad 1 bei 44,9 %, und Grad 2 bei 13,1 % vorkam. Ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) wurde nur bei einem Patienten/einer Patientin (0,9 %) beobachtet (siehe Tabelle 4-82). Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat im Median 6 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel auf und bildete sich im Median innerhalb von 4 Tagen zurück. Es wurde kein Zytokin-Freisetzungssyndrom von CTCAE Grad 4 oder Grad 5 berichtet.

Eine Neurologische Toxizität trat insgesamt bei 15,9 % der Patient:innen auf, die mehrheitlich niedriggradig waren mit einem CTCAE von Grad 1 bei 11,2 % bzw. von Grad 2 bei 1,9 % der Patient:innen. Eine schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) wurde bei drei (2,8 %) der Patient:innen beobachtet (siehe Tabelle 4-82). Es wurden keine höhergradige Neurologische Toxizität von CTCAE Grad 4 oder Grad 5 berichtet. Eine Neurologische Toxizität trat im Median 8 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel auf und bildete sich im Median innerhalb von 4 Tagen zurück.

Eine länger anhaltende Zytopenie, definiert als ein schweres Ereignis von einer reduzierten Hämoglobin, Neutrophilen- oder Thrombozytenzahl zu Tag 29 nach Infusion mit Liso-Cel trat bei 24,3 % der Patient:innen auf (siehe Tabelle 4-82).

In der Zusammenschau zeigt sich für Liso-Cel das für diese CAR-T-Zelltherapie bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil mit einer niedrigen Rate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI, die mehrheitlich von niedrigem Schweregrad und reversibel waren.

Studie CA082-092***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse*****Liso-Cel vs. Mosunetuzumab**

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL)^a Liso-Cel behandelte Population		Mosunetuzumab (aus Studie GO29781) Behandelte Population		Liso-Cel vs. Mosunetuzumab
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR^b [95 %-KI] p-Wert
Jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom				
MAIC - Hauptanalyse				
81,9	59,8	90	44,0	1,35 [0,92; 1,98] 0,1292
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	58,9	90	44,0	1,33 [0,91; 1,92] 0,1374
Schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3)				
MAIC - Hauptanalyse				
81,9	1,0	90	2,2	0,45 [0,15; 1,38] 0,1642
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	0,9	90	2,2	0,42 [0,15; 1,15] 0,0904
Jegliche Neurologische Toxizität				
MAIC - Hauptanalyse				
81,9	11,3	90	5,6	2,03 [0,25; 16,30] 0,5057
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	15,0	90	5,6	2,69 [0,20; 36,07] 0,4546
CTCAE Grad 3/4 Infektionen				
MAIC - Hauptanalyse				
81,9	5,6	90	14,4	0,39 [0,26; 0,56] < 0,0001
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	5,6	90	14,4	0,39 [0,27; 0,56] < 0,0001

Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Mosunetuzumab: 27.08.2021.

a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL.

b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESS: Effective Sample Size;

FL: Follikuläres Lymphom; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall;

Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; RR: Rate Ratio; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.

Für den ITC Liso-Cel vs. Mosunetuzumab aus der Studie CA082-092 zeigen sich für die UESI jeglicher Schweregrade Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologische Toxizität keine statistisch signifikanten Unterschiede in allen durchgeführten Analysen (siehe Tabelle 4-83).

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom. Für CTCAE Grad 3/4 Infektionen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel. Dabei ist das Risiko für das Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen unter Liso-Cel um 61 % reduziert (RR = 0,39, 95 %-KI: [0,26; 0,56]; $p < 0,0001$) im Vergleich zu Mosunetuzumab. Die unadjustierten (naiven) Vergleiche sind konsistent mit den MAIC-Hauptanalysen (siehe Tabelle 4-83).

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Population		Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA) Full Efficacy Analyseset		Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom				
MAIC - Hauptanalyse				
23,1	71,0	97	48,5	1,47 [0,96; 2,25] 0,0799
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	60,0	97	48,5	1,24 [0,90; 1,70] 0,1896
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
55,3	59,1	97	48,5	1,22 [0,86; 1,72] 0,2606

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

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Population		Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA) Full Efficacy Analyseset		Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Jegliche Neurologische Toxizität				
MAIC - Hauptanalyse				
23,1	15,9	97	37,1	0,43 [0,31; 0,60] < 0,0001
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	15,2	97	37,1	0,41 [0,33; 0,51] < 0,0001
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
55,3	8,1	97	37,1	0,22 [0,18; 0,26] < 0,0001
Schwere Neurologische Toxizität CTCAE Grad ≥ 3				
MAIC - Hauptanalyse				
23,1	1,2	97	3,1	0,39 [0,11; 1,35] 0,1392
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	1,9	97	3,1	0,62 [0,21; 1,83] 0,3829
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
55,3	1,1	97	3,1	0,35 [0,15; 0,82] 0,016
Jegliche Infektionen				
MAIC - Hauptanalyse				
23,1	16,2	97	18,6	0,87 [0,42; 1,83] 0,7143
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	21,9	97	18,6	1,18 [0,62; 2,26] 0,6176
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
55,3	22,4	97	18,6	1,21 [0,58; 2,50] 0,6104
Schwere Infektionen CTCAE Grad ≥ 3				
MAIC - Hauptanalyse				
23,1	11,1	97	5,2	2,16 [0,14; 32,28] 0,5782

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Population		Tisagenlecleucel (aus Studie ELARA) Full Efficacy Analyseset		Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
107	6,7	97	5,2	1,29 [0,31; 5,46] 0,7264
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
55,3	6,7	97	5,2	1,31 [0,27; 6,42] 0,7423
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Tisagenlecleucel: 29.03.2021. a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL. b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet. c: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne Bulky Disease). Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; RR: Rate Ratio; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel aus der Studie CA082-092 zeigt sich für UESI jeglicher Schweregrade in den MAIC-Hauptanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel bei dem Vorliegen einer jeglichen Neurologischen Toxizität. Dabei ist das Risiko für das Auftreten einer jeglichen Neurologischen Toxizität unter Liso-Cel um 57 % (RR = 0,43, 95 %-KI: [0,31; 0,60]; p < 0,0001) reduziert im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Die UESI jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom und jegliche Infektionen zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche sind konsistent mit den MAIC-Hauptanalysen. Die Sensitivitätsanalysen untermauern die Robustheit der Hauptanalysen (siehe Tabelle 4-84).

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) Neurologische Toxizität und Infektionen zeigen sich in den MAIC-Hauptanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche sind konsistent mit den MAIC-Hauptanalysen.

Bei den durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel bei dem Vorliegen einer schweren Neurologischen Toxizität. Dabei ist das Risiko für das Auftreten unter Liso-Cel um 65 % (RR = 0,35, 95 %-KI: [0,15; 0,82]; p = 0,016) reduziert im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Die Sensitivitätsanalyse zu schweren Infektionen untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-84).

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA082-092 – ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Population		Axicabtagen-Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5) Behandelte Population		Liso-Cel vs. Axicabtagen- Ciloleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Jegliches Zytokinfreisetzungssyndrom				
MAIC - Hauptanalyse				
30,2	72,2	124	78,0	0,92 [0,76; 1,13] 0,4328
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
63	65,1	124	78,0	0,83 [0,70; 0,99] 0,0330
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
40,8	64,3	124	78,0	0,82 [0,69; 0,98] 0,0267
Schweres Zytokinfreisetzungssyndrom CTCAE Grad ≥ 3				
MAIC - Hauptanalyse				
30,2	1,0	124	6,5	0,15 [0,09; 0,25] < 0,0001
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
63	1,6	124	6,5	0,25 [0,15; 0,41] < 0,0001
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
40,8	0,3	124	6,5	0,04 [0,04; 0,05] < 0,0001
Jegliche Neurologische Toxizität				
MAIC - Hauptanalyse				
30,2	17,6	124	56,5	0,31 [0,25; 0,39] < 0,0001
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
63	19,1	124	56,5	0,34 [0,28; 0,40] < 0,0001
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
40,8	13,2	124	56,5	0,23 [0,20; 0,27] p < 0,0001

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

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Population		Axicabtagen-Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5) Behandelte Population		Liso-Cel vs. Axicabtagen- Ciloleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Schwere Neurologische Toxizität CTCAE Grad ≥ 3				
MAIC - Hauptanalyse				
30,2	0	124	15	NA ^d
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
63	0	124	15	NA ^d
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
40,8	0,4	124	15	0,03 [0,03; 0,03] < 0,0001
Jegliche Infektionen				
MAIC - Hauptanalyse				
30,2	28,0	124	51,6	0,54 [0,41; 0,73] < 0,0001
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
63	22,2	124	51,6	0,43 [0,35; 0,53] < 0,0001
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
40,8	33,4	124	51,6	0,65 [0,50; 0,84] 0,0009
Schwere Infektionen CTCAE Grad ≥ 3				
MAIC - Hauptanalyse				
30,2	11,5	124	15,3	0,75 [0,36; 1,55] 0,4382
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
63	9,5	124	15,3	0,62 [0,36; 1,07] 0,0834
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
40,8	8,7	124	15,3	0,57 [0,34; 0,95] 0,0319
Länger anhaltende Zytopenie				
MAIC - Hauptanalyse				
30,2	20,4	124	33,1	0,62 [0,41; 0,93] 0,0215

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND FL) ^a Liso-Cel behandelte Population		Axicabtagen-Ciloleucel (aus Studie ZUMA-5) Behandelte Population		Liso-Cel vs. Axicabtagen- Ciloleucel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
63	20,4	124	33,1	0,43 [0,33; 0,57] < 0,0001
MAIC - Sensitivitätsanalyse^c				
40,8	26,9	124	33,1	0,81 [0,55; 1,21] 0,3092
Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020. a: Die Auswertung umfasste die 3L+ FL-Kohorte der Studie TRANSCEND FL. b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet. c: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie aus der Studie TRANSCEND FL. d: Ein Vergleich konnte nicht durchgeführt werden, da in der Liso-Cel behandelten Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie kein Ereignis beobachtet wurde. Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ESS: Effective Sample Size; FL: Follikuläres Lymphom; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MAIC: Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison); N: Anzahl der Patient:innen; RR: Rate Ratio; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie CA082-092 zeigen sich für UESI jeglicher Schweregrade in den MAIC-Hauptanalysen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel für das Auftreten einer jeglichen Neurologischen Toxizität und von Infektionen. Dabei zeigt sich mit Liso-Cel ein reduziertes Risiko für das Auftreten einer jeglichen Neurologischen Toxizität um 69 % (RR = 0,31, 95 %-KI: [0,25; 0,39]; p < 0,0001) und einer Infektion um 46 % (RR = 0,54, 95 %-KI: [0,41; 0,73]; p < 0,0001) im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Das UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom zeigt in der Hauptanalyse keine statistische Signifikanz, jedoch zeigt der unadjustierte (naive) Vergleich einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel (RR = 0,82, 95 %-KI: [0,69; 0,98]; p = 0,0267). Die Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche zu den restlichen UESI jeglicher Schweregrade sind konsistent zu den MAIC-Hauptanalysen. Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen zeigen einen zusätzlichen, statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel für das UESI Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die Sensitivitätsanalysen zur Neurologischen Toxizität und zu Infektionen bestätigen den statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel und untermauern damit die Robustheit der Hauptanalysen (siehe Tabelle 4-85).

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich in den MAIC-Hauptanalysen ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms und einer länger anhaltenden Zytopenie. Dabei war das Risiko eines Auftretens unter Liso-Cel eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms um 85 %

(RR = 0,15, 95 %-KI: [0,09; 0,25]; $p < 0,0001$) und einer länger anhaltenden Zytopenie um 38 % (RR = 0,62, 95 %-KI: [0,41; 0,93]; $p = 0,0215$) reduziert im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Die MAIC-Hauptanalyse zur schweren Neurologischen Toxizität konnte aufgrund der um die Patient:innen mit Bridging-Therapie reduzierten Analysepopulation für Liso-Cel (aufgrund fehlender Ereignisse unter Liso-Cel) nicht durchgeführt werden. Trotzdem liegt ein erkennbarer Unterschied im Anteil der Patient:innen mit einer schweren Neurologischen Toxizität vor (0 % bei Liso-Cel gegenüber 15 % bei Axicabtagen-Ciloleucel). Die unadjustierten (naiven) Vergleiche sind konsistent mit den MAIC-Hauptanalysen. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie bei Liso-Cel) zur schweren Neurologischen Toxizität zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel (RR = 0,03, 95 %-KI: [0,03; 0,03]; $p < 0,0001$). Die Sensitivitätsanalysen zeigen einen zusätzlichen, statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel für das Auftreten von schweren Infektionen (RR = 0,57, 95 %-KI: [0,34; 0,95]; $p = 0,0319$). Die Sensitivitätsanalyse zum schweren Zytokin-Freisetzungssyndrom bestätigt die Robustheit der Hauptanalyse und den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 4-85).

Insgesamt zeigen die ITC aus der Studie CA082-092 über alle durchgeführten Analysen hinweg, unter den statistisch signifikanten Analysen, ausschließlich Vorteile zugunsten von Liso-Cel und keine Nachteile von Liso-Cel. In den durchgeführten Analysen zeigt sich gegenüber dem bispezifischen Antikörper Mosunetuzumab ein Vorteil für Liso-Cel in Bezug auf das Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen und gegenüber der CAR-T-Zelltherapie Tisagenlecleucel für das Auftreten einer jeglichen sowie schweren Neurologischen Toxizität. Gegenüber der CAR-T-Zelltherapie Axicabtagen-Ciloleucel zeigen sich Vorteile zugunsten von Liso-Cel in allen erhobenen UESI.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt, können die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden.

4.3.2.3.3.5 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.

Studie TRANSCEND FL

Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen werden im Anhang 4-G dargestellt. Dabei wurden die Subgruppen gemäß dem Studienbericht verwendet (BMS 2024e). In der Studie TRANSCEND FL wurden folgende Subgruppenmerkmale präspezifiziert:

Analysen zur Wirksamkeit

- Alter (<65 Jahre, ≥ 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),

- Abstammung (weiß, nicht-weiß; asiatisch, nicht-asiatisch),
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch),
- Bridging-Therapie während der Herstellung von Liso-Cel (ja, nein),
- konkomitante Behandlung mit G-CSF (ja oder nein).

Analysen zur Verträglichkeit

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre, ≥ 75 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Abstammung (weiß, nicht-weiß; asiatisch, nicht-asiatisch),
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch).

Im Rahmen der Subgruppenanalysen wurden zusätzliche Auswertungen vorgenommen, darunter auch Patientenpopulationen mit prognostisch ungünstigen Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5 und Anhang 4-G).

Grundsätzlich kann auf Basis einer einarmigen Studie keine Aussage hinsichtlich einer Effektmodifikation erfolgen. Daher wird im vorliegenden Dossier die Effektrichtung über alle Subgruppen hinweg geprüft, um festzustellen, ob Patient:innen mit bestimmten Merkmalen gleichmäßig von einer Behandlung mit Liso-Cel profitieren, insbesondere Hochrisikopatient:innen. In den für die Endpunkte ORR und CRR zusätzlich ausgewerteten Subgruppenmerkmalen, die mit einer schlechten Prognose in Verbindung stehen (z. B. POD24, Doppel-Refraktärität, hoher FLIPI, LDH > ULN) zeigen sich konsistente Ergebnisse sowohl zwischen den jeweils untersuchten Gruppen als auch mit den im Dossier dargestellten Hauptanalysen. Dies weist darauf hin, dass auch Patient:innen mit Hochrisikomerkmale ein konsistent tiefes Ansprechen unter Liso-Cel erreichen (siehe Anhang 4-G). Dies deutet darauf hin, dass Liso-Cel auch bei Patientenpopulationen mit ungünstigen prognostischen Faktoren eine wirksame Therapieoption darstellt und somit das Potenzial hat, den therapeutischen Bedarf bei diesen Patientenpopulationen zu adressieren.

Studie CA082-092

Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie TRANSCEND FL

- Studienbericht (BMS 2023b, 2024e),
- Studienprotokoll (BMS 2024d),
- SAP (BMS 2024c),
- Publikationen (Borchmann P. 2024; Cartron 2023; Dahiya 2024; Morschhauser 2023; Morschhauser 2024; Nastoupil 2023b; Romero 2024).
- Studienregistereinträge:
 - Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2025),
 - EU Clinical Trials (EU-CTR 2025).

Studie CA082-092

- Studienbericht (BMS 2024b),
- Studienprotokoll (BMS 2023a),
- Publikationen (Nastoupil 2023a).

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Im vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, bewertet (BMS 2025).

Der G-BA hat als zVT eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Bendamustin + Obinutuzumab gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie entsprechend der Zulassung, Lenalidomid + Rituximab, Rituximab-Monotherapie, Mosunetuzumab und Tisagenlecleucel unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes, festgelegt (G-BA 2024b). BMS stimmt grundsätzlich der vom G-BA benannten zVT insofern zu, als dass die Wahl der Therapie im vorliegenden AWG patientenindividuell unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes erfolgt. Jedoch haben dynamische Entwicklungen im Bereich neu zugelassener Wirkstoffe den Therapiealgorithmus im vorliegenden AWG maßgeblich verändert. Nach aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse und der Behandlungsrealität stellen die T-Zell-basierten Immuntherapien (CAR-T-Zelltherapien und bispezifische Antikörper) im vorliegenden AWG von Liso-Cel die neue Standardtherapie dar und sollten laut klinischen Fachexpert:innen als zVT für eine T-Zell-basierte Immuntherapie wie Liso-Cel erachtet werden (G-BA 2023a). Entsprechend sieht BMS als zVT für Liso-Cel eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel (für Patient:innen mit mindestens drei vorherigen systemischen Therapien) und Epcoritamab unter Berücksichtigung der Vortherapie, des Krankheitsverlaufs und des Allgemeinzustandes (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.1.2).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel basiert auf der Zulassungsstudie TRANSCEND FL sowie auf der für die Zulassung supportiv eingereichten, nicht-interventionellen Studie CA082-092, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) sowie Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis von ITC verglichen wurde.

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, Multi-Kohorten Phase II-Studie. Das Ziel der Studie war die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das pharmakokinetische Profil und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL bzw. MZL zu bewerten. Die Studie umfasst Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL der Grade 1, 2 oder 3A mit einer vorherigen systemischen Therapielinie (Kohorte 3), zwei vorherigen systemischen

Therapielinien (Kohorte 2) oder mindestens drei vorherigen systemischen Therapielinien (Kohorte 1) sowie eine Extensionskohorte (Kohorte 3-Extension) mit Patient:innen mit einer vorherigen systemischen Therapielinie, die eine POD24 aufweisen oder mindestens eines der mGELF-Kriterien erfüllen. Zudem umfasst die Studie Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MZL mit mindestens zwei vorherigen systemischen Therapielinien (Kohorte 4). Die relevante Patientenpopulation für die Nutzenbewertung sind dem AWG entsprechend erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (Kohorte 1 und 2). Die Studienpopulation umfasst neben Patient:innen mit einem typisch indolent verlaufendem FL auch einen hohen Anteil an Patient:innen mit Hochrisikofaktoren wie beispielsweise einer Doppel-Refraktärität, einer POD24 oder einem hohen FLIPI. Die Ergebnisse aus den relevanten Kohorten 1 und 2 wurden unter Abschnitt 4.3 deskriptiv für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie TRANSCEND FL ist diese der Evidenzstufe IV zuzuordnen. Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargelegt. Eine Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene erfolgte gemäß den Vorgaben aus den Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in welcher die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND FL mit Mosunetuzumab aus der Studie GO29781, Tisagenlecleucel aus der Studie ELARA sowie Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie ZUMA-5 mittels ITC untersucht wurden. Da es sich bei den zugrundeliegenden Einzelstudien jeweils um einarmige, offene Phase II-Studien handelt, war ein adjustierter ITC nach Bucher nicht möglich. Es wurden daher ITC ohne Brückenkomparator mittels MAIC-Methode durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.5). Hierzu erfolgte zunächst eine Überprüfung der Durchführbarkeit hinsichtlich einer ausreichenden Ähnlichkeit der Studien gegenüber der Studie TRANSCEND FL in Bezug auf Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Baseline-Charakteristika sowie Endpunkte. Zudem wurden vorab von klinischen Expert:innen relevante klinische Faktoren im AWG identifiziert. Durch das anschließende „Matching“ und die Anwendung geeigneter Adjustierungsmethoden der patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND FL für den jeweiligen ITC konnte eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen sichergestellt werden, wobei mögliche verzerrende Effekte adäquat berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse aller ITC der Studie CA082-092 wurden unter Abschnitt 4.3 für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Morbidität und Verträglichkeit dargestellt. Durch die für den jeweiligen ITC adäquate analytische Angleichung der Patientenpopulation aus der Studie TRANSCEND FL kann auf Basis der ITC ohne Brückenkomparator eine zuverlässige Aussage über den medizinischen Zusatznutzen von Liso-Cel erfolgen, trotz der per se erhöhten Unsicherheit und Limitationen von ITC.

Die für die Nutzenbewertung zugrundeliegende Studie CA082-092 stellt somit die bestverfügbare Evidenz gegenüber der zVT dar und erlaubt über alle Vergleiche hinweg zuverlässige Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zur zVT. Es erfolgt eine Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Liso-Cel

gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Morbidität und Verträglichkeit. Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargelegt.

Zur Einordnung der klinischen Relevanz von Liso-Cel im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen, die der G-BA teilweise ebenfalls als Teil der zVT betrachtet, werden die Ergebnisse der für die Zulassung ergänzend eingereichten Studie CA082-013 bei der Beschreibung des Zusatznutzens ergänzend dargestellt. Die Studie CA082-013 vergleicht patientenindividuelle Daten von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) mithilfe von ITC unter Anwendung von Propensity-Score-basierten Methoden mit patientenindividuellen Daten verschiedener konventioneller Therapieoptionen historischer Kohorten aus klinischen Studien und RWE-Datenbanken. Da die Vergleichstherapien in dieser Studie aus Sicht von BMS nicht der zVT entsprechen, erfolgt im vorliegenden Dossier keine detaillierte Darstellung unter Abschnitt 4.3.

Insgesamt können im vorliegenden Dossier basierend auf der bestverfügbaren Evidenz, welche ebenfalls im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde, valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel getroffen werden, die als Anhaltspunkt einzustufen sind.

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.

Beim FL handelt es sich um eine maligne Erkrankung lymphatischer Zellen, welche zur Gruppe der NHL gezählt wird. Das klassische FL (Classical FL, cFL) gehört zu den langsam fortschreitenden, wenig aggressiven (indolenten) NHL (AWMF 2020; Buske 2023). Das FL ist gekennzeichnet durch einen heterogenen Krankheitsverlauf, der sich auch in der individuell sehr unterschiedlichen Krankheitsprognose widerspiegelt. Faktoren wie die POD24, ein frühes Rezidiv nach Zweitlinientherapie, höheres Alter oder eine hohe (metabolische) Tumorlast beeinflussen die Prognose erheblich (Cartron 2022). Auch die Refraktärität auf vorangegangene Therapien, d. h. entweder ein Nicht-Ansprechen oder eine Krankheitsprogression innerhalb von < 6 Monaten nach Therapieende spielt eine wesentliche Rolle für die Prognose. Besonders schlecht ist diese bei Patient:innen, die doppelt-refraktär sind, d. h. die auf mindestens zwei vorangegangene Therapien, die einen Anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien beinhaltet hatten, nicht oder ungenügend angesprochen haben (AWMF 2020; Casulo 2015; Casulo 2022b). Hinzu kommt, dass jede Refraktärität eine weitere Therapielinie erfordert, was wiederum mit einer jeweils schlechteren Prognose assoziiert ist. So sinkt das durchschnittliche Gesamtüberleben von ca. 11,7 Jahren in der Zweitlinie auf 8,8 Jahre in der Drittlinie und liegt in der Sechstlinie nur noch bei 1,9 Jahren (Batlevi 2020) (siehe auch Modul 3 Abschnitt 3.2).

In der Zulassungsstudie TRANSCEND FL konnten für Liso-Cel bei Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie sehr hohe Gesamtansprechraten von 93,0 % mit tiefen Remissionen von kompletten Ansprechen bei 90,4 % der Patient:innen beobachtet werden. Dies führte zu einer anhaltenden Tumorkontrolle, wobei die mediane Dauer des Ansprechens zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht war. Zudem zeigte ein hoher Anteil (77,3 %) der Patient:innen ein dauerhaftes komplettes Ansprechen nach zwei Jahren Nachbeobachtungszeit. Die mediane Zeit bis zum Beginn einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie war bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Das spiegelt sich in dem hohen Anteil (88,2 %) der Patient:innen wider, die nach zwei Jahren noch keine Folgetherapie benötigten (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1). Die zum Ansprechen (ORR und CRR) durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen, dass über alle Analysen hinweg konsistent hohe Ansprechraten und tiefe Remissionen erreicht werden konnten, inklusive bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale (siehe Anhang 4-G). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die mediane Überlebenszeit für Liso-Cel noch nicht erreicht und es waren nach zwei Jahren noch 87,5 % der Patient:innen am Leben. Gleichzeitig zeigt sich mit Liso-Cel das für diese CAR-T-Zelltherapie erwartbare, bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil mit einer niedrigen Inzidenzrate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI, die mehrheitlich niedriggradig und reversibel waren. So trat ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) bei 0,9 % und eine schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) bei 2,8 %, der Patient:innen auf. Es traten keine Grad 4 oder Grad 5 Zytokin-Freisetzungssyndrome oder Neurologische Toxizitäten auf (Morschhauser 2024). Eine

schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3) trat bei 6,5 % der Patient:innen auf. Länger anhaltende Zytopenien traten unter Liso-Cel bei 24,3 % der Patient:innen auf. Diese bildeten sich mehrheitlich zurück (Morschhauser 2024). Die PRO Endpunkte zu Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogener Lebensqualität (gemessen anhand EORTC QLQ-C30, EQ-5D-VAS, FACT-LymS) zeigen nach einer Behandlung mit Liso-Cel über alle Endpunkte und Erhebungsskalen hinweg eine konstante Verbesserung der Symptome bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Mehrheit der Patient:innen im Studienverlauf (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.3, Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4 und Abschnitt 4.3.2.3.3.3).

Zusammenfassend, lässt sich, basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie TRANSCEND FL, ein medizinischer Nutzen für Liso-Cel im AWG nachweisen. Demnach kann Liso-Cel mit einer einmaligen Infusion den Bedarf einer neuen wirksamen und sicheren Therapie bei Patient:innen mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung im vorliegenden AWG mit hohen Ansprechraten, tiefen und anhaltenden Remissionen, einem bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil und einer anhaltenden Verbesserung der Lebensqualität decken. Insbesondere auch für Patient:innen mit Hochrisikomerkmale und einer schlechten Prognose stellt Liso-Cel somit eine wichtige neue Behandlungsoption dar.

Im Folgenden wird der Zusatznutzen von Liso-Cel im AWG des rezidivierten oder refraktären FL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, basierend auf der Evidenz aus der Studie CA082-092, gegenüber der zVT dargestellt. In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) gegenüber Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781), Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) basierend auf den MAIC-Analysen aus der Studie CA082-092 dargestellt. Dabei wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jeden MAIC angegeben.

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

Tabelle 4-86: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf der Studie CA082-092

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
Morbidität					
ORR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	93,8 % vs. 80,0 %	RR: 1,17 [1,02; 1,34]; p = 0,022	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^c	97,9 % vs. 80,0 %	RR: 1,22 [1,07; 1,40]; p = 0,003	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	93,6 % vs. 86,2 %	RR: 1,09 [0,95; 1,25]; p = 0,2402	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^d	96,1 % vs. 86,2 %	RR: 1,12 [1,00; 1,24]; p = 0,0437	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	99,9 % vs. 94,2 %	RR: 1,06 [1,00; 1,12]; p = 0,0475	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	97,1 % vs. 94,2 %	RR: 1,03 [0,96; 1,11]; p = 0,4116	
CRR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	90,6 % vs. 60,0 %	RR: 1,51 [1,15; 1,99]; p = 0,0031	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^c	93,1 % vs. 60,0 %	RR: 1,55 [1,17; 2,05]; p = 0,002	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	92,0 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,06; 1,68]; p = 0,0153	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^d	91,9 % vs. 69,1 %	RR: 1,33 [1,08; 1,63]; p = 0,0062	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	99,2 % vs. 79,1 %	RR: 1,25 [1,09; 1,45]; p = 0,0019	Gering
		Sensitivitätsanalyse ^e	96,7 % vs. 79,1 %	RR: 1,22 [1,06; 1,42]; p = 0,007	
DOR	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,34 [0,18; 0,63]; p = 0,0006	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^c	NR [18,0; NR] vs. 22,8 [13,7; NR]	HR: 0,37 [0,18; 0,73]; p = 0,0043	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,47 [0,14; 1,65]; p = 0,2399	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	NR [16,9; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,64 [0,31; 1,32]; p = 0,2278	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	NR [10,1; NR] vs. NR [18,0; NR]	HR: 1,26 [0,52; 3,05]; p = 0,6139	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^e	NR [18,0; NR] vs. NR [18,0; NR]	HR: 0,71 [0,29; 1,74]; p = 0,4533	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
PFS	Mosunetuzumab	Hauptanalyse	NR [NR; NR] vs. 18 [10,8; NR]	HR: 0,28 [0,16; 0,49]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^c	NR [19,0; NR] vs. 18 [10,8; NR]	HR: 0,33 [0,18; 0,61]; p = 0,0004	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	NR [5,6; NR] vs. NR [12,3; NR]	HR: 0,62 [0,21; 1,87]; p = 0,3993	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	NR [17,5; NR] vs. NR [NR; NR]	HR: 0,56 [0,27; 1,13]; p = 0,1036	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	NR [10,6; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 1,14 [0,47; 2,74]; p = 0,7767	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^e	NR [19,0; NR] vs. NR [23,9; NR]	HR: 0,72 [0,31; 1,67]; p = 0,4453	
Verträglichkeit – UESI					
Zytokinfrei- setzungssyndrom (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	59,8 % vs. 44,0 %	RR: 1,35 [0,92; 1,98]; p = 0,1292	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	71,0 % vs. 48,5 %	RR: 1,47 [0,96; 2,25]; p = 0,0799	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	59,1 % vs. 48,5 %	RR: 1,22 [0,86; 1,72]; p = 0,2606	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	72,2 % vs. 78,0 %	RR: 0,92 [0,76; 1,13]; p = 0,4328	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse	64,3 % vs. 78,0 %	RR: 0,82 [0,69; 0,98]; p = 0,0267	
Zytokinfrei- setzungssyndrom (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	1,0 % vs. 2,2 %	RR: 0,45 [0,15; 1,38]; p = 0,1642	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in ELARA		–
		Sensitivitätsanalyse ^d			
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	1,0 % vs. 6,5 %	RR: 0,15 [0,09; 0,25]; p < 0,0001	Erheblich
Sensitivitätsanalyse ^e		0,3 % vs. 6,5 %	RR: 0,04 [0,04; 0,05]; p < 0,0001		
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	11,3 % vs. 5,6 %	RR: 2,03 [0,25; 16,30]; p = 0,5057	Zusatznutzen nicht belegt
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	15,9 % vs. 37,1 %	RR: 0,43 [0,31; 0,60]; p < 0,0001	Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^d	8,1 % vs. 37,1 %	RR: 0,22 [0,18; 0,26]; p < 0,0001	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens	
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert		
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	17,6 % vs. 56,5 %	RR: 0,31 [0,25; 0,39]; p < 0,0001	Erheblich	
		Sensitivitätsanalyse ^e	13,2 % vs. 56,5 %	RR: 0,23 [0,20; 0,27]; p < 0,0001		
Neurologische Toxizität (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	1,2 % vs. 3,1 %	RR: 0,39 [0,11; 1,35]; p = 0,1392	Nicht quantifizierbar	
		Sensitivitätsanalyse ^d	1,1 % vs. 3,1 %	RR: 0,35 [0,15; 0,82]; p = 0,016		
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	0 % vs. 15 %	Nicht berechnet, da keine Ereignisse in TRANSCEND FL ^g		Erheblich
		Sensitivitätsanalyse ^e	0,4 % vs. 15 %	RR: 0,03 [0,03; 0,03]; p < 0,0001		
Infektionen (als jegliches UE)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	16,2 % vs. 18,6 %	RR: 0,87 [0,42; 1,83]; p = 0,7143	Zusatznutzen nicht belegt	
		Sensitivitätsanalyse ^d	22,4 % vs. 18,6 %	RR: 1,21 [0,58; 2,50]; p = 0,6104		

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	28,0 % vs. 51,6 %	RR: 0,54 [0,41; 0,73]; p < 0,0001	Beträchtlich
		Sensitivitätsanalyse ^e	33,4 % vs. 51,6 %	RR: 0,65 [0,50; 0,84]; p = 0,0009	
Infektionen (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	11,1 % vs. 5,2 %	RR: 2,16 [0,14; 32,28]; p = 0,5782	Zusatznutzen nicht belegt
		Sensitivitätsanalyse ^d	6,7 % vs. 5,2 %	RR: 1,31 [0,27; 6,42]; p = 0,7423	
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	11,5 % vs. 15,3 %	RR: 0,75 [0,36; 1,55]; p = 0,4382	Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	8,7 % vs. 15,3 %	RR: 0,57 [0,34; 0,95]; p = 0,0319	
	CTCAE Grad 3/4 Infektionen	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	5,6 % vs. 14,4 %	RR: 0,39 [0,26; 0,56]; p < 0,0001
Tisagenlecleucel		Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		–
		Sensitivitätsanalyse ^d			

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens	
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert		
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ZUMA-5		–	
		Sensitivitätsanalyse ^e				
Länger anhaltende Zytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Mosunetuzumab	Hauptanalyse ^f	Nicht berechnet, da nicht berichtet in GO29781		–	
	Tisagenlecleucel	Hauptanalyse	Nicht berechnet, da nicht berichtet in ELARA		–	
		Sensitivitätsanalyse ^d				
	Axicabtagen-Ciloleucel	Hauptanalyse	20,3 % vs. 33,1 %	RR: 0,62 [0,41; 0,93]; p = 0,0215		Nicht quantifizierbar
		Sensitivitätsanalyse ^e	26,9 % vs. 33,1 %	RR: 0,81 [0,55; 1,21]; p = 0,3092		

Datenschnitte: Liso-Cel: 27.01.2023, Mosunetuzumab: 27.08.2021, Tisagenlecleucel: 29.03.2021, Axicabtagen-Ciloleucel: 14.09.2020.

a: Für den ITC von Liso-Cel vs. Mosunetuzumab wurden die Studien TRANSCEND FL und GO29781 herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ELARA herangezogen; für den ITC von Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel wurden die Studien TRANSCEND FL und ZUMA-5 herangezogen.

b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines log-binomial-Modells berechnet. Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modell berechnet.

c: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Efficacy Population aus der Studie TRANSCEND FL.

d: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten mit einer Adjustierung nach 11 anstelle von 12 Faktoren (ohne „Bulky Disease“).

e: Die Sensitivitätsanalysen erfolgten unter Einschluss der Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL, die eine Bridging-Therapie erhielten.

f: Die Hauptanalysen für die UESI erfolgten mit der Liso-Cel behandelten Population. Eine Sensitivitätsanalyse wurde für die Verträglichkeit nicht durchgeführt, da es weder relevante Unterschiede zwischen den Analysepopulationen noch zwischen den Adjustierungsszenarien gab, die die Robustheit der Ergebnisse in Frage stellten.

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Liso-Cel verglichen mit ^a	Analyse	Liso-Cel vs. zVT-Optionen		Ausmaß des Zusatznutzens
			Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^b [95 %-KI]; p-Wert	
<p>g: Ein Vergleich konnte nicht durchgeführt werden, da in der Liso-Cel behandelten Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie kein Ereignis beobachtet wurde.</p> <p>Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); ORR: Gesamtansprechen (Overall Response Rate); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: UE von speziellem Interesse; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>					

Liso-Cel vs. Mosunetuzumab

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Mosunetuzumab (aus der Studie GO29781) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Mosunetuzumab.

Morbidität

Ansprechen

Im MAIC von Liso-Cel und Mosunetuzumab zeigen sich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel in allen Endpunkten des Ansprechens. Dabei weisen Patient:innen unter Liso-Cel eine um **17 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (**RR = 1,17 [95 %-KI: 1,02; 1,34]; p = 0,022**) und eine um **51 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,51 [95 %-KI: 1,15; 1,99]; p = 0,0031**) im Vergleich zu Mosunetuzumab auf. Für die DOR zeigt sich ebenfalls ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**HR = 0,34 [95 %-KI: 0,18; 0,63]; p = 0,0006**), wobei die mediane DOR für Liso-Cel noch **nicht erreicht** wurde und für Mosunetuzumab bei **22,8 Monaten ([95 %-KI: 13,7; NR])** liegt. Die Sensitivitätsanalysen zeigen konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-86).

In der Gesamtschau zeigen alle Analysen zum Ansprechen einen statistisch signifikanten Vorteil von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab. Daraus lässt sich ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab bezüglich dieser Endpunkte ableiten, der vom Ausmaß als **gering** bzw. **beträchtlich** einzustufen ist.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel, wobei für Patient:innen unter Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab das Risiko für ein PFS-Ereignis um **72 % (HR = 0,28 [95 %-KI: 0,16; 0,49]; p < 0,0001)** reduziert ist. Das mediane PFS wurde für Liso-Cel noch **nicht erreicht**, für Mosunetuzumab liegt es im Median bei **18 Monaten ([95 %-KI: 10,8; NR])**. Die Sensitivitätsanalyse zeigt konsistente Ergebnisse zur Hauptanalyse und untermauert somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-86).

Aufgrund des deutlichen Vorteils von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab im PFS besteht bezüglich dieses Endpunktes ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab vom Ausmaß **erheblich**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab erfolgte für UESI jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität, für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie für CTCAE Grad 3/4 Infektionen.

Für das Auftreten von UESI jeglicher Schweregrade zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-86).

Es zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel bezüglich CTCAE Grad 3/4 Infektionen vom Ausmaß **erheblich**. Das Risiko für das Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen war unter Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab um **61 %** reduziert (**RR = 0,39 [95 %-KI: 0,26; 0,56]; p < 0,0001**) (siehe Tabelle 4-86).

Zusammenfassend ergibt sich für Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab für die Morbidität in den Endpunkten zum Ansprechen ein geringer bzw. beträchtlicher Zusatznutzen und im Endpunkt PFS ein erheblicher Zusatznutzen. In der Verträglichkeit ergibt sich ebenfalls ein erheblicher Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab im Auftreten von CTCAE Grad 3/4 Infektionen, sodass insgesamt ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Liso-Cel vs. Tisagenlecleucel

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Tisagenlecleucel (aus der Studie ELARA) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Tisagenlecleucel.

Morbidität

Ansprechen

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Liso-Cel für die CRR. Patient:innen unter Liso-Cel zeigen eine um **33 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,33 [95 %-KI: 1,06; 1,68]; p = 0,0153**) im Vergleich zu Tisagenlecleucel. Die weiteren Endpunkte zum Ansprechen (ORR und DOR) weisen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Für die Sensitivitätsanalyse zur ORR zeigt sich ein zusätzlicher statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 1,12 [95 %-KI: 1,00; 1,24]; p = 0,0437**). Die weiteren Sensitivitätsanalysen (CRR und DOR) zeigen konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-86).

Aufgrund des Vorteils von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel in der CRR und der ORR besteht bezüglich dieser Endpunkte ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel vom Ausmaß **gering** bzw. **nicht quantifizierbar**.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich für Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-86). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel erfolgte für UESI jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für die schwere Neurologische Toxizität und schwere Infektionen.

Die UESI jeglicher Schweregrade zeigen einen deutlichen, statistisch signifikanten Vorteil für Liso-Cel vom Ausmaß **erheblich** in der Neurologischen Toxizität. Das Risiko für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität ist dabei unter Liso-Cel um **57 %** geringer (**RR = 0,43 [95 %-KI: 0,31; 0,60]; p < 0,0001**) im Vergleich zu Tisagenlecleucel (siehe Tabelle 4-86).

In den Hauptanalysen zeigen sich für das Auftreten von schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Liso-Cel und Tisagenlecleucel (siehe Tabelle 4-86).

Die Sensitivitätsanalysen sind, abgesehen von einem zusätzlichen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel in der schweren Neurologischen Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) (**RR = 0,35 [95 %-KI: 0,15; 0,82]; p = 0,016**), konsistent zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-86).

Insgesamt zeigt Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel für die Morbidität im Endpunkt CRR einen geringen Zusatznutzen und im Endpunkt ORR einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Verträglichkeit zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität sowie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten einer schweren Neurologischen Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3). Insgesamt kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Liso-Cel vs. Axicabtagen-Ciloleucel

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für das OS konnte aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen (Tod) unter Liso-Cel zum Datenschnitt vom 27.01.2023 kein MAIC von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) und Axicabtagen-Ciloleucel (aus der Studie ZUMA-5) durchgeführt werden. Daher erfolgt keine Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel hinsichtlich der Mortalität gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel.

Morbidität

Ansprechen

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel zeigt statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Liso-Cel für die ORR sowie für die CRR. Dabei zeigen Patient:innen unter Liso-Cel eine um **6 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein Gesamtansprechen (**RR = 1,06 [95 %-KI: 1,00; 1,12]; p = 0,0475**) und eine um **25 %** höhere Wahrscheinlichkeit für ein komplettes Ansprechen (**RR = 1,25 [95 %-KI: 1,09; 1,45]; p = 0,0019**) im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel. Die DOR weist keinen statistisch signifikanten Unterschied auf. Die Sensitivitätsanalysen zeigen weitgehend konsistente Ergebnisse zu den Hauptanalysen und untermauern somit deren Robustheit (siehe Tabelle 4-86).

Aufgrund des Vorteils von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in der CRR und der ORR besteht bezüglich dieser Endpunkte ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vom Ausmaß **gering** bzw. **nicht quantifizierbar**.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigt sich für Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-86). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Nutzenkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde kein MAIC durchgeführt, daher erfolgt keine Bewertung hinsichtlich dieser Kategorie.

Verträglichkeit

Die MAIC-Analyse von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel erfolgte für UESI jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom, die schwere Neurologische Toxizität, schwere Infektionen und die länger anhaltende Zytopenie.

Die UESI jeglicher Schweregrade zeigen deutliche, statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Liso-Cel. Dabei ist das Risiko für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität unter Liso-Cel **erheblich** um **69 % (RR = 0,31 [95 %-KI: 0,25; 0,39]; p < 0,0001)** und von Infektionen **beträchtlich** um **46 % (RR = 0,54 [95 %-KI: 0,41; 0,73]; p < 0,0001)** reduziert im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel (siehe Tabelle 4-86).

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel bezüglich des Risikos für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3) vom Ausmaß **erheblich**. Dieses reduziert sich unter Liso-Cel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel um **85 % (RR = 0,15 [95 %-KI: 0,09; 0,25]; p < 0,0001)**. Zudem zeigt sich ein deutlicher, statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Liso-Cel für das Risiko des Auftretens von einer länger anhaltenden Zytopenie, welches um **38 % (RR = 0,62 [95 %-KI: 0,41; 0,93]; p = 0,0215)** reduziert ist (siehe Tabelle 4-86).

Die MAIC-Hauptanalyse zur schweren Neurologischen Toxizität konnte aufgrund fehlender Ereignisse unter Liso-Cel (in der um die Patient:innen mit Bridging-Therapie reduzierten Analysepopulation für Liso-Cel) nicht durchgeführt werden. Trotzdem liegt ein erkennbarer Unterschied im Anteil der Patient:innen mit einer schweren Neurologischen Toxizität vor (0 % bei Liso-Cel gegenüber 15 % bei Axicabtagen-Ciloleucel). Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse (unter Einschluss der Patient:innen mit Bridging-Therapie bei Liso-Cel) zur schweren Neurologischen Toxizität zeigt einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 0,03, [95 %-KI: 0,03; 0,03]; p < 0,0001**).

Die weiteren Sensitivitätsanalysen sind weitgehend konsistent zu den Hauptanalysen. Für das UESI jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom zeigt sich dort ein zusätzlicher, statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Liso-Cel (**RR = 0,82 [95 %-KI: 0,69; 0,98]; p = 0,0267**) und ebenso für schwere Infektionen (**RR = 0,57 [95 %-KI: 0,34; 0,95]; p = 0,0319**) (siehe Tabelle 4-86).

Insgesamt zeigt Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel für die Morbidität im Endpunkt CRR einen geringen Zusatznutzen und in der ORR einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. In der Verträglichkeit zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3) und einer jeglichen und schweren (CTCAE Grad ≥ 3) Neurologischen Toxizität, ein beträchtlicher Zusatznutzen für das Auftreten von jeglichen Infektionen sowie ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen für das Auftreten eines jeglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms, schweren Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und einer länger anhaltenden Zytopenie. Insgesamt kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigen sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb der Endpunktkategorien sowie der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkomparator wird das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel in der **Gesamtschau** als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

Schlussfolgerung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie (BMS 2025). Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit einem cFL (FL des Grades 1 bis 3A). Es handelt sich dabei um Patient:innen in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale. Therapeutische Fortschritte und die Zulassung T-Zell-basierter Immuntherapien haben die Behandlungsoptionen im vorliegenden AWG generell und insbesondere für Hochrisiko-Patient:innen deutlich verbessert, dennoch gilt das FL im fortgeschrittenen Stadium in der Regel als nicht heilbar. Obwohl die meisten Patient:innen in der Erstlinientherapie meist gut auf die Induktionstherapie ansprechen, nimmt das Ansprechen in den folgenden Therapielinien immer weiter ab. Die betroffenen Patient:innen durchlaufen dementsprechend viele Therapielinien. So verschlechtert sich die Prognose mit jedem Rezidiv und jeder weiteren Therapielinie, da sowohl die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes tiefes Ansprechen als auch die Dauer des Ansprechens abnehmen und sich das Risiko einer Transformation in ein aggressives B-Zell-NHL erhöht. Zudem sinkt die Lebensqualität der Patient:innen aufgrund der kontinuierlichen Gabe von konventionellen Therapien und der damit verbundenen kumulativen Toxizität zunehmend. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf, die Therapieoptionen um wirksame und gut verträgliche Therapiemöglichkeiten zu erweitern, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission induzieren, eine therapiefreie Zeit ermöglichen und das Überleben verlängern können.

Liso-Cel weist durch die Kombination aus einem sehr guten Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den hohen therapeutischen Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Patient:innen im AWG decken. So wurde in der einarmigen Zulassungsstudie TRANSCEND FL bei Patient:innen im vorliegenden AWG ein schnelles, tiefes und dauerhaftes Ansprechen nach einer Einmalinfusion

mit Liso-Cel beobachtet. Dabei wurden sehr hohe Ansprechraten erreicht und fast alle Patient:innen zeigten ein komplettes Ansprechen. Dies bestätigt sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen u.a. bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale wie beispielsweise einer doppelten Refraktärität, einer POD24 oder einem hohen FLIPI (siehe Anhang 4-G). Gleichzeitig weist Liso-Cel insgesamt das für diese CAR-T-Zelltherapie bekannte und sehr gut handhabbare Sicherheitsprofil, mit einer niedrigen Rate an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität und Infektionen auf, die mehrheitlich von niedrigem Schweregrad und reversibel waren.

Basierend auf der bestverfügbaren Evidenz lässt sich der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT auf Basis von MAIC (Studie CA082-092) gegenüber Mosunetuzumab, Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ableiten. Die Ergebnisse der Studie CA082-092 zeigen für:

- **Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab** innerhalb der Morbidität einen **geringen** bzw. **beträchtlichen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel **in allen erhobenen Endpunkten des Ansprechens** und einen **erheblichen** Zusatznutzen für Liso-Cel im **PFS** sowie in der Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für Liso-Cel für das Auftreten **CTCAE Grad 3/4 Infektionen**.
- **Liso-Cel gegenüber Tisagenlecleucel** innerhalb der Morbidität einen **geringen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel in der **Rate des kompletten Ansprechens** und einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im **Gesamtansprechen** sowie in der Verträglichkeit einen **erheblichen** Zusatznutzen für das Auftreten einer **jeglichen Neurologischen Toxizität** bzw. einen **nicht quantifizierbaren** Zusatznutzen für das Auftreten einer **schweren Neurologischen Toxizität**.
- **Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel** innerhalb der Morbidität einen **geringen** Zusatznutzen zugunsten von Liso-Cel in der **Rate des kompletten Ansprechens** und einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** im **Gesamtansprechen** sowie in der **Verträglichkeit Vorteile in allen erhobenen UESI**, die zu einem Zusatznutzen vom Ausmaß **erheblich** für das Auftreten eines **schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms** und **jeglicher und schwerer Neurologischer Toxizität**, **beträchtlich** für das Auftreten von **jeglichen Infektionen** sowie **nicht quantifizierbar** für das Auftreten eines **jeglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms**, **schweren Infektionen** sowie einer **länger anhaltenden Zytopenie** führen.

Insgesamt zeigen sich über alle Endpunktkategorien der vorgelegten MAIC-Analysen ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel und keine statistisch signifikanten Nachteile.

In der nicht-interventionellen Studie CA082-013, die Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND FL) mithilfe von ITC anhand von Propensity-Score-basierten Methoden gegenüber patientenindividuellen Daten verschiedener konventioneller Therapieoptionen

historischer Kohorten aus klinischen Studien und RWE-Datenbanken vergleicht, können die deutlichen Vorteile von Liso-Cel hinsichtlich der Morbidität ebenfalls nachgewiesen werden. Da die Studie Liso-Cel gegenüber verschiedenen konventionellen Therapieoptionen, darunter die vom G-BA auch als zVT benannten Therapieoptionen Lenalidomid + Rituximab (57,7 % der Patient:innen der historischen Kontrolle) und Rituximab-Monotherapie (15,4 % der Patient:innen der historischen Kontrolle) indirekt vergleicht, wird diese zur Einordnung der klinischen Relevanz von Liso-Cel ergänzend dargestellt. Innerhalb der Studie zeigen sich über alle durchgeführten Analysen zur Wirksamkeit hinweg konstante Ergebnisse zum Vorteil von Liso-Cel. Von den Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, zeigen nach dem Propensity-Score Matching, 94 % ein Gesamtansprechen und 91 % ein tiefes, komplettes Ansprechen (CRR) gegenüber 65,8 % bzw. 37,0 % bei den konventionellen Therapieoptionen (RR = 1,4 [95 %-KI: 1,2; 1,7]; $p < 0,0001$ bzw. RR = 2,5 [95 %-KI: 1,9; 3,2]; $p < 0,0001$). Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Anti-Krebstherapie ist für Liso-Cel noch nicht erreicht, bei den konventionellen Therapieoptionen liegt diese bei 26,5 Monaten (HR = 0,30 [95 %-KI: 0,17; 0,55]; $p < 0,0001$). Das mediane PFS liegt unter Liso-Cel bei 37,5 Monaten gegenüber 17,1 Monaten bei den konventionellen Therapieoptionen (HR = 0,36 [95 %-KI: 0,22; 0,58]; $p < 0,0001$) (BMS 2024a). Somit zeigen sich deutliche, statistisch signifikante Vorteile für Liso-Cel gegenüber den konventionellen Therapieoptionen für alle Wirksamkeitsendpunkte.

In der Gesamtschau zeigen sich über alle durchgeführten Analysen hinweg konsistente und robuste Vorteile für Liso-Cel, sodass ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT abgeleitet werden kann. Diese Vorteile spiegeln sich hauptsächlich in einer deutlich höheren Ansprechrate von Liso-Cel, insbesondere in der Rate des kompletten Ansprechens, bei einem gleichzeitig bekannten und gut handhabbaren Sicherheitsprofil mit sehr niedrigen Raten an CAR-T-Zelltherapie assoziierten UESI wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom, der Neurologischen Toxizität sowie Infektionen wider. Unter Berücksichtigung der Heterogenität des Ausmaßes zwischen und innerhalb den Endpunktkategorien sowie der Limitationen von ITC ohne Brückenkomparator und der damit per se erhöhten Unsicherheit ergibt sich insgesamt ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Liso-Cel gegenüber der zVT.

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 4-87: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Nicht quantifizierbar.

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.

Nicht zutreffend.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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) (Burzykowski 2006¹⁹) 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 2006²⁰) 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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ 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.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Batlevi C. L., Sha F., Alperovich A. et al. 2020. *Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups*. Blood cancer journal 10 (74), S. 1–12.
3. Borchmann P., Morschhauser F., Dahiya S. et al. 2024. *TRANSCEND FL: phase 2 study results of lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) follicular lymphoma (FL): 36. Deutscher Krebskongress. Fortschritt gemeinsam gestalten, 21.-24. Februar 2024, Berlin: ABSTRACTS*. Oncology Research and Treatment 47 (Suppl. 1), S. 7–283.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023a. *Observational Study Protocol CA082092 - INDIRECT TREATMENT COMPARISON FOR LISOCABTAGENE MARALEUCEL IN THE TREATMENT OF 3L+ OR 4L+ RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA*.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023b. *Interim Clinical Study Report for Study JCAR017-FOL-001: A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL)*.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024a. *Final Non-interventional Study Report for Study CA082013: A Retrospective, Multicenter, Non-interventional Study to Generate a Real-world Comparator Cohort in Adult Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma for Clinical Trial JCAR017-FOL-001*.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024b. *Non-interventional Study Report for Study CA082092 - INDIRECT TREATMENT COMPARISON FOR LISOCABTAGENE MARALEUCEL IN THE TREATMENT OF THIRD LINE OR LATER (3L+) RELAPSED/REFRACTORY (R/R) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL)*.

8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024c. *Statistical Analysis Plan. A Phase 2, Open-label, Single-arm, Multicohort, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (TRANSCEND FL)*.
9. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024d. *Study Protocol. A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) (TRANSCEND FL)*.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2024e. *Addendum 01 Clinical Study Report for Study JCAR017-FOL-001: A PHASE 2, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, MULTICOHORT, MULTICENTER TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF JCAR017 IN ADULT SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY INDOLENT B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL)*.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2025. *Fachinformation BREYANZI®: Stand März 2025*. Verfügbar unter: <https://fi.b-ms.de/Breyanzi>, abgerufen am: 18.03.2025.
12. Budde L. E., Sehn L. H., Matasar M. et al. 2022. *Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study*. The Lancet. Oncology 23 (8), S. 1055–1065.
13. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV) 2025. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen*. Verfügbar unter: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html, abgerufen am: 06.03.2025.
14. Buske C., Dreyling M., Herfarth K. et al. 2023. *Leitlinie: Follikuläres Lymphom*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@pdf-latest?filename=follikulaeres-lymphom.pdf>, abgerufen am: 17.06.2024.
15. Cairo M. S. und Bishop M. 2004. *Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification*. British journal of haematology 127 (1), S. 3–11.
16. Cartron G., Martin Garcia-Sancho A., Reguera J. L. et al. 2023. *Patient-Reported Outcomes (PROs) from the Phase 2 TRANSCEND FL Study of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) in Patients (pts) with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL)*. Blood 142 (Supplement 1), S. 668.
17. Cartron G. und Trotman J. 2022. *Time for an individualized approach to first-line management of follicular lymphoma*. Haematologica 107 (1), S. 7–18.
18. Casulo C., Byrtek M., Dawson K. L. et al. 2015. *Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (23), S. 2516–2522.

19. Casulo C., Dixon J. G., Le-Rademacher J. et al. 2022a. *Validation of POD24 as a robust early clinical end point of poor survival in FL from 5225 patients on 13 clinical trials.* Blood 139 (11), S. 1684–1693.
20. Casulo C., Larson M. C., Lunde J. J. et al. 2022b. *Treatment patterns and outcomes of patients with relapsed or refractory follicular lymphoma receiving three or more lines of systemic therapy (LEO CReWE): a multicentre cohort study.* The Lancet. Haematology 9 (4), S. e289-e300.
21. Cheson B. D., Fisher R. I., Barrington S. F. et al. 2014. *Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.* Journal of Clinical Oncology 32 (27), S. 3059–3068.
22. ClinicalTrials.gov 2025. *A study to evaluate the efficacy and safety of JCAR017 in adult subjects with relapsed or refractory indolent B-cell Non-Hodgkin lymphoma (NHL) (TRANSCEND FL): NCT04245839.* Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04245839>, abgerufen am: 03.02.2025.
23. Cocks K. und Buchanan J. 2015. *Defining responders on the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life questionnaire (30-item core module) (QLQ-C30) subscales: Presented at 22nd Annual Conference for the International Society for Quality of Life Research. (Vancouver, Canada, 2015).* Qual Life Res 24 (1), S. 1–191.
24. Dabisch I., Dethling J., Dintsios C.-M. et al. 2014. *Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany.* Health Economics Review 4 (2), S. 1–8.
25. Dahiya S., Hirayama A. V., Schuster S. J. et al. 2024. *ABCL-193 Impact of Bridging Therapy (BT) on Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) as Second-Line (2L) or Later (2L+) Treatment of R/R Follicular Lymphoma (FL) in the Phase 2, Open-Label TRANSCEND FL Study.* Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia 24 (Supplement 1), S. S462-S463.
26. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) 2013. *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2 Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung.* Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 15.10.2024.
27. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO) 2024. *Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V Zanubrutinib (follikuläres Lymphom).* Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/zanubrutinib/zanubrutinib-fl-dgho-gla-stellungnahme-20240405.pdf>, abgerufen am: 17.06.2024.

28. EU-CTR 2025. *A phase 2, open-label, single-arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the efficacy and safety of JCAR017 in adult subjects with relapsed or refractory indolent B-cell Non-Hodgkin lymphoma (TRANSCEND FL): EudraCT Number: 2019-004081-18*. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2024-510966-18+>, abgerufen am: 03.02.2025.
29. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products - Scientific guideline*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-safety-and-efficacy-follow-and-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products-revision-1_en.pdf, abgerufen am: 03.04.2025.
30. European Medicines Agency (EMA) 2023. *Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products: Stand: 18. November 2023*. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 14.10.2024.
31. European Medicines Agency (EMA) 2025. *CAT/CHMP group of variations including an extension of indication assessment report Breyanzi, Procedure No. EMEA/H/C/004731/II/0043/G*.
32. Food and Drug Administration (FDA) 2018. *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics: Guidance for Industry*. December 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>, abgerufen am: 14.10.2024.
33. Fowler N. H., Dickinson M., Dreyling M. et al. 2022. *Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial*. *Nature medicine* 28 (2), S. 325–332.
34. Friedberg J. W. 2023. *Update on follicular lymphoma*. *Hematological oncology* 41 Suppl 1 (Suppl 1), S. 43–47.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason): Vom 4. November 2021*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7999/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_TrG.pdf, abgerufen am: 03.10.2024.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) und Anlage XIIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf, abgerufen am: 15.10.2024.

37. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023a. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Wirkstoff Axicabtagen-Ciloleucel (D-889)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-902/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-889.pdf, abgerufen am: 10.07.2024.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023b. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf, abgerufen am: 14.10.2024.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>, abgerufen am: 15.10.2024.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2024-B-186 Lisocabtagen maraleucel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom*.
41. Gordon M. J., Smith M. R. und Nastoupil L. J. 2023. *Follicular lymphoma: The long and winding road leading to your cure?* Blood reviews 57 (100992), S. -.
42. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J. N. M. et al. 2012. *Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves*. BMC medical research methodology 12 (-), S. 9.
43. Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. 2004. *Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire*. British journal of cancer 91 (3), S. 504–511.
44. Hlubocky F. J., Webster K., Cashy J. et al. 2013. *The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy—Lymphoma (FACT-Lym)*. Lymphoma 2013 (4), S. 1–9.
45. Hodgson D. C. 2015. *Long-term toxicity of chemotherapy and radiotherapy in lymphoma survivors: optimizing treatment for individual patients*. Clinical advances in hematology & oncology : H&O 13 (2), S. 103–112.
46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2023. *Allgemeine Methoden: Version 7.0 vom 19.09.2023*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, abgerufen am: 14.10.2024.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. *Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal*. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/projekte/ga23-03.html>, abgerufen am: 15.10.2024.
48. Jacobson C. A., Chavez J. C., Sehgal A. R. et al. 2022. *Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial*. *The Lancet. Oncology* 23 (1), S. 91–103.
49. Kurz K. S., Kalmbach S., Ott M. et al. 2023. *Follicular Lymphoma in the 5th Edition of the WHO-Classification of Haematolymphoid Neoplasms-Updated Classification and New Biological Data*. *Cancers* 15 (3), S. 1–20.
50. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome*. *Blood* 124 (2), S. 188–195.
51. Leitlinienprogramm Onkologie (AWMF) 2020. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom: Version 1.0 – Juni 2020* AWMF-Registernummer: 018/033OL. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-033OLk_S3_Follikulaeres_Lymphom_2020-06.pdf, abgerufen am: 17.06.2024.
52. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M. L. et al. 2023. *TRANSCEND FL: Phase 2 Study Primary Analysis of Lisocabtagene Maraleucel as Second-Line Therapy in Patients with High-Risk Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma*. *Blood* 142 (Supplement 1), S. 602.
53. Morschhauser F., Dahiya S., Palomba M. L. et al. 2024. *Lisocabtagene maraleucel in follicular lymphoma: the phase 2 TRANSCEND FL study*. *Nature medicine* 30 (08), S. 2199–2207.
54. Nastoupil L. J., Bonner A., Wang P. et al. 2023a. *Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) of Efficacy and Safety of Lisocabtagene Maraleucel (liso-cel) and Mosunetuzumab for the Treatment (Tx) of Third Line or Later (3L+) Relapsed or Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL)*. *Blood* 142 (Supplement 1), S. 2338.
55. Nastoupil L. J., Dahiya S., Palomba M. L. et al. 2023b. *IBCL-098 TRANSCEND FL: Phase II Study Results of Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) in Patients With R/R Follicular Lymphoma (FL)*. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* 23 (Supplement 1), S. S447-S448.
56. National Cancer Institute (NCI) 2018. *Feelings and Cancer*. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>, abgerufen am: 14.10.2024.
57. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2025. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): B-Cell Lymphomas*. Version 2.2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf, abgerufen am: 27.02.2025.
58. Pettengell R., Donatti C., Hoskin P. et al. 2008. *The impact of follicular lymphoma on health-related quality of life*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 19 (3), S. 570–576.

59. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. 2007. *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. Health and quality of life outcomes 5 (70), S. 1–8.
60. Rabin R. und Charro F. de 2001. *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. Annals of medicine 33 (5), S. 337–343.
61. Rivas-Delgado A., Magnano L., Moreno-Velázquez M. et al. 2019. *Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era*. British journal of haematology 184 (5), S. 753–759.
62. Rodgers T. D., Casulo C., Boissard F. et al. 2021. *Early Relapse in First-Line Follicular Lymphoma: A Review of the Clinical Implications and Available Mitigation and Management Strategies*. Oncology and therapy 9 (2), S. 329–346.
63. Romero D. 2024. *Promising outcomes with liso-cel in patients with R/R follicular lymphoma*. Nature reviews. Clinical oncology 21 (9), S. 639.
64. Schwenkglens M. und Matter-Walstra K. 2016. *Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments*. Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research 16 (2), S. 207–219.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ 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

Nicht zutreffend. Die Suche nach RCT erfolgte gemeinsam mit der Suche nach weiteren Untersuchungen.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 January 31	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp follicular lymphoma/	22471
2	((follicul* adj2 (lymphoma* or NHL)) or FL).mp.	68891
3	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	1003
4	1 or 2 or 3	69228
5	exp lisocabtagene maraleucel/	974
6	(lisocabtagene* or lisocabtagen*-maraleucel or liso-cel or "liso cel" or "lisocabtagen* maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or jcar017 or JCAR-017 or jcar-017 or "JCAR 017" or "jcar 017").mp.	1045
7	5 or 6	1045
8	4 and 7	247
9	remove duplicates from 8	243

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2025	
Zeitsegment	1946 to January 31, 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Follicular/	7268
2	((follicul* adj2 (lymphoma* or NHL)) or FL).mp.	35207
3	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	7717
4	1 or 2 or 3	35392
5	(lisocabtagene* or lisocabtagen*-maraleucel or liso-cel or "liso cel" or "lisocabtagen* maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or jcar017 or JCAR-017 or jcar-017 or "JCAR 017" or "jcar 017").mp.	175
6	4 and 5	21
7	remove duplicates from 6	21

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.02.2025	
Zeitsegment	Dezember 2024	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Follicular/	458
2	((follicul* adj2 (lymphoma* or NHL)) or FL).mp.	3758
3	(lymphom* folli* or nodul* lymphom*).mp.	651
4	1 or 2 or 3	3767
5	(lisocabtagene* or lisocabtagen*-maraleucel or liso-cel or "liso cel" or "lisocabtagen* maraleucel" or Breyanzi* or JCAR017 or jcar017 or JCAR-017 or jcar-017 or "JCAR 017" or "jcar 017").mp.	36
6	4 and 5	5
7	remove duplicates from 6	5

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:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Die Suche nach RCT erfolgte gemeinsam mit der Suche nach weiteren Untersuchungen.

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

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.02.2025
Eingabeoberfläche	Basic search
Suchstrategie	Lisocabtagene OR "Lisocabtagen maraleucel" OR Lisocabtagene-maraleucel OR "Lisocabtagene maraleucel" OR Liso-Cel OR "Liso Cel" OR JCAR017 OR JCAR-017 OR "JCAR 017" OR Breyanzi
Treffer	29

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.02.2025
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	Lisocabtagene OR "Lisocabtagen maraleucel" OR Lisocabtagene-maraleucel OR "Lisocabtagene maraleucel" OR Liso-Cel OR "Liso Cel" OR JCAR017 OR JCAR-017 OR "JCAR 017" OR Breyanzi
Treffer	5

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

1. Flinn I. W. 2018. *Recent Advances in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia, Diffuse Large B-cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma*. *Oncology & Hematology Review (US)* 14 (2), S. 63.
Ausschlussgrund: A1.
2. Ghilardi G., Fraietta J. A., Gerson J. N. et al. 2024. *T cell lymphoma and secondary primary malignancy risk after commercial CAR T cell therapy*. *Nature medicine* 30 (4), S. 984–989.
Ausschlussgrund: A1.
3. Gurumurthi A., Westin J. und Subklewe M. 2023. *The race is on: bispecifics vs CAR T cells in B-cell lymphoma*. *Blood advances* 7 (19), S. 5713–5716.
Ausschlussgrund: A1.
4. Haslam A., Hoeg T. B. und Prasad V. 2024. *Estimation of eligibility for and response to CAR-T therapy in the United States*. *Blood advances* 8 (4), S. 1032–1036.
Ausschlussgrund: A1.
5. Lemoine J., Vic S. und Houot R. 2022. *Disease-specific outcomes after chimeric antigen receptor T-cell therapy*. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 160, S. 235–

242.

Ausschlussgrund: A1.

6. Lunning M. 2022. *Autologous and allogeneic CAR T-cell therapies: spotlighting the "brain-to-vein" time*. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 20 (3), S. 134–137.
Ausschlussgrund: A1.
7. Saini K. S., Svane I. M., Juan M. et al. 2022. *Manufacture of adoptive cell therapies at academic cancer centers: scientific, safety and regulatory challenges*. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 33 (1), S. 6–12.
Ausschlussgrund: A1.
8. Shah P. S. und Jacobson C. A. 2023. *Chimeric Antigen Receptor T-Cells in Indolent Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia*. *Hematology/oncology clinics of North America* 37 (6), S. 1077–1088.
Ausschlussgrund: A2.
9. Shaikh S. und Shaikh H. 2025. *CART Cell Therapy Toxicity - StatPearls - NCBI Bookshelf: [Updated 2023 Apr 19]*. StatPearls [Internet] Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, S. -.
Ausschlussgrund: A1.
10. Testa U., D'Alò F., Pelosi E. et al. 2024. *CAR-T Cell Therapy for Follicular Lymphomas*. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases* 16 (1), S. e2024012.
Ausschlussgrund: A8.
11. Timmins P. 2021. *Industry Update: The Latest Developments in the Field of Therapeutic Delivery, February 2021*. *Therapeutic Delivery* 12 (6), S. 427–442.
Ausschlussgrund: A1.
12. Valtis Y. K., Devlin S., Shouval R. et al. 2025. *Cancer cachexia and weight loss before CAR T-cell therapy for lymphoma are independently associated with poor outcomes*. *Blood advances* 9 (1), S. 151–161.
Ausschlussgrund: A1.
13. Verdun N. und Marks P. 2024. *Secondary Cancers after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy*. *The New England journal of medicine* 390 (7), S. 584–586.
Ausschlussgrund: A4.
14. Yamshon S., Gribbin C., Alhomoud M. et al. 2024. *Safety and Toxicity Profiles of CAR T Cell Therapy in Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 24 (6), S. e235-e256.e2.
Ausschlussgrund: A1.

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 Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

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

1. ClinicalTrialsGOV 2020. *Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated With a CAR T-Cell Product on a Juno-Sponsored Clinical Trial: NCT03436771*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03436771>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2022. *Multiparametric Cardiac MRI in Oncological Patients Under Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: NCT05414162*. University Hospital, Bonn (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05414162>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A2.
3. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Global Randomized Multicenter Phase 3 Trial of JCAR017 Compared to Standard of Care in Adult Subjects With High-risk, Second-line, Transplant-eligible Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphomas (TRANSFORM): NCT03575351 / 2018-000929-32*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03575351>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

4. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 2 Study of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) as Second-Line Therapy in Adult Patients With Aggressive B-cell NHL (017006): NCT03483103*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03483103>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting: NCT03744676*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03744676>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Global Phase 3, Randomized, Open-label, Multi-center Trial Designed to Compare the Efficacy and Safety of Lisocabtagene Maraleucel vs Investigator's Choice Options (Idelalisib + Rituximab or Bendamustine + Rituximab) in Adult Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL), Whose Disease Has Failed Treatment With Both BTKi and BCL2i Targeted Therapies (A Double Class Exposed Population): NCT06205290*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205290>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A1.
7. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Global Randomized Multicenter Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017/BMS-986387) to Standard of Care in Adults With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (TRANSFORM FL): NCT06313996 / 2023-507477-18*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06313996>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A9.
8. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1, Multicenter, Open-Label Study of JCAR017, CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells, for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL): NCT02631044*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631044>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1/2, Open-label, Single Arm, Multicohort, Multicenter Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of JCAR017 in Pediatric Subjects With Relapsed/Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL): NCT03743246 / 2018-001246-34*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03743246>, abgerufen am: 03.02.2025.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-I7 (Efineptakin Alfa) a Long-acting Human IL-7, Post-Kymriah® (Tisagenlecleucel), Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), or*

Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma: NCT05075603. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05075603>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

11. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2 Study of Acalabrutinib in Combination With Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphomas: NCT05583149.* Patrick C. Johnson, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583149>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

12. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2, Single-arm, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or With Other Aggressive B-Cell Malignancies: NCT03484702 / 2017-000106-38.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03484702>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

13. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2/3, Randomized, Double Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study of NKTR-255 vs Placebo Following CD19-directed CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma: NCT05664217.* Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05664217>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of the Combination of Zanubrutinib Plus Lisocabtagene Maraleucel for Richter's Syndrome: NCT05873712.* Adam Kittai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05873712>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A2.

15. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination with Chimeric Antigen Receptor Therapy in Patients with Relapsed/refractory Primary Mediastinal B-cell Lymphoma: NCT05934448.* Jennifer Crombie, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05934448>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2024. *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: NCT05633615.* SWOG Cancer Research Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633615>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2024. *An Exploratory Phase 1/2 Trial To Evaluate The Safety And Efficacy Of JCAR017 Combinations In Subjects With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies (PLATFORM): NCT03310619.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310619>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2024. *An Open-Label, Phase 1/2 Study of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (017004): NCT03331198.* Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03331198>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

19. ClinicalTrialsGOV 2024. *Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies: NCT03642626*. Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03642626>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2024. *Expanded Access Protocol (EAP) For Subjects Receiving Lisocabtagene Maraleucel That Is Nonconforming For Commercial Release: NCT04400591*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04400591>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A2.

21. ClinicalTrialsGOV 2024. *Feasibility of Low Dose Radiation as Bridging Therapy for Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: NCT05621096*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05621096>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

22. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase 2 Study of the Combination of Lisocabtagene Maraleucel, Nivolumab, and Ibrutinib in Richter's Transformation: NCT05672173*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05672173>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A2.

23. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of NKTR-255 in Combination With CD19-Directed CAR-T Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): NCT05359211*. Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359211>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2025. *Non-interventional Cohort Study of Patients Treated With Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel) for Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in the Post-Marketing Setting: NCT06788652*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06788652>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2025. *Non-interventional Cohort Study of Patients Treated With Liso-cel (Lisocabtagene Maraleucel) for Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma in the Post-Marketing Setting: NCT06788639*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06788639>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

26. ClinicalTrialsGOV 2025. *Non-interventional Cohort Study of Patients Treated With Liso-cel (Lisocabtagene Maraleucel) for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma in the Postmarketing Setting: NCT06794268*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06794268>,

abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A9.

27. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 2 Pilot Study to Evaluate Efficacy and Safety of Anakinra to Prevent CD19-Targeted CAR-T Cell-Related Cytokine Release Syndrome (CRS) and Neurotoxicity in Patients With B Cell Lymphoma: NCT04359784*. Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04359784>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A2.

28. ClinicalTrialsGOV 2025. *Protocol for Transgene Assay Service: NCT06357754*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357754>, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

29. EU-CTR 00.00.0000. *A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressi(...): 2018-000929-32*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000929-32, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

30. EU-CTR 00.00.0000. *A phase 1 / 2, open-label, single arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-ALL and B-NHL (TRANSCEND PEDALL): 2018-001246-34*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

31. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2, Single-arm, Multi-cohort, Multi-center Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND WORLD): 2017-000106-38*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000106-38, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A1.

32. EU-CTR 00.00.0000. *Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated with Gene-Modified T cells: 2017-001465-24*. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001465-24, abgerufen am: 03.02.2025.

Ausschlussgrund: A2.

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 4-88 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 4-88 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-88 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-89 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSCEND FL

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>A Phase 2, Open-label, Single-arm, Multicohort, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects with Relapsed or Refractory Indolent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)</p> <p>Ziel dieser offenen, einarmigen, multizentrischen, Multi-Kohorten Phase II-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit sowie das pharmakokinetische Profil und die gesundheitsbezogene Lebensqualität von JCAR017 (BMS-986387, Liso-Cel), bei erwachsenen Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL oder MZL zu evaluieren. Zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden selektierte Domänen des EORTC QLQ-C30 und des Fragebogens FACT-LymS verwendet.</p> <p>Die Studie umfasste dabei die folgenden vier Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1 (4L+ r/r FL) beinhaltet Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL ab der 4. Therapielinie, • Kohorte 2 (3L r/r FL) beinhaltet Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL in der 3. Therapielinie, • Kohorte 3 (2L r/r FL) beinhaltet Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL in der 2. Therapielinie, • Kohorte 4 (3L+ r/r MZL) beinhaltet Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem MZL ab der 3. Therapielinie. <p>Mit Protokollamendment 3 erfolgte die Aufnahme der Kohorte 3-Extension.</p> <p>Kohorte 3-Extension (2L r/r FL mit POD24 oder mindestens einem erfüllten mGELF-Kriterium) beinhaltet Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL in der 2. Therapielinie mit einer POD24 oder die mindestens ein mGELF-Kriterium erfüllen. Studiensponsor ist Celgene.</p>
2	Einleitung Hintergrund	<p>Hintergrund der Erkrankung</p> <p>Das Lymphom umfasst eine heterogene Gruppe von malignen hämatologischen Erkrankungen mit unterschiedlichen molekularen Merkmalen und Prognosen. Im Allgemeinen werden Lymphome in zwei große Gruppen von Neoplasien unterteilt, das NHL und das Hodgkin-Lymphom. Mit einer jährlichen Inzidenz von etwa 25.000 in den USA, der EU (Frankreich, Deutschland, Italien und Spanien) und UK ist das FL der häufigste Subtyp des indolenten NHL und ist verantwortlich für 10 % bis 20 % aller Lymphomerkkrankungen in den westlichen Ländern.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Während sich die Prognose über die letzten zwei Jahrzehnte erheblich verbessert hat, ist das folliculäre Lymphom weiterhin unheilbar. Aufgrund des heterogenen Krankheitsverlaufs besteht ein Bedarf an alternativen Behandlungsoptionen für Hochrisiko-Patient:innen. Zu den Hochrisiko-Patient:innen ab der 2. Therapielinie gehören insbesondere Patient:innen mit einer Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten (POD24) sowie Rituximab-refraktäre oder doppelt-refraktäre Patient:innen. Doppelt-refraktär sind jene, die eine progrediente Erkrankung bei sowohl Anti-CD20-Antikörper als auch Alkylanzien aufwiesen (BMS 2024).</p> <p>Anti-CD19 chimäre Antigenrezeptoren (CAR) CD19 ist ein 95-kDa-Glykoprotein, das auf B-Zellen von der frühen Entwicklung bis zur Differenzierung in Plasmazellen vorhanden ist. Es ist Teil der Immunglobulin-Superfamilie und Bestandteil eines B-Zell-Oberflächen-Signaltransduktionskomplexes, der die Signaltransduktion durch den B-Zell-Rezeptor positiv reguliert. CD19 ist ein attraktives therapeutisches Ziel, da es von den meisten B-Zell-Malignomen, einschließlich des B-Zell-NHL, exprimiert wird. Hierbei ist hervorzuheben, dass das CD19-Antigen, außer auf Zellen der B-Zell-Linie, weder auf hämatopoetischen Stammzellen noch auf normalem Gewebe exprimiert wird. CD19-spezifische CAR sind scFv, die an eine Transmembrandomäne und zytoplasmatische Signaldomänen fusioniert sind. Die Expression der CD19-spezifischen CAR in autologen T-Zellen wird durch eine ex vivo Transduktion, unter Verwendung eines rekombinanten retroviralen oder lentiviralen Vektors, erreicht. Der CAR wird auf der Oberfläche der T-Zellen exprimiert und richtet die transduzierten T-Zellen gegen CD19-exprimierende Lymphomzellen, was zur Erkennung CD19-spezifischer Tumorzellen, Lyse, Zytokinsekretion und T-Zellproliferation führt. In klinischen Studien haben Anti-CD19-CAR eine vielversprechende Aktivität bei erwachsenen und pädiatrischen Patient:innen mit CD19-positiven lymphatischen Malignomen gezeigt.</p> <p>Anti-CD19 Immuntherapie: Liso-Cel Liso-Cel ist eine Anti-CD19-Immuntherapie aus genetisch modifizierten, autologen T-Zellen, die in einer definierten Zusammensetzung verabreicht wird, um die Variabilität der CD8+ und CD4+ T-Zell-Dosis zu reduzieren. Der CAR besteht aus einem, von einem monoklonalen FMC63-Antikörper abgeleiteten scFv, einer Hinge-Region des IgG 4, einer CD28-Transmembrandomäne, der kostimulatorischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Domäne 4-1BB (CD137) und einer CD3-Zeta-Aktivierungsdomäne. Der CD-Zeta-Signalweg ist entscheidend für die Initiierung der T-Zell-Aktivierung und der Antitumor-Aktivität, während der 4-1BB (CD137)-Signalweg die Expansion und Persistenz von Liso-Cel verstärkt.</p> <p>Die Bindung des CAR an CD19, das auf der Zelloberfläche von Tumor- und normalen B-Zellen exprimiert wird, induziert die Aktivierung und Proliferation von CAR-T-Zellen, die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen und die zytotoxische Abtötung von Zielzellen. Liso-Cel ist definiert als ein Produkt, das zum Zeitpunkt der Freigabe alle Freigabekriterien erfüllt. Jedes Produkt, das mindestens eine Komponente enthält, die eines der Freigabekriterien nicht erfüllt, wird als fehlerhaftes (nicht konformes) Produkt betrachtet.</p>
	Methoden	
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Probeentnahme, Rekrutierungsaufbau)	<p>Die Studie wurde an 57 Studienzentren in 10 verschiedenen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Schweden, Spanien, UK und USA) durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien: Die Patient:innen mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Diagnose von FL (Grad 1, 2 oder 3A) oder MZL, die innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening histologisch durch die lokale Pathologie bestätigt wurde. Eine adäquat archivierte Tumorbiopsie des letzten Rezidivs mit dazugehörigem Pathologiebefund für eine retrospektive Bestätigung der Diagnose durch das pathologische Zentrallabor war erforderlich. Lag die archivierte Probe vor dem letzten Rezidiv, fehlte Gewebe oder war nicht genügend Gewebe vorhanden, so war eine erneute Tumorbiopsie erforderlich. Gewebe aus Feinnadelaspiration war nicht zulässig. 2. Rezidiv oder refraktäre Erkrankung nach Einschätzung der Prüfer:innen <ol style="list-style-type: none"> a. Ein rezidiertes Lymphom ist definiert als Rezidiv nach einem initialen CR oder PR auf die vorherige Therapie. b. Ein refraktäres Lymphom ist definiert als bestes Ansprechen in Form von SD oder PD nach vorheriger Therapie. 3. Die Patient:innen mussten eine messbare Erkrankung haben, wie folgt: <ol style="list-style-type: none"> a. Patient:innen mit FL (Kohorten 1, 2,3 und 3-Extension): PET-positive Erkrankung mit mindestens einer PET-positiven Läsion und mindestens einer messbaren, nodalen oder

		<p>extranodalen Läsion gemäß der „Celgene Interpretation der Lugano-Klassifikation“ in zwei zueinander senkrechten Achsen (BMS 2024). Nodale Läsionen von mehr als 1,5 cm in der Längsachse, unabhängig von der kurzen Achse, und extranodale Läsionen > 1,0 cm in der langen und kurzen im Schnittbildverfahren mittels CT, galten als messbar.</p> <p>b. Patient:innen mit MZL (Kohorte 4): Bei fehlender PET-Avidität sollte mindestens eine messbare Knotenläsion von mehr als 2,0 cm in der Längsachse „gemäß der Celgene Interpretation der Lugano Klassifikation“ vorliegen (eine PET-positive Erkrankung war für MZL nicht erforderlich). Wenn zu Studienbeginn keine messbaren Knotenläsionen von mehr als 2,0 cm in der Längsachse vorlagen, musste mindestens eine messbare extranodale Läsion vorhanden sein.</p> <p>4. Die Patient:innen mussten je nach Kohorte folgende Vortherapien erhalten haben:</p> <p>a. Kohorte 1 (4L+ r/r FL): mindestens drei vorherige systemische Therapielinien. Mindestens eine dieser Therapielinien musste eine Kombination sein, die einen Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab, Obinutuzumab) und eine alkylierende Substanz enthielt. Eine HSZT war als vorherige Therapielinie zulässig. 4L+ doppelt-refraktäre Patient:innen wurden in diese Kohorte aufgenommen.</p> <p>b. Kohorte 2 (3L r/r FL): zwei vorherige systemische Therapielinien. Mindestens eine davon musste eine Kombination sein, die einen Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab, Obinutuzumab) und eine alkylierende Substanz enthält. Eine HSZT war als vorherige Therapielinie zulässig.</p> <p>c. Kohorte 3 (2L r/r FL): eine vorherige systemische Kombinationstherapie, die einen Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab, Obinutuzumab) und eine alkylierende Substanz enthielt. Eine Gruppe von POD24-Patient:innen, die definiert waren als Patient:innen mit fortschreitender Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach der Diagnose und die innerhalb von 6 Monaten nach der ersten FL-Diagnose behandelt wurden, wurde in diese Kohorte aufgenommen. Patient:innen, die diese POD24-Definition nicht erfüllten, mussten stattdessen eines der mGELF-Kriterien erfüllen, wie in Einschlusskriterium 5 dargelegt.</p>
--	--	--

		<p>d. Kohorte 3-Extension (2L r/r FL mit POD24 oder mindestens einem erfüllten mGELF-Kriterium): nicht mehr als eine vorherige systemische Kombinationstherapie, die einen Anti-CD20-Antikörper und einer alkylierende Substanz enthielt und (a) Vorliegen einer rezidierten oder refraktären Erkrankung, die innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der Chemoimmuntherapie in der Erstlinie fortgeschritten ist (POD24) oder (b) mindestens ein mGELF-Kriterium erfüllt, wie in Einschusskriterium 5 dargelegt.</p> <p>e. Kohorte 4 (3L+ r/r MZL): mindestens 2 vorherige systemische Therapielinien, darunter mindestens eine Linie bestehend aus einem Anti-CD20-Antikörper (z. B. Rituximab, Obinutuzumab) und einer alkylierenden Substanz, oder rezidiert nach HSZT. Eine Splenektomie bei splenischem MZL wurde als Therapielinie gezählt, Antibiotika bei extranodalem MZL jedoch nicht.</p> <p>5. Patient:innen der Kohorte 3 (2L r/r FL) und der Kohorte 3-Extension (2L r/r FL mit POD24 oder mindestens einem erfüllten mGELF-Kriterium) mussten mindestens eine der mGELF-Kriterien (a bis d) erfüllen (NCCN 2025), wenn sie nicht das Kriterium POD24 erfüllten:</p> <ol style="list-style-type: none"> auf FL zurückzuführende Symptome (nicht auf B-Symptomatik beschränkt), Gefährdung von Endorganfunktionen; oder Zytopenie aufgrund des Lymphoms; oder Tumorbulk (einzelne Tumormasse > 7 cm oder mindestens 3 Tumormassen > 3 cm), Splenomegalie, durchgehende Progression über mindestens 6 Monate. <p>6. Alter: ≥ 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung,</p> <p>7. Patient:innen, die eine vorherige gegen CD19 gerichtete Therapie erhielten, mussten nach Beendigung dieser Therapie mittels Biopsie die Bestätigung eines CD19-positiven Lymphoms vorweisen.</p> <p>8. ECOG-Status von 0 oder 1,</p> <p>9. Eine adäquate Organfunktion, definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> ausreichende Knochenmarkfunktion, um eine LDC zu erhalten, nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin, Serum-Kreatinin $\leq 1,5 \times$ altersangepasste Obergrenze des ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft und Gault) > 30 ml/min,
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> c. Alanin-Aminotransferase $\leq 5 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $< 2,0$ mg/dL (oder $< 3,0$ mg/dL bei Patient:innen mit Gilbert-Syndrom oder lymphatischer Infiltration der Leber), d. ausreichende Lungenfunktion, definiert als Dyspnoe \leq Grad 1 gemäß den CTCAE Version 5.0 des NCI und eine Sauerstoffsättigung ≥ 92 % bei Raumluft, e. ausreichende Herzfunktion, definiert als linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 40 %, bewertet durch ein Echokardiogramm oder einen Multigated Acquisition-Scan, die innerhalb von 4 Wochen nach Feststellung der Eignung durchgeführt wurden. <p>10. Adäquater vaskulären Zugang für die Leukapherese,</p> <p>11. Patient:in musste die Einverständniserklärung verstehen und freiwillig unterzeichnen, bevor jegliche studienbezogenen Untersuchungen oder Interventionen durchgeführt werden,</p> <p>12. Patient:in war in der Lage und bereit, den Terminplan der Studie und andere Anforderungen gemäß Protokoll einzuhalten,</p> <p>13. Patient:innen mussten sich bereit erklären, für mindestens ein Jahr nach LDC kein Blut, keine Organe, kein Sperma und keine Eizellen zur Verwendung bei anderen Personen zu spenden. Es lagen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung für die Dauer des Verzichts auf eine Gewebespende nach der Behandlung mit Liso-Cel zu geben. Daher sollten mit Liso-Cel behandelte Personen kein Blut, keine Organe, Gewebe und Zellen zur Transplantation spenden.</p> <p>14. Patientinnen im gebärfähigen Alter (definiert als Frauen, die: 1) Menarche erreicht haben; 2) keine Hysterektomie oder bilaterale Oophorektomie vorgenommen haben; 3) nicht auf natürlichem Wege für mindestens zwölf Monate postmenopausal ist – Amenorrhö nach Krebstherapie schließt Gebärfähigkeit nicht aus) mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Zwei negative Schwangerschaftstests vorweisen, die vom Prüfarzt/von der Prüfarztin verifiziert wurden (ein negatives Serum-β-humanes Choriongonadotropin-Schwangerschaftstestergebnis beim Screening und innerhalb von sieben Tagen vor LDC). Dies galt auch dann, wenn die Patientin echte Abstinenz^a bei heterosexuellen Kontakten praktiziert. b. Entweder sich zu echter Abstinenz^a von heterosexuellen Kontakten verpflichten (was monatlich überprüft und dokumentiert werden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>musste) oder sich bereit erklären, eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden und in der Lage sein, diese ohne Unterbrechung einzuhalten. Zu den Verhütungsmethoden musste eine hochwirksame Methode gehören, die vom Screening bis mindestens zwölf Monate nach der LDC angewendet wird.</p> <p>c. Sich dazu bereit erklären, während der Studienteilnahme und für mindestens zwölf Monate nach der LDC nicht zu stillen.</p> <p>d. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung und das Abstillen nach der Behandlung mit Liso-Cel abzugeben. Jede Entscheidung bezüglich der Empfängnisverhütung und des Stillens nach einer Infusion mit Liso-Cel sollte mit dem behandelnden Arzt/der behandelten Ärztin besprochen werden.</p> <p>Hinweis: Als hochwirksame Verhütungsmethoden galten solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung zu einer geringen Versagensrate (d. h. weniger als 1 % pro Jahr) führen. Im Folgenden sind Beispiele für hochwirksame und zusätzlich wirksame Verhütungsmethoden:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Intrauterinpessar, ○ Hormonelle Methoden (Antibabypille, Injektionen, Implantate), ○ Eileiterunterbindung, ○ Vasektomie des Partners. <p>15. Männliche Patienten mussten:</p> <p>a. Sich zu echter Abstinenz^a verpflichtet (was monatlich überprüft und dokumentiert werden muss) oder sich bereit erklären, bei sexuellen Kontakten mit einer schwangeren Frau oder einer Frau im gebärfähigen Alter für 12 Monate nach LDC Kondome anzuwenden, selbst wenn sie sich einer erfolgreichen Vasektomie unterzogen hatten.</p> <p>b. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung für die Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Liso-Cel abzugeben. Jede Entscheidung bezüglich der Empfängnisverhütung nach einer Infusion mit Liso-Cel sollte mit dem behandelnden Arzt/der behandelten Ärztin besprochen werden.</p> <p>^a Die echte Abstinenz wurde akzeptiert, wenn sie mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten/der Patientin übereinstimmte. Im Gegensatz</p>

		<p>dazu waren die periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermal-, Postovulationsmethoden) und der Entzug keine akzeptablen Methoden der Kontrazeption</p> <p>Ausschlusskriterien: Patient:innen, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nachweis oder Vorgeschichte einer Kombination aus DLBCL und FL oder eines transformierten FL; Patient:innen mit einem duodenalen FL nach WHO-Klassifikation, 2. Jede schwerwiegende Erkrankung, jede Abweichung im Laborbefund, oder psychiatrische Erkrankung, die die Patient:innen gemäß Beurteilung des Prüfarztes/der Prüferärztin an der Studienteilnahme gehindert hätte, 3. Jeder Zustand, einschließlich Abweichungen im Laborbefund, der Patient:innen bei Studienteilnahme nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüferärztin einem unzumutbaren Risiko aussetzt, 4. Jeder Zustand, der nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüferärztin die Fähigkeit zur Interpretation der Daten aus der Studie beeinträchtigt, 5. Beteiligung des ZNS durch eine maligne Erkrankung (Hinweis: Patient:innen mit sekundärer ZNS-Beteiligung sind zur Studie zugelassen), 6. Vorgeschichte eines anderen primären Malignoms, das seit mindestens zwei Jahren nicht in Remission ist, mit Ausnahme der folgenden nicht-invasiven malignen Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> • Basalzellkarzinom der Haut, • Plattenepithelkarzinom der Haut, • In-situ Karzinom der Zervix, • In-situ Karzinom der Brust, • histologischer Zufallsbefund von Prostatakrebs (T1a oder T1b nach dem klinischen Tumor, Lymphknoten, Metastasen -Staging-System) oder kurativer Prostatakrebs, • andere solide Tumore im Stadium I nach Totalresektion, bei niedrigem Rezidivrisiko. 7. Vorherige Behandlung mit Alemtuzumab innerhalb von sechs Monaten vor Leukapherese, bzw. Behandlung mit Fludarabin oder Cladribin innerhalb von drei Monaten vor Leukapherese, 8. Vorherige CAR-T-Zell- oder andere genetisch modifizierte Zelltherapie,
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Anamnese oder aktive Infektion mit humanem Immundefizienz Virus (HIV),</p> <p>10. Aktive Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion. Patient:innen mit negativem PCR-Test auf Viruslast für Hepatitis B oder C sind zugelassen. Patient:innen mit positiven Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder Antikörper gegen das Hepatitis B-Core Antigen mit negativer Viruslast waren zugelassen und wurden für eine prophylaktische antivirale Therapie in Betracht gezogen,</p> <p>11. Unkontrollierte systemische Pilz-, bakterielle, virale, oder andere Infektion (einschließlich Tuberkulose) trotz angemessener Antibiose oder sonstiger Behandlung,</p> <p>12. Aktive Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erforderte,</p> <p>13. Vorhandensein einer akuten oder chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung,</p> <p>14. Vorgeschichte einer der folgenden kardiovaskulären Erkrankungen innerhalb der letzten sechs Monate vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung: Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV nach NYHA, Koronarangioplastie oder Stents, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, oder andere klinisch signifikante kardiale Erkrankungen,</p> <p>15. Vorgeschichte oder aktive Erkrankung des ZNS, die nicht mit der untersuchten Krankheit in Zusammenhang standen, wie Epilepsie, Krampfanfälle, Aphasie, Schlaganfall, Hirnödem, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnkrankheit, organisches Hirnsyndrom oder Psychose,</p> <p>16. Patientin war schwanger oder stillte,</p> <p>17. Unverträglichkeit gegenüber Dimethylsulfoxid und/oder Dextran,</p> <p>18. Progressive vaskuläre Tumorinvasion, Thrombose oder Embolie,</p> <p>19. Venöse Thrombose oder Embolie, die nicht durch stabile Antikoagulation behandelt wurde,</p> <p>20. Verwendung von:</p> <p>a. Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden (definiert als > 20 mg/d Prednison oder Äquivalent) innerhalb von sieben Tagen vor der unstimulierten Leukapherese. Physiologischer Ersatz, topische und inhalative Steroide waren zulässig.</p> <p>b. Zytotoxische (aber nicht lymphotoxische) Chemotherapeutika und intrathekale Chemotherapie mussten mindestens 7 Tage vor</p>

		<p>der unstimulierten Leukapherese abgesetzt werden.</p> <p>c. Lymphotoxische Chemotherapeutika (z. B. Cyclophosphamid > 300 mg/m², Ifosfamid, Bendamustin) mussten 2 Wochen vor der unstimulierten Leukapherese abgesetzt worden sein.</p> <p>d. Experimentelle Wirkstoffe innerhalb von vier Wochen vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung, es sei denn, es wurde kein Ansprechen oder PD auf die experimentelle Therapie dokumentiert und es sind mindestens drei Halbwertszeiten vor der unstimulierten Leukapherese verstrichen.</p> <p>e. Ibrutinib, Lenalidomid und PI3Ki-Inhibitor innerhalb von drei Halbwertszeiten vor der unstimulierten Leukapherese,</p> <p>f. Immunsuppressive Therapien innerhalb von vier Wochen vor der Leukapherese und der Infusion mit Liso-Cel (z. B. Calcineurin-Inhibitoren, Methotrexat oder andere Chemotherapeutika, Mycophenolat, Rapamycin, Thalidomid, immunsuppressive Antikörper wie Anti-Tumor-Nekrose-Faktor, Anti-IL6 oder Anti-IL6R),</p> <p>g. Spender-Lymphozyten-Infusion innerhalb von 6 Wochen vor der Infusion mit Liso-Cel,</p> <p>h. Strahlentherapie innerhalb von sechs Wochen vor der Leukapherese. Patient:innen mussten eine Progression in den bestrahlten Läsionen aufweisen oder zusätzliche nicht bestrahlte PET-positive Läsionen haben, um teilnahmeberechtigt zu sein. Die Strahlentherapie einer einzelnen Läsion, wenn zusätzliche nicht bestrahlte PET-positive Läsionen vorhanden sind, war bis zu zwei Wochen vor der unstimulierten Leukapherese zulässig.</p> <p>i. Systemische immunstimulatorische Wirkstoffe (inklusive Interferon und IL-2) innerhalb von sechs Wochen oder fünf Halbwertszeiten des Medikaments, das kürzere der beiden Optionen, vor Infusion mit Liso-Cel.</p> <p>j. Allo-HSZT innerhalb von 90 Tage vor Leukapherese.</p> <p><u>Im Laufe der Studie wurden folgende Protokolländerungen vorgenommen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendement 3.0 (genehmigt am 10.05.2024): Es erfolgt der Einschluss der Kohorte 3-Extension (2L r/r FL mit POD24 oder mindestens einem erfüllten mGELF-Kriterium), die Patient:innen mit einem Rezidiv oder einer Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten nach Beginn der
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Chemoimmuntherapie in der Erstlinie und Patient:innen die mindestens ein mGELF-Kriterium erfüllen, umfasst. Die Daten der Kohorte 3-Extension werden mit denen der Kohorte 3 zur Analyse der Wirksamkeit und der Verträglichkeit kombiniert.</p>
4	Intervention	<p><u>Vorbereitung:</u></p> <p><u>Leukapherese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewinnung einer ausreichenden Menge an PBMC für die Herstellung von Liso-Cel, circa 5 Wochen vor Tag 1 der Infusion mit Liso-Cel. • Sollte die Herstellung von Liso-Cel nicht möglich gewesen sein, konnten Patient:innen eine zweite Leukapherese durchführen lassen. Es mussten weiterhin die Eignungskriterien für eine zusätzliche Leukapherese erfüllt werden. • Patient:innen mussten eine adäquate Organfunktion aufweisen, bei Verdacht auf aktive Infektionen mussten diese zuerst behandelt und die Leukapherese verschoben werden, bis die Infektion beseitigt war. <p><u>Bridging-Therapie zwischen Leukapherese und LDC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin als notwendig erachtet, war eine Bridging-Therapie zur Krankheitskontrolle während der Herstellung von Liso-Cel (d. h. nach der Leukapherese und vor der LDC) erlaubt. • Wurde eine Bridging-Therapie als notwendig erachtet, mussten alle Untersuchungen der Vorbereitung, wie PET, CT, MRT und andere Untersuchungen, nach Abschluss der Bridging-Therapie innerhalb von sieben Tagen vor der LDC durchgeführt werden. • Ein wiederholter PET-Scan ist nur für FL-Patient:innen sowie MZL-Patient:innen mit ¹⁸F-2-Fluor-2-deoxy-D-glucose-aviden Erkrankung sieben bis 14 Tage vor der LDC notwendig. • Vor Beginn der LDC-Behandlung mussten Patient:innen weiterhin eine PET-positiven Erkrankung aufweisen und die Einschlusskriterien erfüllen. • Vor einer LDC waren entsprechende im Protokoll vorgeschriebene Wash-out-Phasen einzuhalten. <p><u>Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mussten klinisch stabil sein und sich von vorherigen Toxizitäten erholt haben, um eine LDC zu erhalten und zur Infusion mit Liso-Cel übergehen zu können. • Weder die LDC noch Liso-Cel sollten verabreicht werden, wenn der Performance-Status im

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleich zu den initialen Eignungskriterien abnahm, es eine rasche klinische Verschlechterung oder Anzeichen einer rasch voranschreitenden Erkrankung gab.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Behandlungsphase begann mit Verabreichung der LDC und endete mit der Erhebung an Tag 29. <p><u>LDC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Benachrichtigung über die Bereitstellung von Liso-Cel wurde die LDC begonnen und musste zwei bis sieben Tage vor Infusion mit Liso-Cel abgeschlossen sein. • Patient:innen mussten vor Beginn der LDC auf Anzeichen einer aktiven Infektion untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Infektion wurden die Patient:innen entsprechend behandelt und die LDC bis zum Abklingen der Infektion verschoben. • Gabe von Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag für drei Tage) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag für drei Tage). • Falls nach der LDC Nebenwirkungen auftraten, konnte sich die Infusion mit Liso-Cel bis zu 14 Tage nach der LDC nach Absprache mit dem medizinischen Personal verspäten. Wenn die Verspätung länger als 14 Tage andauerte, mussten Teile des Screenings und/oder die LDC wiederholt werden. • Bei Patient:innen durfte sich der klinische Zustand im Vergleich zu den initialen Eignungskriterien nicht signifikant verschlechtern, sodass sich nach Ansicht der behandelnden Ärzt:innen das Risiko für UE im Zusammenhang mit der LDC erhöhte oder die Patient:innen von einer Infusion mit Liso-Cel ausschließen würde. <p><u>Prämedikation vor Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe von 500 bis 650 mg Paracetamol p.o. und 25 bis 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid (p.o. oder i.v.) 30 bis 60 Minuten vor Infusion mit Liso-Cel, • War Diphenhydramin in einem Land nicht verfügbar, durfte ein anderes H1-Antihistamin verabreicht werden. • Diese Medikamente konnten alle sechs Stunden wiederholt werden, nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüferärztin. Eine Prämedikation mit Steroiden war nicht erlaubt.

		<p><u>Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen erhielten an Tag 1 eine Dosis Liso-Cel mit 100×10^6 CAR-positive T-Zellen, zwei bis sieben Tage nach Beendigung der LDC. • Jede Liso-Cel -Dosis beinhaltete CD4+ CAR-positive T-Zellen und CD8+ CAR-positive T-Zellen. • Patient:innen mussten während der Infusion mit Liso-Cel kontinuierlich überwacht werden. Vitalparameter wurden in etwa alle 15 Minuten (+/- 5 Minuten) gemessen, beginnend 15 Minuten vor der ersten i.v.-Gabe bis eine Stunde nach der letzten IV-Gabe und stündlich in den folgenden zwei Stunden. Wenn die Vitalparameter drei Stunden nach der letzten Verabreichung nicht stabil waren, wurden sie nach klinischer Indikation bis zur Stabilisierung überwacht. • Nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin konnte eine ambulante Infusion mit Liso-Cel erfolgen. Die Patient:innen mussten im Falle einer Körpertemperatur von $> 38,0^\circ\text{C}$ das Studienzentrum benachrichtigen und sich einer medizinischen Untersuchung unterziehen. Davon ausgenommen waren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen ohne adäquate Pflegeunterstützung, ○ Patient:innen, die sich weiter als 60 Minuten entfernt vom Studienzentrum befanden, ○ Patient:innen, die nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin aufgrund ihrer Krankheitscharakteristika ein erhöhtes Risiko für Komplikationen (z. B. Tumorlyse-Syndrom) aufwiesen, ○ Patient:innen mit einer psychosozialen Erkrankung, bei der ein Risiko für die Nichteinhaltung besteht. <p><u>Follow-up während der Behandlung (Tag 1 bis Tag 29):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschiedene Untersuchungen wurden an Tag 1, 4, 8, 11, 15, 22 und 29 durchgeführt. Die Behandlungsphase endete an Tag 29. <p>Nachbehandlung:</p> <p><u>Follow-up nach der Behandlung:</u></p> <p>Alle Patient:innen, auch diejenigen, die nach einer Dosis Liso-Cel vorzeitig ausstiegen und jene mit progressiver Erkrankung, wurden gebeten, Nachbehandlungstermine in folgenden Intervallen wahrzunehmen: Tag 60, 90, 180, 270, 365, 545, 730 (Monat 24) sowie Monat 30, 36, 42, 48, 54 und 60 (EOS) nach der letzten Infusion mit Liso-Cel zu Erhebung von Krankheitsstatus und Überleben.</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Langzeit Follow-up (LTFU):</u></p> <p>Da im Rahmen dieser Studie gentechnisch veränderte Zellen verabreicht werden, wurden die Patient:innen gebeten, an einer separaten Langzeitstudie (LTFU) zur Sicherheit der viralen Vektoren und zum Langzeitüberleben teilzunehmen, die bis zu 15 Jahre nach der Verabreichung von Liso-Cel fortgesetzt wird, unabhängig vom Krankheitsstatus. Für die LTFU-Studie wurde eine separate Einverständniserklärung ausgestellt. Patient:innen, die vorzeitig aus der Studie ausschieden und nicht in die Teilnahme an der Langzeitstudie einwilligen, sollten bis zum Ende der Studie durch öffentlich zugängliche Dokumente bezüglich Überleben nachverfolgt werden. Der Überlebensstatus sollte mindestens zweimal pro Jahr erhoben werden.</p> <p>Im Laufe der Studie wurden folgende Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 2.0 (genehmigt am 10.07.2022): Die Nachbeobachtungszeit nach der Behandlung wurde von zwei Jahren (24 Monate) auf fünf Jahre (60 Monate) erweitert. Die Planung der Bewertung, einschließlich der Bildgebung, wurde entsprechend aktualisiert.
5	Ziele	<p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das primäre Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit von Liso-Cel bei Patient:innen mit r/r FL und MZL. <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung anderer Messgrößen der Wirksamkeit, • Evaluierung der Sicherheit von Liso-Cel, • Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils von Liso-Cel, • Evaluierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Anwendung von vorselektierten primären Domänen von Interesse des EORTC QLQ-C30 (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche und kognitive Funktion, Fatigue, Schmerzen) und der Lymphom Subskala des FACT (FACT-LymS). <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der gegen Liso-Cel gerichteten Immunantwort, • Evaluierung der peripheren Biomarker von Liso-Cel, wie lösliche Faktoren, zellfreie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Desoxyribonukleinsäure (DNA) und Veränderungen in Immunzellpopulationen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Rolle des Tumors und dessen Mikroumgebung in Mechanismen des Ansprechens auf und der Resistenz gegen Liso-Cel. • Evaluierung von HRQoL anhand der restlichen Subskalen des EORTC QLQ-C30. • Bewertung des Gesundheitsnutzens und visuelle Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustands mit dem EQ-5D-5L. • Evaluierung der Nutzung von Krankenhausressourcen. • Evaluierung der Auswirkung vom serologischen COVID-19-Status auf Patient:innen, die Liso-Cel für FL/MZL erhalten und um gesundheitsbehördliche Anfragen zu unterstützen.
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: bestimmt durch PET/CT (FL) oder CT (MZL) anhand der Lugano-Kriterien (Cheson 2014). <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRR: bestimmt durch PET/CT (FL) oder CT (MZL) anhand der Lugano-Kriterien, • DOR: Zeit ab dem ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zu einer PD oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat, bestimmt durch PET/CT (FL) oder CT (MZL) anhand der Lugano-Kriterien, • DOR, wenn das BOR ein CR ist: Zeit ab dem ersten CR bis zur PD oder zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat, bestimmt durch PET/CT (FL) oder CT (MZL) anhand der Lugano-Kriterien, • PFS: Zeit ab dem Start der Behandlung mit Liso-Cel bis zu einer PD oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Bestimmt durch PET/CT (FL) und/oder CT (MZL) anhand der Lugano-Kriterien, • OS: Zeit ab dem Start der Behandlung mit Liso-Cel bis zum Tod jeglicher Ursache. • Verträglichkeit: Art, Frequenz und Schwere von UE und Laboranomalien, • Pharmakokinetik: Maximale Konzentration (C_{max}), Zeit bis zum Konzentrationsmaximum (t_{max}), Fläche unter der und Persistenz von Liso-Cel im Blut, bewertet durch eine PCR, • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Primäre HRQoL-Domänen von Interesse, bewertet durch EORTC QLQ-C30 (allgemeiner

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche und kognitive Funktion, Fatigue, Schmerzen) und FACT-LymS.</p> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Immunogenität von Liso-Cel, insbesondere der humoralen Immunreaktion, aber auch der zellulären, • Evaluierung von peripheren Biomarkern, • Evaluierung von pharmakodynamischen Biomarkern, Messung der peripheren B-Zell-Aplasie, löslichen Biomarker (Zytokine/Chemokine), Entzündungsmarker (CRP/Ferritin) und Serum-Immunglobuline, • Bewertung von Tumorbiomarkern, • Bewertung der HRQoL-Parameter der restlichen Subskalen des EORTC QLQ-C30, • Evaluierung von Gesundheitsnutzen und des allgemeinen Gesundheitszustands anhand der EQ-5D-5L Health Utility Skala und des VAS-Scores, • Evaluierung der Nutzung von Krankenhausressourcen als Anzahl der Hospitalisierungen, stationär verbrachten Tagen auf der Intensivstation sowie ambulanter Termine, • COVID-19-Serologie.
7	Fallzahlbestimmung	<p>Ausgehend von einer Abbruchquote von 20 %, lag die geplante Fallzahl bei insgesamt etwa 213 Patient:innen um sicherzustellen, dass etwa 50 Patient:innen in Kohorte 1, 40 Patient:innen in Kohorte 2 und 20 Patient:innen in Kohorte 3 mit Liso-Cel behandelt werden konnten.</p> <p><u>Analysegruppe 1:</u> 4L+ r/r FL (Kohorte 1) Die Nullhypothese für jeden Endpunkt lautet: H₀: ORR = 50 %, CRR = 20 %. Bei einer geplanten Stichprobengröße von 50 behandelten Patient:innen und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 liegt die statistische Power bei 90 %, um eine ORR = 74 % vs. ORR = 50 %, oder eine CRR = 42 % vs. CRR = 20 % nachzuweisen, basierend auf einem exakten binomialen Test, der nicht an das hierarchische Testverfahren angepasst ist.</p> <p><u>Analysegruppe 2:</u> 3L+ FL (Kohorte 1 und 2) Die Nullhypothese für jeden Endpunkt lautet: H₀: ORR = 60 %, CRR = 30 %. Bei einer geplanten Stichprobengröße von 90 behandelten Patient:innen und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 liegt die statistische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Power bei 90 % um eine ORR = 77 % vs. ORR = 60 %, oder eine CRR = 48 % vs. CRR = 30 % nachzuweisen, basierend auf einem exakten binomialen Test, der nicht an das hierarchische Testverfahren angepasst ist.</p> <p><u>Analysegruppe 3: 2L r/r FL (Kohorte 3)</u> Die Nullhypothese für jeden Endpunkt lautet: H₀: ORR = 80 %, CRR = 50 %. Bei einer geplanten Stichprobengröße von 20 behandelten Patient:innen und einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 liegt die statistische Power bei 80 % um eine ORR = 80 % vs. ORR = 50 %, oder eine CRR = 50 % vs. CRR = 19 % nachzuweisen, basierend auf einem exakten binomialen Test, der nicht an das hierarchische Testverfahren angepasst ist.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Es handelt sich um eine offene, einarmige, Phase II-Kohorten-Studie, in der erwachsene Patient:innen als Intervention Liso-Cel erhielten.</p> <p>Zuordnung der Kohorten Das IRT-System wurde verwendet, um die Zuweisung zu den Studienkohorten und Kohorten-Gruppen von POD24 und doppelt-refraktär nach der Zuweisung durch das Studienzentrum und des/der Medical Monitor(s/e) oder den Beauftragten zu verfolgen.</p>
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt, da es sich um eine offene, einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der Patient/die Patientin. Jeder Patient/jede Patientin wurde in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	<p>Alle statistischen Analysen wurden mit SAS® Version 9.4 oder höher durchgeführt.</p> <p>Das hierarchische Testverfahren wurde wie folgt durchgeführt:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Testing Sequence 1</p> <p>3L+ FL and 4L+ FL:</p> <p>1. ORR</p> <p>2. CRR</p> <pre> graph TD A["3L+ FL ORR > 60%"] -- if yes --> B["4L+ FL ORR > 50%"] A -- if no --> C["3L+ FL CRR > 30%"] C -- if yes --> D["4L+ FL CRR > 20%"] </pre> </div> <div style="text-align: center;"> <p>Testing Sequence 2</p> <p>2L FL:</p> <p>1. ORR</p> <p>2. CRR</p> <pre> graph TD E["2L FL ORR > 50%"] -- if yes --> F["2L FL CRR > 19%"] </pre> </div> </div> <p>Analyse der primären Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analyse für ORR wurde auf Grundlage der IRC-Bewertungen durchgeführt. Die ORR ist definiert als der Anteil der Patient:innen, die bis zu 60 Monate nach der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infusion mit Liso-Cel ein CR oder PR als BOR erzielten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde für jede Analysegruppe die Nullhypothese $H_0: ORR \leq p_0$ der jeweiligen Analysegruppe, gegen die Alternativhypothese $ORR > p_0$ der jeweiligen Analysegruppe auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 getestet: $H_0: ORR \leq p_0$ vs. $H_1: ORR > p_0$ • Die primäre Analyse für die Analysegruppen 1 und 2 war geplant, sobald die ungefähre Anzahl der geplanten behandelten Patient:innen in beiden Gruppen hinsichtlich der DOR etwa 12 Monate nach dem ersten Ansprechen in Form von CR oder PR gemäß der Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin oder bis zum Tod, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Abbruch der Studie nachbeobachtet wurden. Die geschätzte Anzahl an behandelten Patient:innen betrug in Analysegruppe 1 50 Patient:innen und in Analysegruppe 2 90 Patient:innen. • Die primäre Analyse für die Analysegruppe 3 war geplant, sobald die ungefähre Anzahl der geplanten behandelten Patient:innen hinsichtlich der DOR etwa 12 Monate nach dem ersten Ansprechen in Form von CR oder PR gemäß der Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin oder bis zum Tod, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Abbruch der Studie nachbeobachtet wurden. Die geschätzte Anzahl an behandelten Patient:innen betrug in Analysegruppe 3 etwa 20 Patient:innen. • Zusätzliche Analysen konnten 24 Monate nach der Infusion mit Liso-Cel für jede der Analysegruppen durchgeführt werden, nachdem eine ausreichende Anzahl von Patient:innen behandelt wurde (oder bei Tod, Progression, oder Ausscheiden aus der Studie). Die Analysen für die verschiedenen Gruppen mussten nicht unbedingt zur gleichen Zeit durchgeführt werden. • Die finale Analyse erfolgt, nachdem alle Patient:innen die Studie abgeschlossen oder aus irgendeinem Grund abgebrochen haben. Bei der Abschlussanalyse werden keine formellen Hypothesentests durchgeführt. <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRR, DOR und PFS wurden durch das IRC nach PET/CT anhand der Lugano-Klassifikation bewertet und waren wie folgt definiert: <ul style="list-style-type: none"> ○ CRR: der prozentuale Anteil an Patient:innen mit einer CR innerhalb von 60 Monaten nach Infusion mit Liso-Cel,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ DOR: die Zeit ab dem ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Progression der Erkrankung oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst innerhalb der ersten 60 Monate nach Infusion mit Liso-Cel auftrat, ○ DOR, wenn die BOR ein CR ist, definiert für Patient:innen mit einem CR als BOR: die Zeit ab dem ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Progression der Erkrankung oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst innerhalb der ersten 60 Monate nach Infusion mit Liso-Cel auftrat (nach Protokoll); bzw. die Zeit ab dem ersten CR bis zur Progression der Erkrankung oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst innerhalb der ersten 60 Monate nach Infusion mit Liso-Cel auftrat (nach SAP), ○ PFS: die Zeit von der ersten Infusion mit Liso-Cel bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst innerhalb der ersten 60 Monate nach Infusion mit Liso-Cel auftrat, ○ OS: die Zeit von der ersten Infusion mit Liso-Cel bis zum Todeszeitpunkt jeglicher Ursache innerhalb von 60 Monaten nach Infusion mit Liso-Cel. ● Verwendung der Kaplan-Meier Methode zur Schätzung der DOR und DOR mit CR als BOR. Kaplan-Meier Schätzungen der DOR nach 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 Monaten nach initialem Ansprechen wurden zur Verfügung gestellt. Zur Analyse der DOR wurden die Zensierungsregeln der EMA genutzt, außer wenn es in Sensitivitätsanalysen anders spezifiziert wurde. ● Die Kaplan-Meier Methode wurde genutzt, um die Rate des PFS zu den Monaten 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 sowie das mediane PFS mit dem zugehörigen 95 %-KI zu schätzen. Zur Analyse des PFS wurden die Zensierungsregeln der EMA verwendet, außer wenn es in Sensitivitätsanalysen anders spezifiziert wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • OS war definiert als die Zeit von der Infusion mit Liso-Cel bis zum Todeszeitpunkt jeglicher Ursache innerhalb von 60 Monaten nach Infusion mit Liso-Cel. Die Analyse des OS sollte alle verfügbaren Informationen des OS aus den beiden Studien TRANSCEND FL und GC-LTFU-001 beinhalten. Für die Auswertung des OS wurden Daten von noch lebenden Patient:innen zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem der Patient/die Patientin bekanntermaßen noch am Leben war. • Die Kaplan-Meier Methode wurde genutzt, um die Überlebensrate zu den Monaten 6, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 sowie das mediane OS mit dem zugehörigen 95 %-KI zu schätzen. <p>Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapherese-Analyse-Set (ITT): Umfasst alle Patient:innen, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben, alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllen und sich einer Leukapherese unterzogen haben. Im Falle von Protokollabweichungen, bei denen eine Leukapherese durchgeführt wurde, jedoch nicht alle Ein-/Ausschlusskriterien erfüllt wurden, erfolgte der Einschluss dennoch. • Liso-Cel behandelte Population: Umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis eines Liso-Cel-konformen Zellprodukts erhalten haben. • Liso-Cel behandelte Efficacy Population: Umfasst alle Patient:innen der behandelten Population, bei denen vor der Gabe von Liso-Cel auf der Grundlage der IRC-Beurteilung eine PET-positive Erkrankung vorlag. • PRO-Analyse-Set: Umfasst alle Patient:innen der behandelten Population, bei denen die PRO-Fragebögen zu Baseline und zu mindestens einem Zeitpunkt danach vollständig erhoben wurden. <p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf der Basis der Liso-Cel behandelten Population durchgeführt. Als Sensitivitätsanalysen erfolgte für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte eine Auswertung basierend auf dem Leukapherese-Analyse-Set (ITT). Die Verträglichkeitsanalysen wurden auf Basis der Liso-Cel behandelten Population durchgeführt. Für die Analysen der PRO Endpunkte wurde das PRO-Analyse-Set herangezogen.</p> <p>Interimsanalyse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Toxizität wurde vom Studienteam fortlaufend bewertet und bei regelmäßig stattfindenden

		<p>Sicherheitsbesprechungen der Prüffärzt:innen überprüft.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Futility-Analyse wurde geplant, wenn ca. 40 2L+ FL Patient:innen bzw. 20 MZL-Patient:innen für Kohorte 4, mit einer dreimonatigen Bewertung des Ansprechens vorlagen oder ein Fortschreiten der Erkrankung vor diesem Zeitpunkt bestätigt wurde. • Eine Interimsanalyse für r/r FL zur Wirksamkeit, Sicherheit und HRQoL wurde zu Datenschnitt 27.01.2023 durchgeführt. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war die Rekrutierung in die MZL-Kohorte noch nicht abgeschlossen. • Ein Addendum zur Interimsanalyse mit einer Aktualisierung der Ergebnisse für r/r FL zur Wirksamkeit, Sicherheit und HRQoL erfolgte zum Datenschnitt 10.01.2024. <p>Subgruppenanalysen:</p> <p><u>Wirksamkeits-Subgruppenanalyse</u></p> <p>Basierend auf dem Ausgangsstatus des Patienten/der Patientin wurde eine Wirksamkeits-Subgruppenanalysen für die folgenden Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 bis < 75 vs. ≥ 75 Jahre), • Geschlecht (männlich vs. weiblich), • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch oder lateinamerikanisch), • Abstammung (weiß vs. nicht-weiß, asiatisch vs. nicht-asiatisch), • Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (ja vs. nein), • Konkomitant Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (ja vs. nein). <p>Für die primären und sekundären Wirksamkeitseindpunkte ORR, CRR, DOR, PFS und OS wurden nach Kohorte Subgruppenanalysen und Forest-Plots durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn jede Subgruppe mindestens 5 Patient:innen umfasste. Eine Gruppierung der Klassen wurde in Betracht gezogen, wenn in einigen Subgruppen zu wenige Patient:innen vorhanden waren.</p> <p><u>Sicherheits-Subgruppenanalyse</u></p> <p>In der behandelten Population wurden Subgruppenanalysen für die Sicherheit für folgende Merkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 vs. ≥ 65 zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel), • Geschlecht (männlich vs. weiblich), • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch vs. nicht hispanisch oder lateinamerikanisch),
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Abstammung (weiß vs. nicht-weiß, asiatisch vs. nicht-asiatisch). <p>Subgruppenanalysen für wichtige Sicherheitszusammenfassungen wurden nur dann durchgeführt, wenn in jeder Subgruppe mindestens 5 Patient:innen vorhanden waren. Eine Gruppierung der Subgruppen wurde in Betracht gezogen, wenn es in einigen Subgruppen zu wenige Patient:innen gab.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Patient:innenfluss zum Datenschnitt vom 10.01.2024 (3L+ FL Kohorten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gescreent gesamt (alle Kohorten): 154 • Erfolgreiches Screening (alle Kohorten): 139 • Kohorte 1 (4L + r/r FL): <ul style="list-style-type: none"> ○ Leukapherese Set (ITT): 65 ○ Liso-Cel behandelte Population: 59 ○ Liso-Cel behandelte Efficacy Population: 55 • Kohorte 2 (3L r/r FL): <ul style="list-style-type: none"> ○ Leukapherese Set (ITT): 49 ○ Liso-Cel behandelte Population: 48 ○ Liso-Cel behandelte Efficacy Population: 48 • Kohorte 1 und Kohorte 2 kombiniert (3L+ r/r FL): <ul style="list-style-type: none"> ○ Leukapherese Set (ITT): 114 ○ Liso-Cel behandelte Population: 107 ○ Liso-Cel behandelte Efficacy Population: 103 <p>Das Flow-Chart ist in Abbildung 24 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.</p>
13	Aufnahme/Rekrutierung	<ul style="list-style-type: none"> • Beginn der Studie: Der erste Patient/die erste Patientin hatte die erste Visite am 14.07.2020. • 1. Datenschnitt: 27.01.2023 • 2. Datenschnitt: 10.01.2024 <p>Die Studie läuft noch: Voraussichtlicher Studienabschluss ist 30. September 2031.</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die Baseline-Charakteristika spiegeln eine stark vorbehandelte und refraktäre Patientenpopulation mit einer hohen Krankheitslast und Hochrisikomerkmale wider. Alle Baseline Patientencharakteristika können Modul 4 C entnommen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
16	Anzahl der ausgewerteten Patient:innen	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt wurden 154 FL-Patient:innen gescreent, von denen 139 (90,3 %) eine Leukapherese erhielten (alle Kohorten). • 114 Patient:innen mit Leukapherese waren dabei den 3L+ FL Kohorten (Kohorten 1 und 2) zugeordnet. • Von diesen erhielten insgesamt 107 Patient:innen eine Infusion mit Liso-Cel (59 in der 4L+ FL-Kohorte, 48 in der 3L FL-Kohorte).
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Für die Darstellung der Ergebnisse und Schätzmethoden siehe Abschnitt 4.3.2.3.
18	Zusätzliche Analysen	Nicht zutreffend.
19	Unerwünschte Wirkungen	Eine ausführliche Darstellung der Unerwünschten Ereignisse erfolgte in Modul 4 C (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.4)
Diskussion		
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	<p>Diese Studie erfüllt ihren primären Endpunkt und zeigt in der Gesamtschau der klinischen Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse ein vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Verhältnis der Liso-Cel-Behandlung in einer Population von Patient:innen mit vorbehandeltem FL mit Hochrisikomerkmale und hohem ungedeckten Bedarf.</p> <p>Für FL-Patient:innen mit zwei oder mehr vorausgegangenen Therapielinien (3L+) wurden dabei insbesondere folgende Ergebnisse erzielt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hohe ORR von 97,1 % und CRR von 94,2 % im Liso-Cel-behandelten Efficacy Analysis Set, • anhaltendes klinisches Ansprechen mit einer medianen DOR, die bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,13 (95 %-KI: [22,93; 23,26]) Monaten nicht erreicht wurde, • eine geringe Inzidenz von Grad ≥ 3 oder höher des Zytokin-Freisetzungssyndroms (0,9 %) und neurologischen Toxizitäten (2,8 %), • klinisch bedeutsame Verbesserungen der körperlichen und kognitiven Funktionen und Verringerung der Schmerzen.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	<p>Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 waren in der Studie TRANSCEND FL 97 Patientenfragebögen zu Baseline auswertbar (95,1 % der zum Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patient:innen). Die Rücklaufquoten verblieben bis Tag 545 (PRO-Analysepopulation) bzw. bis Tag 730 (Erwarteter Rücklauf) ausreichend hoch über der $\geq 70\%$-Schwelle.</p> <p>Die Studie TRANSCEND FL wurde in 57 Studienzentren in 10 verschiedenen Ländern</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Schweden, Spanien, UK und USA) durchgeführt. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus deutschen Studienzentren sowie aus zahlreichen weiteren Industrieländern vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem deutschen vergleichbar ist. Zudem liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Liso-Cel wurde unter Aufsicht des Personals vor Ort i.v. verabreicht, so dass Messungen zur Compliance für diese Studie nicht anwendbar sind.</p>
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.
<p>a: nach TREND 2004 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. Abkürzungen: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgenommen.</p>		

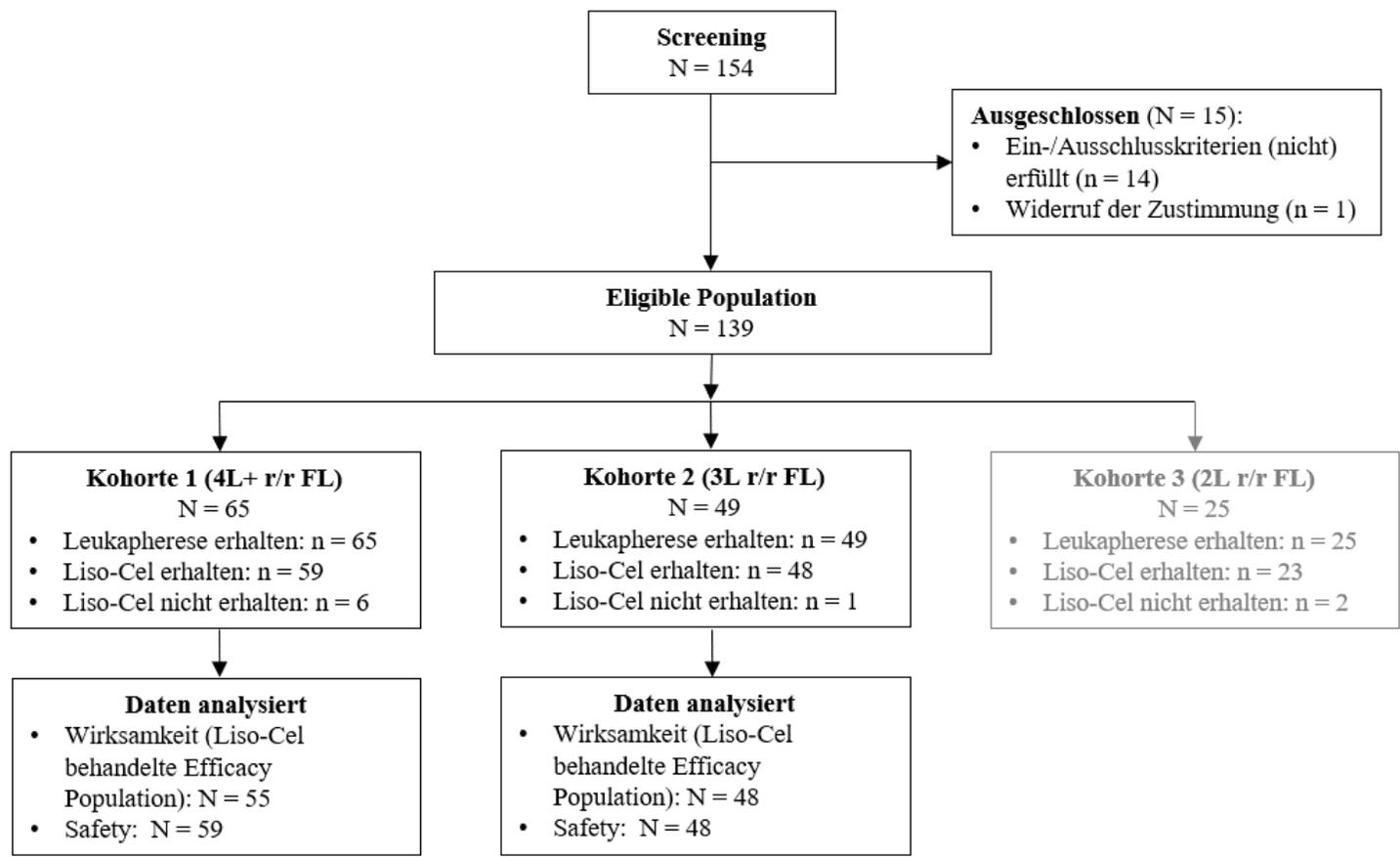


Abbildung 24: Flow Chart der Studie TRANSCEND FL (Datenschnitt 10.01.2024)

Tabelle 4-90 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA082-092

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Indirect treatment comparison for lisocabtagene maraleucel in the treatment of third line or later (3L+) relapsed/refractory (r/r) follicular lymphoma (FL).</p> <p>Ziel der nicht-interventionellen Studie CA082-092 war es die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der klinischen Studie TRANSCEND FL im Vergleich zu Mosunetuzumab aus der klinischen Studie GO29781, zu Axicabtagen-Ciloleucel aus der klinischen Studie ZUMA-5 und zu Tisagenlecleucel aus der klinischen Studie ELARA zu bewerten.</p> <p>Der Studienzeitraum umfasst den 28.04.2023 bis 02.05.2024.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Das FL zählt zu den indolenten B-Zell-Lymphomen und ist der am häufigsten diagnostizierte Typ der indolenten NHL, mit etwa 35 % aller NHL und 70 % aller indolenten Lymphome in den USA und Westeuropa. Während sich die Prognose des FL in den vergangenen 2 Jahrzehnten durch Therapieoptionen wie etwa Rituximab substanziell verbessert hat, bleibt das FL weiterhin unheilbar. Die Erstlinientherapie umfasst die Gabe eines monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers mit oder ohne Chemotherapie. Die Therapieoptionen in der Zweitlinie sind ähnlich wie in der Erstlinie. Für hochselektierte rezidierte oder refraktäre Patient:innen kann die Behandlung auch eine HSZT einschließen. Ein Therapiestandard in der Drittlinie, Viertlinie und späteren Linien ist noch nicht definiert. Darüber hinaus führt das Fortschreiten der Krankheit zu kürzeren Abständen zwischen jeder Behandlung und dem Therapieversagen, was einen hohen ungedeckten Bedarf bei Patient:innen ab der dritten Therapielinie widerspiegelt. Die Therapielandschaft für diese Patient:innen hat sich in den letzten Jahren verändert, da mehr Therapieoptionen verfügbar wurden. Zwei anti-CD19-CAR-T-Zelltherapien Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®]) und Tisagenlecleucel (Kymriah[®]) wurden von der US-amerikanischen FDA und der EMA basierend auf den Ergebnissen der Studien ZUMA-5 bzw. ELARA zugelassen. Zusätzlich wurde der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab (Lunsumio[®]) basierend auf den Ergebnissen der Studie GO29781 zugelassen.</p> <p>Wie Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel ist auch Liso-Cel (Breyanzi[®]) ein gegen das CD19-Antigen gerichtetes CAR-T-Zell-Produkt, das für die Behandlung von Patient:innen mit B-Zell-Erkrankungen entwickelt wurde. Liso-Cel ist bereits zur Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL, primär mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom und FL Grad 3B bei erwachsenen Patient:innen nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen. Die Indikationserweiterung von Liso-Cel für das r/r FL (Patienten mit rezidiertem oder refraktärem follikulärem Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie) basiert auf den Ergebnissen der einarmigen Studie TRANSCEND FL. Supportiv wurden an die EMA auch Daten der nicht-interventionellen Studie CA082-092 eingereicht (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).</p> <p>Bisher wurden keine direkten Vergleiche zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel sowie Mosunetuzumab durchgeführt. Die Studie CA082-092 wurde mit dem Ziel initiiert die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Mosunetuzumab in Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL ab der dritten Therapielinie mittels ITC Methoden zu vergleichen.
3	Zielsetzungen	<p>Primäres Ziel: Die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab, Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel in Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL ab der dritten Therapielinie unter Anwendung von MAIC.</p> <p>Sekundäres Ziel: Nicht zutreffend.</p>
Methoden		
4	Studiendesign	<p>Es wurden ITC von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel und Mosunetuzumab mittels unanchored MAIC nach den Richtlinien des National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit Technical Support Document 18 durchgeführt.</p> <p>MAIC ist eine oft genutzte Methode zur Adjustierung der Population, um den relativen Effekt von Interventionen, die nicht direkt innerhalb einer klinischen Studie verglichen wurden, zu bestimmen. Diese Methodik nutzt patientenindividuelle Daten für die Intervention von Interesse (z.B. die Studie TRANSCEND FL für Liso-Cel) und publizierte, aggregierte Daten für den Komparator (veröffentlichte Daten der Studie ZUMA-5 für Axicabtagen-Ciloleucel, der Studie ELARA für Tisagenlecleucel und der Studie GO29781 für Mosunetuzumab). Durch die Nutzung von patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND FL für Liso-Cel können diese an die Einschlusskriterien angepasst und studienübergreifende Ungleichgewichte der Patientencharakteristika korrigiert werden. Dies stellt eine robuste Alternative zu naiven indirekten Vergleichen oder zu Netzwerk-Metaanalysen (bei Vorliegen einer Heterogenität zwischen den Studien) dar. MAIC wurden bisher weltweit von Agenturen zum Health Technology Assessment, unter anderem der Canadian Agency for Drug and Technologies Health und dem National Institute for Health and Care Excellence, zur Therapiebewertung in Indikationen mit multiplen Komparatoren angewandt.</p> <p>Es wurde eine unanchored Analyse gewählt, da es sich sowohl bei der Studie TRANSCEND FL als auch bei den Vergleichsstudien GO29781, ZUMA-5 und ELARA um einarmige Studien handelt und somit keine Brückenkomparatoren vorlagen, um die Behandlungseffekte zu berechnen und einer Imbalance bei den prognostischen Faktoren vorzubeugen. Um dennoch sowohl prognostische Faktoren als auch Effektmодifikatoren zu identifizieren und danach zu adjustieren, wurden entsprechende Maßnahmen unternommen.</p> <p>MAIC beinhalten die Bestimmung von Propensity Scores zur Gewichtung der patientenindividuellen Daten, um die durchschnittlichen Patientencharakteristika der Vergleichsstudie (GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) bestmöglich anzugleichen. Mittels dieser ITC Methode wurden die relativen Behandlungseffekte von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel sowie Mosunetuzumab berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation				
5	Rahmen	Die Vergleichsstudien GO29781, ZUMA-5 und ELARA wurden durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert und ausgewählt. Die aggregierten Daten wurden aus den relevanten Publikationen dieser Studien extrahiert und in dem MAIC verwendet.				
		Für die zugrundeliegenden Studien wurden für die Hauptanalysen jeweils die folgenden Datenschnitte und Populationen verwendet:				
		Studie (Behandlungs- arm)	Daten- schnitt	Mediane Follow-up Zeit in Monaten (Interquar- tilsabstand)	Population	
		Wirksamkeitsendpunkte				
		TRANSCEND FL (Liso-Cel)	27.01.2023	19,25 (15,08; 21,52)	ITT-Population	
					Liso-Cel behandelte Efficacy Population ohne Patient:innen mit Bridging- Therapie	
		GO29781 (Mosunetuzumab)	27.08.2021	18,3 (13,8; 23,3)	Enrolled Set	
		ZUMA-5 (Axicabtagen- Ciloleucel)	14.09.2020	24,4 (21,2; 29,0)	Updated Analyseset	
		ELARA (Tisagenlecleucel)	29.03.2021	16,85 (13,8; 20,21)	Efficacy Analyseset	
		Verträglichkeitsendpunkte				
		TRANSCEND FL (Liso-Cel)	27.01.2023	19,25 (15,08; 21,52)	Liso-Cel behandelte Population	
					Liso-Cel behandelte Population ohne Patient:innen mit Bridging- Therapie	
		GO29781 (Mosunetuzumab)	27.08.2021	18,3 (13,8; 23,3)	Mosunetuzumab behandelte Population	
ZUMA-5 (Axicabtagen- Ciloleucel)	14.09.2020	17,5 (14,1; 22,6)	Axicabtagen- Ciloleucel behandelte Population			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		ELARA (Tisagenlecleucel)	29.03.2021	16,59 (13,8; 20,21)	Full Efficacy Analyseset bzw. Safety Set
6	Studienteilnehmer	<p>Die Zielpopulation umfasst erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem FL (Grad 1-3A) ab der dritten Therapielinie die mit Liso-Cel, Axicabtagen-Ciloleucel, Tisagenlecleucel oder Mosunetuzumab, entsprechend der jeweiligen Zulassungsstudie, behandelt wurden. Gemäß dem Matching des MAIC konnten Patient:innen, die die Einschlusskriterien der Studie TRANSCEND FL erfüllten, ausgeschlossen werden, um die Einschlusskriterien der jeweiligen Vergleichsstudie (GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) zu erfüllen. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien aus der Studie TRANSCEND FL bildeten die Vergleichsbasis vor dem Matching.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung 2) Histologisch bestätigtes FL (Grad 1, 2 oder 3A) innerhalb 6 Monate des Screenings, gemäß der Beurteilung durch die lokale Pathologie 3) Rezidierte oder refraktäre Patient:innen beurteilt durch den Prüfarzt/die Prüfarztin 4) Es musste folgende messbare Erkrankung vorliegen <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Patient:innen (Kohorte 1, 2 und 3) mussten eine PET-positive Erkrankung mit mindestens einer PET-positiven Läsion und mindestens einer messbaren nodalen oder extranodalen Läsion gemäß Lugano Kriterien aufweisen. 5) Patient:innen mussten folgende Vortherapien erhalten haben, abhängig von der Kohortenzuteilung : <ul style="list-style-type: none"> ○ Kohorte 1 (4L+ r/r FL): hat mindestens drei vorausgegangene systemische Therapielinien erhalten. Mindestens eine der Therapielinien musste eine Kombination aus einem anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien sein. Eine vorausgegangene Stammzelltransplantation als Therapielinie war zulässig. Doppelt-refraktäre Patient:innen wurden in die Kohorte eingeschlossen. ○ Kohorte 2 (3L r/r FL): hat 2 vorausgegangene systemische Therapielinien erhalten. Mindestens eine der Therapielinien musste eine Kombination aus einem anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien sein. Eine vorausgegangene Stammzelltransplantation als Therapielinie war zulässig. 6) Kohorte 3 (2L r/r FL): Die Patient:innen mussten mindestens eines der modifizierten GELF-Kriterien erfüllen. 7) Patient:innen mit einer vorausgegangenen anti-CD19-Therapie mussten ein, durch eine Biopsie bestätigtes, CD19-positives Lymphom seit Abschluss der vorherigen CD-19-gerichteten Therapie aufweisen. 8) Patient:innen haben einen ECOG PS Score von 0 oder 1. 9) Patient:innen mussten eine ausreichende Organfunktion und einen adäquaten vaskulären Zugang für die Leukapherese aufweisen. 			

		<p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nachweis oder Vorgeschichte eines kombinierten DLBCL und FL, oder eines transformierten FL. Patient:innen mit duodenalem Typ des FL, subklassifiziert nach der WHO 2) Jeglicher schwerwiegende medizinische Zustand, Laboranomalie oder psychiatrische Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin die Teilnahme an der Studie verhindern würde 3) Jeglicher Zustand, einschließlich des Vorhandenseins von Laboranomalien, der die Patient:innen nach Einschätzung des Prüfarztes/der Prüfarztin einem inakzeptablen Risiko bei Studienteilnahme aussetzen würde 4) Jeglicher Zustand, der die Dateninterpretation der Studie auf Grundlage des Urteils des Prüfarztes/der Prüfarztin verzerren würde 5) Beteiligung des ZNS nach Malignität (Patient:innen mit sekundärer ZNS-Beteiligung sind in der Studie zugelassen) 6) Vorgeschichte einer anderen, primären Malignität, die seit mindestens zwei Jahren nicht in Remission war 7) Vorausgegangene Behandlung mit Alemtuzumab innerhalb von sechs Monaten vor der Leukapherese oder Behandlung mit Fludarabin oder Cladribin innerhalb von drei Monaten vor der Leukapherese 8) Vorausgegangene CAR-T-Zelltherapie oder eine andere genetisch modifizierte Zelltherapie 9) Vorgeschichte oder aktive Infektion mit dem humanen Immundefizienz Virus 10) Aktive Hepatitis B oder aktive Hepatitis C. Patient:innen mit einem negativen Testergebnis in der Polymerasekettenreaktion für die Viruslast von Hepatitis B oder C waren zugelassen. Patient:innen, die positiv auf das Hepatitis B Oberflächenantigen und/oder auf den anti-Hepatitis-B-Core Antikörper mit einer negativen Viruslast getestet wurden, sollten für eine prophylaktische antivirale Therapie in Betracht gezogen werden 11) Unkontrollierte, systemische fungale, bakterielle oder virale Infektion (einschließlich Tuberkulose) trotz angemessener Antibiotika- oder anderer Behandlung 12) Aktive Autoimmunerkrankung, die eine immunsuppressive Therapie erfordert <p>Relevante und verfügbare Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichsstudien GO29781, ZUMA-5 und ELARA die für das Matching herangezogen wurden:</p> <p>Studie GO29781</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • ECOG PS Score \leq 1 • Histologisch bestätigtes FL (Grad 1-3A) • Patient:innen mussten ein Rezidiv erlitten haben oder auf mindestens zwei systemische Therapielinien (einschließlich einem anti-CD20-Antikörper und einem Alkylanz) nicht angesprochen haben • Mindestens eine bidimensional messbare Läsion (\geq 1,5 cm in der größten Dimension für nodale Läsionen oder \geq 1,0 cm in der größten Dimension für extranodale Läsionen nach CT-Scan oder Magnetresonanztomographie) • \geq 2 vorausgegangene Therapielinien
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Behandlung mit einem anti-CD20 gerichteten Therapie und einem Alkylanz • Autologe Stammzelltransplantation vor mehr als 100 Tagen vor der ersten Gabe von Mosunetuzumab war erlaubt • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 45\%$ • Alanin-Aminotransferase $\leq 3 \times \text{ULN}$ • Totales Bilirubin $\leq 1,5\text{-fach ULN}$; Einschluss von Patient:innen mit einer dokumentierten Vorgeschichte des Gilbert-Syndroms und Patient:innen bei denen ein erhöhtes totales Bilirubin von einem erhöhtem indirekten Bilirubin begleitet wurde • Serumkreatinin $\leq \text{ULN}$ • Kreatinin-Clearance $\geq 60 \text{ mL/min}$ <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit einer signifikant aktiven, pulmonalen Erkrankung (zum Beispiel Bronchospasmen und/oder obstruktive pulmonale Erkrankung) wurden ausgeschlossen • Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation war nicht zulässig, sowie autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 100 Tagen vor der ersten Gabe von Mosunetuzumab • Vorgeschichte einer anderen Malignität, welche die Einhaltung des Studienprotokolls oder die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt hätte • Aktuelles oder früheres ZNS-Lymphom oder eine andere Erkrankung des ZNS • Signifikante kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankung, eine Hepatitis B oder C oder Infektion durch das humane Immundefizienz-Virus; signifikante kardiovaskuläre Erkrankung wie eine Herzerkrankung der Klasse III oder IV gemäß New York Heart Association Klassifikation, Myokardinfarkt innerhalb der letzten sechs Monate, instabile Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina pectoris <p>Studie ZUMA-5</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • ECOG PS Score ≤ 1 • Histologisch bestätigte Diagnose eines indolenten B-Zell NHL mit histologischem Subtyp des FL Grad 1, 2 oder 3A, basierend auf der WHO-Klassifikation von 2016 • Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach zwei oder mehr vorausgegangenen Therapielinien. Eine stabile Erkrankung (ohne Rezidiv) > 1 Jahr seit Abschluss der letzten Therapie war nicht zugelassen • Mindestens eine messbare Läsion nach Lugano-Kriterien für maligne Lymphome. Vorher bestrahlte Läsionen galten nur dann als messbar, wenn die Progression nach Abschluss der Strahlentherapie dokumentiert wurde • ≥ 2 vorausgegangenen Therapielinien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorausgegangene Therapie muss einen anti-CD20-Antikörper in Kombination mit Alkylanzien; eine anti-CD20-Antikörper Behandlung als Monotherapie zählte nicht als Therapielinie • linksventrikuläre Ejektionsfraktion ≥ 50 %; keine Evidenz eines mittels ECHO-bestimmten Perikardergusses, und keine klinisch signifikanten Herzrhythmusstörungen • Serum Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5$ x ULN • Totales Bilirubin $\leq 1,5$ mg/dL, außer in Patient:innen mit Gilbert-Syndrom • Sauerstoffsättigung von > 92 % bei Raumluft • Kreatinin-Clearance ≥ 60 mL/min • Kein klinisch signifikanter, pleuraler Erguss <p><u>Wichtige Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologie <ul style="list-style-type: none"> ○ transformiertes FL ○ kleines lymphozytisches Lymphom ○ früherer FL Grad 3B ○ Lymphoplasmazytisches Lymphom • Autologe Stammzelltransplantation innerhalb von sechs Wochen vor geplanter Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel; Vorgeschichte einer allogene Stammzelltransplantation • Vorgeschichte einer anderen Malignität als eines nicht-melanotischen Hautkrebs oder Karzinom in-situ (z.B. Zervix, Blase, Brust), sofern nicht krankheitsfrei und ohne Anti-Krebstherapie seit mind. 3 Jahren • Ausgeschlossene bekannte Vorgeschichte oder Verdacht auf ZNS-Beteiligung des Lymphoms • Vorgeschichte von Myokardinfarkt, kardialer Angioplastie oder Stent-Implantation, instabiler Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz der Klasse II oder schwerer gemäß New York Heart Association Klassifikation oder einer anderen klinisch signifikanten Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn (Patient:innen mit einer Lymphom-bedingten Herzbeteiligung^b) <p>Studie ELARA</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter ≥ 18 Jahre • ECOG PS Score ≤ 1 • Histologisch bestätigtes FL (Grad 1, 2 oder 3A) durch Zentral-Pathologie vor Infusion • FL mit einem der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär auf die zweite oder spätere systemische Therapielinie (inklusive anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien) oder rezidiert innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss einer zweiten oder späteren systemischen Therapielinie ○ Rezidiert während einer anti-CD20-Antikörper Erhaltungstherapie oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss dieser ○ Rezidiert nach autologer Stammzelltransplantation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Radiologisch messbare Erkrankung zum Screening definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine nodale Läsion > 20 mm in der langen Achse unabhängig von der Länge der kurzen Achse und/oder ○ Extranodale Läsionen (außerhalb des Lymphknotens oder nodaler Masse, inklusive Leber und Milz) > 10 mm in der langen und kurzen Achse • Erwachsene Patient:innen mit rezidiertem oder refraktärem FL nach zwei oder mehr Therapielinien oder mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation • Vorausgegangene Behandlung mit anderen FL-gezielten Medikationen war zulässig, wenn Patient:innen von allen behandlungsbedingten Nebenwirkungen genesen waren • Vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation war zulässig • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\geq 45\%$ • Alanin-Aminotransferase $\leq 5 \times \text{ULN}$ • Totales Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$; Patient:innen mit Gilbert-Syndrom konnten eingeschlossen werden, bei totalem Bilirubin $\leq 3,0 \times \text{ULN}$ und direktes Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ • Sauerstoffsättigung von $> 90\%$ bei Raumluft • Serumkreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder glomeruläre Filtrationsrate $\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ • Dyspnoe $\leq \text{Grad 1}$ <p><u>Wichtige Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologie <ul style="list-style-type: none"> ○ FL Grad 3B ○ Evidenz einer histologischen Transformation • Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation • Patient:innen mit vorheriger oder gleichzeitiger Malignität wurden bis auf folgende Ausnahmen ausgeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Adäquat behandeltes Basalzell- oder Schwammzellkarzinom (adäquate Wundheilung war notwendig vor Studieneinschluss) ○ Zervikal- oder Brustkarzinom, das kurativ behandelt wurde und wo es für ≥ 3 Jahren vor Studienbeginn keine Anzeichen eines Rezidivs gab ○ Primäre Malignität, die vollständig reseziert und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses seit ≥ 3 Jahren in vollständiger Remission war • Aktive ZNS-Beteiligung durch Malignität • Linksventrikuläre Ejektionsfraktion $< 45\%$ oder Klasse III oder IV nach New York Heart Association Klassifikation; Herz- oder Herzrepolarisationsanomalien, einschließlich Vorgeschichte von Myokardinfarkt, Angina pectoris oder Koronararterien-Bypass-Operation innerhalb der letzten sechs Monate vor der Infusion; klinisch signifikante Herzrhythmusstörungen
7	Variablen	Die Variablen wurden definiert nach einer ersten Bewertung der Durchführbarkeit der ITC hinsichtlich der Endpunkte sowie der Baseline Charakteristika (unabhängige Variablen), die für eine Adjustierung bei den MAIC in Betracht kamen.

		<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Basierend auf der Datenverfügbarkeit und dem Input von klinischen Expert:innen wurden folgende Wirksamkeitsendpunkte, die in der Studie TRANCEND FL definiert sind, zwischen Liso-Cel und dem Komparator verglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR: definiert als Prozentsatz der Patient:innen mit vollständigem oder partiellen Ansprechen seit der Behandlung mit Liso-Cel bis 24 Monate danach. Die Bestimmung des FL wurde mittels PET-CT nach Lugano-Kriterien durchgeführt. • CRR: definiert als Prozentsatz der Patient:innen mit vollständigem Ansprechen seit der Behandlung mit Liso-Cel bis 24 Monate danach. Die Bestimmung des FL wurde anhand von PET-CT mithilfe der Lugano Klassifikation durchgeführt. • PFS: definiert als die Zeit seit der ersten Infusion mit Liso-Cel bis zum Zeitpunkt der Krankheitsprogression oder dem Todeszeitpunkt durch jeglichen Grund (Ereignis) oder dem Ende des Follow-up Zeitraums (Zensierung). • OS: definiert als Zeit seit der ersten Infusion mit Liso-Cel bis zum Todeszeitpunkt (Ereignis) oder dem Ende des Follow-up Zeitraums (Zensierung). <p>Folgende Ergebnisse der Verträglichkeit wurden für jeglichen Schweregrad oder Schweregrad ≥ 3 verglichen, gemäß der Raten in der Studie TRANCEND FL und der Komparatorstudien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jegliche UE während der Behandlung • Jegliche schwerwiegende UE • UESI, inklusive: <ul style="list-style-type: none"> ○ infusionsbedingte Reaktionen ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom ○ neurologische Toxizität gemäß des Prüfarztes/der Prüfarztin ○ Makrophagenaktivierungssyndrom ○ Tumorlysesyndrom ○ Infektionen ○ länger anhaltende Zytopenie ○ sekundäres Malignom ○ Autoimmunerkrankungen ○ Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom <p>Unabhängige Variablen von Interesse:</p> <p>Die unabhängigen Variablen sind Behandlungen, die die Patient:innen erhielten, entweder Liso-Cel oder eine der Vergleichstherapien.</p> <p>Weitere Kovariaten/Kontrollvariablen:</p> <p>Folgende Baseline Charakteristika waren für den Vergleich von Liso-Cel gegenüber den jeweiligen Studien der Vergleichstherapien verfügbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografie <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter ○ Geschlecht ○ Abstammung
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Region • Krankheitscharakteristika <ul style="list-style-type: none"> ○ Histologie ○ ECOG PS ○ FLIPI Score ○ Hohe Tumorlast ○ mGELF Kriterien zum Zeitpunkt des letzten Rezidivs ○ Summe der Produktdiameter ○ Anzahl an nodalen Seiten ○ Größe der nodalen Masse • Vorausgegangene Therapien <ul style="list-style-type: none"> ○ Bridging-Therapie ○ Rezidivierter oder refraktärer Status auf letzte Therapie ○ Vorausgegangene Therapielinien ○ Vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation ○ Vorausgegangene allogene Stammzelltransplantation ○ Vorausgegangene Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper und Alkylanzien ○ POD24 seit der ersten Therapie mit einem anti-CD20-Antikörper
8	Datenquellen / Messmethoden	<p>Bei der Studie CA082-092 handelt es sich um eine Sekundärdatenanalyse klinischer Studien aus den bestehenden Quellen TRANSCEND FL, GO29781, ZUMA-5 und ELARA. Die Methoden der Datenerhebung wurden in den ursprünglichen Studien detailliert beschrieben und es wurde keine zusätzliche Datenerhebung durchgeführt, um diese Analyse zu ermöglichen. Mittels MAIC-Methode wurden patientenindividuellen Daten von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND FL mit publizierten, aggregierten Daten von Mosunetuzumab aus der Studie GO29781, Axicabtagen-Ciloleucel aus der Studie ZUMA-5 und Tisagenlecleucel aus der Studie ELARA verglichen.</p> <p>Die Datenquelle des Studiendesigns und der Eignungskriterien der Studie TRANSCEND FL war der Studienbericht (Datenschnitt: 27.01.2023), während für die Baseline Charakteristika, die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsergebnisse patientenindividuelle Daten (Datenschnitt: 27.01.2023) genutzt wurden. Bei den Datenquellen der drei Vergleichsstudien GO29781, ZUMA-5 und ELARA handelte es sich um die Primärpublikationen der jeweiligen Studie: Für die Studie GO29781 stammten die Daten aus (Budde 2022) (Datenschnitt: 27.08.2021), die Daten der Studie ZUMA-5 aus (Jacobson 2022) (Datenschnitt: 14.09.2020) und die Daten der Studie ELARA aus (Fowler 2022) (Datenschnitt: 29.03.2021).</p>
9	Bias	<p>In der Studie CA082-092 wurden unanchored MAIC aufgrund des Fehlens eines gemeinsamen Brückenkomparators durchgeführt.</p> <p>Um Verzerrungen zu vermeiden und sich einer Strukturgleichheit zwischen den zu vergleichenden Kohorten anzunähern, wurden die folgenden Maßnahmen ergriffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Prüfung der Durchführbarkeit der ITC wurden alle eingeschlossenen Vergleichsstudien (GO29781, ELARA und ZUMA-5) gegenüber der Studie TRANSCEND FL auf eine ausreichende Ähnlichkeit hin überprüft. Dies diente zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																	
		<p>Sicherstellung, dass eine adäquate analytische Angleichung der Patientenpopulationen vorgenommen werden konnte, um mögliche Verzerrungen zu minimieren. Diese qualitative Überprüfung erfolgte in Bezug auf die folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Merkmale des Studiendesigns, einschließlich Phase, Zeitpunkte der Visiten und Nachbeobachtungszeit ○ Ein- und Ausschlusskriterien der Studien, einschließlich klinischer und diagnostischer Definitionen, und Protokolle zur Studienbehandlung (z. B. Bridging-Therapie) ○ Baseline-Charakteristika, einschließlich Verfügbarkeit, Definitionen und Bewertung der Imbalance ○ Endpunkte, einschließlich Verfügbarkeit und Definitionen <ul style="list-style-type: none"> • Das Matching basierte auf der Angleichung der Ein- und Ausschlusskriterien der zu vergleichenden Studien. Dies ist eine Voraussetzung für die Erfüllung der Positivitätsannahme der kausalen Inferenz. Alle Patient:innen müssen eine nicht-null Wahrscheinlichkeit aufweisen, aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien in jedweder Studie ein- oder ausgeschlossen zu werden. • Durch die Adjustierung wurden die Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL gewichtet, um eine der Vergleichsstudie (GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) ähnlichere Patientenpopulation zu erhalten. Hierzu wurden die vorab identifizierten, relevanten klinischen Faktoren, die am ehesten einen verzerrenden Einfluss auf den Behandlungseffekt ausüben konnten, priorisiert. 																																	
10	Studiengröße	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="544 1211 754 1290">Studie</th> <th data-bbox="754 1211 1134 1290">Analyseset</th> <th data-bbox="1134 1211 1323 1290">Stichproben- größe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3" data-bbox="544 1290 1323 1339">Wirksamkeitsendpunkte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1339 754 1576" rowspan="3">TRANSCEND FL</td> <td data-bbox="754 1339 1134 1391">ITT-Population</td> <td data-bbox="1134 1339 1323 1391">114</td> </tr> <tr> <td data-bbox="754 1391 1134 1469">Liso-Cel behandelte Efficacy Population</td> <td data-bbox="1134 1391 1323 1469">101</td> </tr> <tr> <td data-bbox="754 1469 1134 1576">Liso-Cel behandelte Efficacy Population ohne Patient:innen mit Bridging Therapie</td> <td data-bbox="1134 1469 1323 1576">61</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1576 754 1628">GO29781</td> <td data-bbox="754 1576 1134 1628">Enrolled Set</td> <td data-bbox="1134 1576 1323 1628">90</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1628 754 1680">ZUMA-5</td> <td data-bbox="754 1628 1134 1680">Updated Analyseset</td> <td data-bbox="1134 1628 1323 1680">86</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1680 754 1731">ELARA</td> <td data-bbox="754 1680 1134 1731">Efficacy Analyseset</td> <td data-bbox="1134 1680 1323 1731">94</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="544 1731 1323 1780">Verträglichkeitsendpunkte</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1780 754 1928" rowspan="2">TRANSCEND FL</td> <td data-bbox="754 1780 1134 1832">Liso-Cel behandelte Population</td> <td data-bbox="1134 1780 1323 1832">107</td> </tr> <tr> <td data-bbox="754 1832 1134 1928">Liso-Cel behandelte Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie</td> <td data-bbox="1134 1832 1323 1928">63</td> </tr> <tr> <td data-bbox="544 1928 754 2000">GO29781</td> <td data-bbox="754 1928 1134 2000">Mosunetuzumab behandelte Population</td> <td data-bbox="1134 1928 1323 2000">90</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Analyseset	Stichproben- größe	Wirksamkeitsendpunkte			TRANSCEND FL	ITT-Population	114	Liso-Cel behandelte Efficacy Population	101	Liso-Cel behandelte Efficacy Population ohne Patient:innen mit Bridging Therapie	61	GO29781	Enrolled Set	90	ZUMA-5	Updated Analyseset	86	ELARA	Efficacy Analyseset	94	Verträglichkeitsendpunkte			TRANSCEND FL	Liso-Cel behandelte Population	107	Liso-Cel behandelte Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie	63	GO29781	Mosunetuzumab behandelte Population	90
Studie	Analyseset	Stichproben- größe																																	
Wirksamkeitsendpunkte																																			
TRANSCEND FL	ITT-Population	114																																	
	Liso-Cel behandelte Efficacy Population	101																																	
	Liso-Cel behandelte Efficacy Population ohne Patient:innen mit Bridging Therapie	61																																	
GO29781	Enrolled Set	90																																	
ZUMA-5	Updated Analyseset	86																																	
ELARA	Efficacy Analyseset	94																																	
Verträglichkeitsendpunkte																																			
TRANSCEND FL	Liso-Cel behandelte Population	107																																	
	Liso-Cel behandelte Population ohne Patient:innen mit Bridging-Therapie	63																																	
GO29781	Mosunetuzumab behandelte Population	90																																	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		ZUMA-5	Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Population	124
		ELARA	Full Efficacy Analyseset bzw. Safety Set	97
11	Quantitative Variablen	ORR, CRR, PFS, DOR, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität, Infektionen, länger anhaltende Zytopenie, Gabe von Kortikosteroiden und Tocilizumab zum Zytokin-Freisetzungssyndrom-Management		
12	Statistische Methoden	<p><u>Identifizierung und Ranking der klinischen Faktoren für das Matching und die Adjustierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basierend auf Patientencharakteristika (z.B. demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) und Protokolldefinitionen (z.B. Einschlusskriterien, Erhalt einer Bridging-Therapie) aller Studien wurden relevante klinische Faktoren identifiziert. • Die Identifizierung der relevanten klinischen Faktoren beinhaltete: <ul style="list-style-type: none"> ○ Einen gezielten Review von adjustierten klinischen Faktoren in kürzlich publizierten MAIC zu FL ab der dritten Therapielinie, ○ einen Review der in der Studie TRANSCEND FL sowie zu den Vergleichsstudien (GO29781, ZUMA-5 und ELARA) berichteten klinischen Faktoren ○ sowie die Berücksichtigung des Inputs externer, klinischer Expert:innen. • Ein Panel aus 6 klinischen Expert:innen überprüfte die identifizierten klinischen Faktoren und ordnete diese nach ihrer Relevanz (Ranking) unabhängig von der Datenverfügbarkeit. Insgesamt konnten 40 potenziell relevante klinische Faktoren und Effektmodifikatoren identifiziert werden. <p><u>Matching der Kriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jeden Vergleich wurden Patient:innen aus den patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND FL entfernt, wenn sie die Eignungskriterien und das Behandlungsprotokoll der Vergleichsstudie (GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) nicht erfüllten. <p><u>Adjustierung der Patient:innen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für jeden Vergleich wurden nach dem Matching die verbleibenden Patient:innen aus der Studie TRANSCEND FL mittels Method-of-Moments Propensity Score Algorithmus gewichtet, sodass die Mittelwerte bzw. Anteile und Standardabweichungen der identifizierten klinischen Faktoren fast genau denen der jeweiligen Vergleichsstudie (GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) entsprachen. <p><u>Schätzung des indirekten Behandlungseffekts</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schätzungen des Behandlungseffekts von Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel wurden aus der Differenz von (a) dem geschätzten Ergebnis von Interesse basierend auf den patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND FL für Liso-Cel (adjustiert nach den Patient:innen der Vergleichsstudien GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) und (b) dem geschätzten Ergebnis basierend auf 		

		<p>publizierten, aggregierten Daten für Mosunetuzumab, Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel berechnet.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für binäre Endpunkte wurde der Behandlungseffekt mittels eines logistischen Regressionsmodells berechnet. Der ITC anhand der log-Odds-Ratio wurde als Differenz zwischen dieser Schätzung und den log-Odds der Ergebnisse für jede Behandlung mit dem Komparator berechnet, wie aus der SLD der Vergleichsstudien geschätzt. Die Varianz des log-Odds-Ratio zwischen Liso-Cel und dem jeweiligen Komparator wurde als Summe aus den Varianzen der log-Odds-Ratios für Liso-Cel und Mosunetuzumab geschätzt. Vorläufige Analysen, die jeweils die Ansprechraten zwischen Liso-Cel und Tisagenlecleucel bzw. Axicabtagen-Ciloleucel vergleichen, ergaben für einige Vergleiche eine sehr hohe Varianz des log-Odds-Ratio, was hauptsächlich auf hohe Ereignisraten zurückzuführen ist. Da die große Varianz die Interpretierbarkeit der Ergebnisse einschränkte, wurden diese Ergebnisse stattdessen mithilfe eines log-binomialen Modells als Rate Ratios modelliert. • In den Ereigniszeitanalysen wurden die gewichteten patientenindividuelle Daten aus der Studie TRANSCEND FL mit Pseudo-patientenindividuellen Daten (die Gewichtung für die Pseudo-Beobachtungen wurden als 1 definiert) die Patient:innen aus den Vergleichsstudien GO29781, ZUMA-5 oder ELARA repräsentierten, kombiniert. Dieser Datensatz wurde anschließend verwendet, um ein gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit einem binären Behandlungsindikator anzupassen (z.B. Liso-Cel gegenüber Mosunetuzumab, Axicabtagen-Ciloleucel oder Tisagenlecleucel). Die Pseudo-Beobachtungen wurden mit Hilfe der Kaplan-Meier Überlebenskurven generiert und unter Verwendung des Guyot-2012-Ansatzes, die Zeit bis zum Ereignis abgeleitet. Es wurde eine visuelle Bewertung durchgeführt, um die Form der Kurven im Zeitverlauf sorgfältig zu beurteilen. Wenn beispielsweise die Anzahl der Patient:innen sinkt, werden die Überlebensschätzungen weniger sicher und es ist schwierig zu bestimmen, ob die Proportional-Hazards-Annahme tatsächlich verletzt wurde oder ob dies auf Zufall beruht. Wenn es sichere Evidenz gab, dass die Proportional-Hazards-Annahme verletzt wurde, wurden alternative Methoden zur Berücksichtigung zeitabhängiger Hazards in Betracht gezogen, wie z.B. ein Vergleich der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit. Für alle Analysen wurde die Anzahl der Patient:innen mit Risiko im Zeitverlauf angegeben und die Unsicherheit in den Überlebenskurven untersucht. <p><u>Gütebestimmung und Modellselektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für eine gegebene Reihe klinischer Faktoren wurden separate MAIC nacheinander durchgeführt, wobei in einem iterativen Prozess jeweils eine zusätzliche Variable mit aufgenommen wurde. Nach der Anpassung jedes Modells wurde dessen Eignung anhand der folgenden Kriterien bewertet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Der ESS, wobei ein niedriges ESS im Vergleich zur ursprünglichen Stichprobengröße auf große Unterschiede in der Gewichtung der Patient:innen aufgrund großer Ungleichgewichte in den Patientengruppen vor der Neugewichtung hinweist. ○ Verteilung der Patientengewichtung. Extreme Patientengewichtung kann auf Unsicherheiten im resultierenden, relativen Behandlungseffekt hinweisen.
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Zusammenfassende Statistiken (z.B. Mittelwerte, Anteile) für jeden klinischen Faktor vor und nach Matching und Adjustierung wurden bewertet, um die Verbesserung des Gleichgewichts zwischen den Studienpopulationen zu beurteilen. Das Gleichgewicht wurde anhand des absoluten Werts der standardisierten mittleren Differenz für jede Kovariate bewertet. Eine standardisierte mittlere Differenz von $\geq 0,1$ wird als Hinweis auf potenziell wichtige Ungleichgewichte zwischen den Vergleichen angesehen. Für eine gegebene Kovariate bedeutet eine Reduktion der standardisierten mittleren Differenz nach dem Matching und Adjustierung eine Reduktion des Ungleichgewichts zwischen den Studien. • Die primäre Analyse des MAIC-Modells wurde basierend auf dem Erreichen eines Gleichgewichts zwischen diesen Kriterien ausgewählt, wobei auch die Anzahl der einbezogenen klinischen Faktoren berücksichtigt wurde.
Resultate		
13	Teilnehmer	Der Patientenfluss des ITC der Studien TRANSCEND FL und GO29781 ist in Abbildung 25 dargestellt. Der Patientenfluss des ITC der Studien TRANSCEND FL und ZUMA-5 ist in Abbildung 26 dargestellt. Der Patientenfluss des ITC der Studien TRANSCEND FL und ELARA ist in Abbildung 27 dargestellt.
14	Deskriptive Daten	Die Baseline Charakteristika können Modul 4C entnommen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
15	Ergebnisdaten	Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der MAIC der Studie TRANSCEND FL und je der Studie GO29781, ZUMA-5 oder ELARA sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
16	Hauptergebnisse	Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
17	Weitere Auswertungen	Es erfolgte ein Update der Analysen mit dem Datenschnitt vom 10.01.2024 aus der Studie TRANSCEND FL.
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	<p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine bessere Wirksamkeit über alle bewerteten Endpunkte hinweg für Liso-Cel im Vergleich zu Mosunetuzumab, sowohl vor als auch nach der Adjustierung. Im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien (Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel) zeigt Liso-Cel eine Verbesserung der CRR vor und nach der Adjustierung und eine ähnliche Wirksamkeit in Bezug auf ORR, PFS und DOR.</p> <p>Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich für Patient:innen, die Liso-Cel erhielten, ein reduzierter Einsatz von Kortikosteroiden zum Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms im Vergleich zu denen, die Mosunetuzumab erhielten. Die Ergebnisse zeigen auch einen Trend zugunsten von Liso-Cel für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3) und von CTCAE Grad 3/4 Infektionen. Allerdings zeigt Liso-Cel eine höhere Chance für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms jeglichen Schweregrades, einer Neurologischen Toxizität jeglichen Schweregrades und für die Tocilizumab-Gabe zum Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms. Im Vergleich mit Axicabtagen-Ciloleucel zeigt Liso-Cel insgesamt eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bessere oder ähnliche Verträglichkeit. Liso-Cel hat eine geringere Chance für das Auftreten einer Neurologischen Toxizität (jeglicher Schweregrad und Grad ≥ 3) und von Infektionen jeglicher Schweregrade.</p> <p>Das Verträglichkeitsprofil von Liso-Cel ist ähnlich im Vergleich zu Tisagenlecleucel für die meisten UESI und zeigt einen Trend zugunsten von Liso-Cel für die Neurologische Toxizität (jeglicher Schweregrad und in CTCAE Grad ≥ 3) und die Gabe von Kortikosteroiden oder Tocilizumab zum Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms.</p>
19	Einschränkungen	<p>Da es keinen gemeinsamen Komparator zwischen der Studie TRANSCEND FL und den einzelnen Vergleichsstudien (GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) gab, konnten nur unanchored MAIC durchgeführt werden, die mehreren inhärenten Limitationen unterlagen. Insbesondere erfordern sie eine Adjustierung hinsichtlich aller klinisch relevanter Prognosefaktoren und Behandlungseffektmodifikatoren, eine Annahme, die im Allgemeinen als schwer zu erfüllen gilt. Trotz der methodischen Strenge, mit der klinische Faktoren identifiziert und gerankt wurden, gibt es keine Garantie dafür, dass alle klinischen Faktoren, die für jeden Vergleich relevant sind, in diesem Prozess identifiziert wurden. Darüber hinaus wurden einige klinische Faktoren, die als wichtig erachtet wurden, für die Vergleichsstudien (GO29781, ZUMA-5 oder ELARA) nicht ausreichend berichtet, um eine Adjustierung zu ermöglichen. Obwohl die wichtigsten klinischen Faktoren, die für jede Analyse verfügbar waren, einbezogen wurden, gibt es keine Garantie dafür, dass diese die nicht berücksichtigten klinischen Faktoren ausgleichen. Daher könnten die geschätzten relativen Behandlungseffekte einem unbestimmten Grad an Verzerrung unterliegen.</p> <p>Es gab zudem auch Unterschiede in der Definition der Endpunkte, die vor der Durchführung der MAIC nicht angepasst werden konnten. In allen drei Vergleichen wurde das Gesamtüberleben nicht verglichen, da es zu wenige Ereignisse in der Studie TRANSCEND FL gab. In der Studie TRANSCEND FL traten nur wenige Ereignisse auf (z.B. 13 von 144 Patient:innen in der ITT Population) und das mediane Gesamtüberleben wurde mit einer 12-monatigen Überlebensrate von 92 % nicht erreicht.</p> <p>Für den Vergleich gegenüber Mosunetuzumab gibt es eine Limitation für den Vergleich der Verträglichkeitsendpunkte, da diese in der Studie GO29781 durch eine präventive Gabe von Kortikosteroiden verzerrt waren. Zudem gab es Unterschiede in der Definition von Verträglichkeitsendpunkten wie der Neurologischen Toxizität und in den Erhebungszeiträumen. Allerdings hatte diese Diskrepanz nur einen geringen Einfluss auf die Verträglichkeitsendpunkte und es ist wahrscheinlich, dass die Mehrheit der TEAE innerhalb von 90 Tagen nach der Infusion auftraten.</p> <p>Für den Vergleich von Liso-Cel gegenüber Axicabtagen-Cilocleucel gab es Unterschiede in der Definition zur Erhebung der Neurologischen Toxizität, die Erhebungszeiträume der behandlungsbedingten UE blieben unklar für die Studie ZUMA-5 und UE wurden jederzeit nach der Infusion berichtet. Ähnlich gab es auch Unterschiede in den UE-Erhebungszeiträumen für den Vergleich gegenüber Tisagenlecleucel. Diese waren in der Studie ELARA kürzer als in der Studie TRANSCEND FL.</p>
20	Interpretation	<p>Insgesamt zeigt Liso-Cel nach Adjustierung von wichtigen klinischen prognostischen Faktoren und Behandlungseffektmodifikatoren eine bessere Wirksamkeit und ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Mosunetuzumab. Gegenüber anderen CAR-T-Zelltherapien</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Axicabtagen-Ciloleucel und Tisagenlecleucel) zeigt Liso-Cel eine höhere CRR sowie eine ähnliche ORR, PFS und DOR. Liso-Cel hat ein vorteilhaftes Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel und ein vergleichbares Verträglichkeitsprofil gegenüber Tisagenlecleucel mit einem Trend zugunsten von Liso-Cel hinsichtlich einer niedrigeren Rate einer Neurologischen Toxizität (jeglichen Schweregrades und Grad ≥ 3) und dem Management des Zytokin-Freisetzungssyndroms.
21	Übertragbarkeit	<p>Die Studie TRANSCEND FL wurde in 57 Studienzentren in 10 verschiedenen Ländern (Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Österreich, Schweden, Spanien, UK und USA) durchgeführt. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus deutschen Studienzentren sowie aus zahlreichen weiteren Industrieländern vor, in denen der medizinische Versorgungsstandard mit dem deutschen vergleichbar ist. Zudem liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland vor, die sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Studienergebnisse unter Berücksichtigung der demographischen Daten und der Charakteristika der eingeschlossenen Patient:innen grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p> <p>Ebenso ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie GO29781 (durchgeführt in den Ländern Australien, Deutschland, Kanada, Südkorea, Spanien, UK und USA), die Studie ZUMA-5 (durchgeführt in Frankreich und USA) und der Studie ELARA (durchgeführt in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Österreich, Niederlande, Norwegen, Spanien, UK und den USA) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p>
Zusätzliche Information		
22	Finanzierung	Sponsor der Studie ist Bristol-Myers Squibb.
<p>a: nach STROBE 2008 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): 573-57.</p> <p>b: Angabe hierzu konnte nur auf https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105336 gefunden werden. Abkürzungen: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgenommen.</p>		

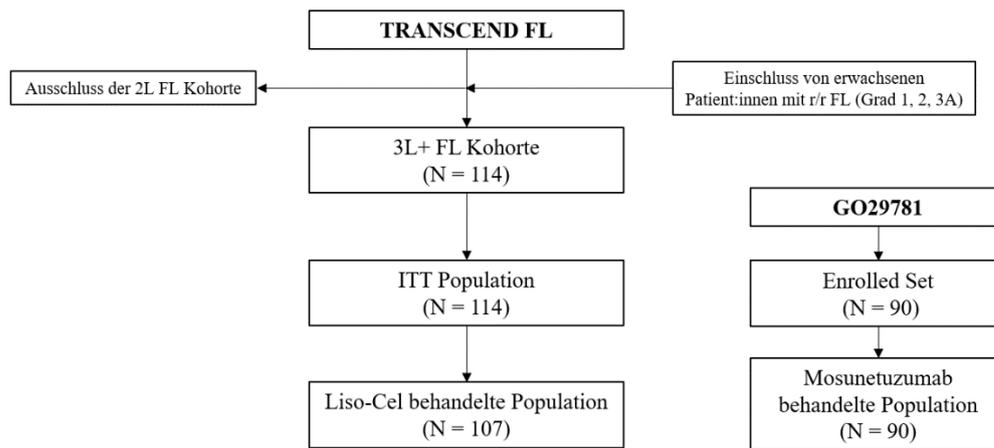


Abbildung 25: Flow Chart der Studie CA082-092 – TRANSCEND FL gegenüber GO29781
 Abkürzungen: 2L: zweite Therapielinie; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien; FL: Follikuläres Lymphom; ITT: Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; r/r: rezidiert oder refraktär

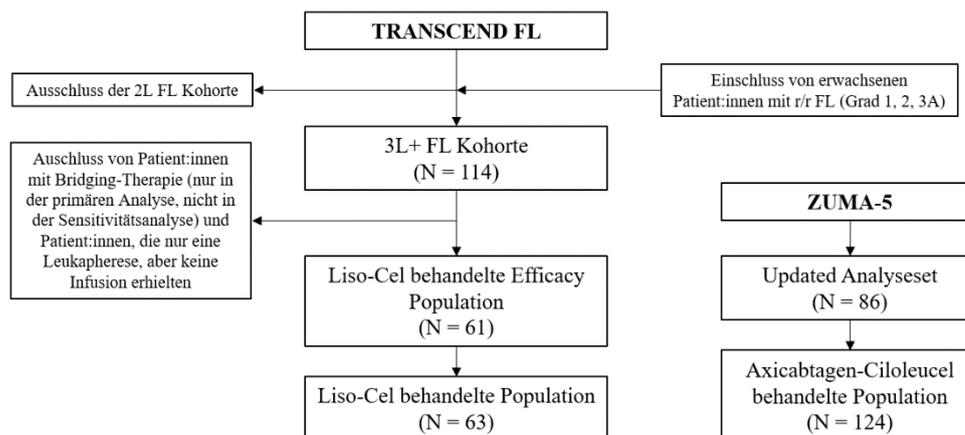


Abbildung 26: Flow Chart der Studie CA082-092 – TRANSCEND FL gegenüber ZUMA-5
 Abkürzungen: 2L: zweite Therapielinie; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien; FL: Follikuläres Lymphom; N: Anzahl der Patient:innen; r/r: rezidiert oder refraktär

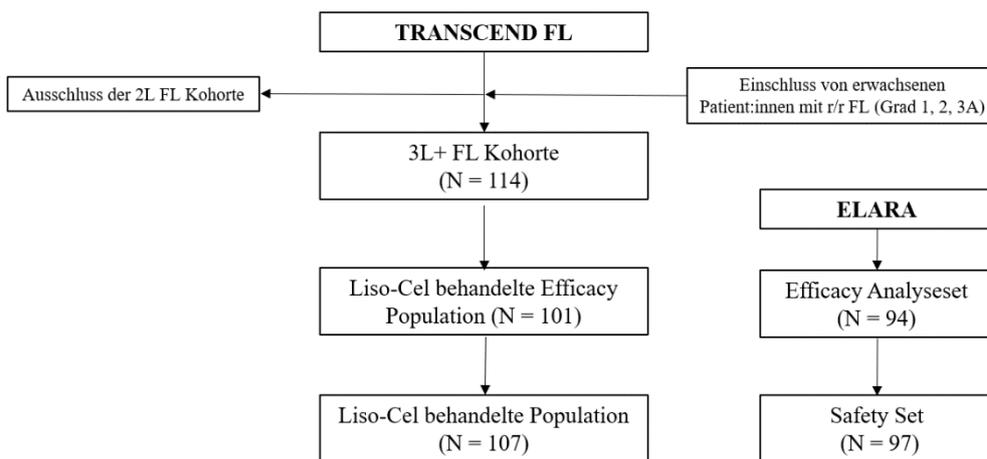


Abbildung 27: Flow Chart der Studie CA082-092 – TRANSCEND FL gegenüber ELARA

Abkürzungen: 2L: zweite Therapielinie; 3L+: Mindestens zwei vorherige Therapielinien; FL: Follikuläres Lymphom; N: Anzahl der Patient:innen; r/r: rezidiert oder refraktär

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-91 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSCEND FL

Studie: TRANSCEND FL

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (CSR)	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan (SAP)	C
Studienregistereinträge <ul style="list-style-type: none"> • clinicaltrials.gov: NCT04245839 • EU Clinical Trials Register: 2019-004081-18 	D

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:

TRANSCEND FL ist eine offene, einarmige, multizentrische, Multi-Kohorten Phase II Studie. A, B, C, D

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:

Nicht zutreffend. Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine einarmige Studie.

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:

Nicht zutreffend. Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie TRANSCEND FL handelt es sich um eine offene, einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß der Präspezifizierung im SAP durchgeführt. A, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine offene, einarmige Studie. A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde basierend auf der ITT-Population, d. h. für alle Patient:innen, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß der Präspezifizierung im SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Ansprechen (ORR, CRR, DOR, TTR, TTNT)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine offene, einarmige Studie. A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde basierend auf der ITT-Population, d. h. für alle Patient:innen, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß der Präspezifizierung im SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine offene, einarmige Studie. A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde basierend auf der ITT-Population, d. h. für alle Patient:innen, die sich einer Leukapherese unterzogen haben, durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß der Präspezifizierung im SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: PRO (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 und FACT-LymS und Gesundheitszustand gemessen anhand des EQ-5D-VAS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine offene, einarmige Studie. A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde basierend auf der PRO-Analysepopulation durchgeführt. Die Rücklaufquoten anhand des zu erwartenden Rücklaufs pro Erhebungszeitpunkt waren ausreichend hoch >70 %.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß der Präspezifizierung im SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Verträglichkeit (UE, SUE, schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), UESI)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine offene, einarmige Studie. A, B, C, D

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse wurde basierend auf der behandelten Population, d.h. den Patient:innen der ITT-Population die eine Infusion mit Liso-Cel erhielten, durchgeführt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die im CSR berichteten Analysen wurden gemäß der Präspezifizierung im SAP durchgeführt. A, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf sonstige Faktoren, die das Verzerrungspotential beeinflussen. A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND FL ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotentials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Siehe Modul 4 Anhang 4-G.