

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 D

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	32
4.2.1 Fragestellung.....	32
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	34
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	37
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	43
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	43
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	47
4.2.5.2.3 Berichtszeiträume.....	59
4.2.5.2.4 Relevante Kohorten und Analysepopulationen.....	60
4.2.5.2.5 Methodik der Auswertung.....	61
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	63
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	64
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	65
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	68
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	70
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	70
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	74
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	76

4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	79
4.3.1.3.1	<Endpunkt xxx> – RCT	79
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	84
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	86
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	86
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	86
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	86
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	87
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	87
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	87
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	89
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	90
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	90
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	90
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	90
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	91
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	91
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	93
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	93
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	95
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	97
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	98
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	100
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	100
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	121
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	122
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	122
4.3.2.3.3.2	Morbidität – weitere Untersuchungen	127
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.	152
4.3.2.3.3.4	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	159
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	175
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	177
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	177
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	177
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	180

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	192
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	193
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	193
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	193
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	193
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	193
4.6	Referenzliste.....	195
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		202
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		205
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		207
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		208
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		216
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		255

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel basierend auf der Studie CA0821138	22
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu Liso-Cel.....	35
Tabelle 4-3: Relevante Confounder für die Durchführung der ITC für die Wirksamkeits- und Verträglichkeits-Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel.....	46
Tabelle 4-4: Übersicht der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und CA0821138	47
Tabelle 4-5: Zensierungsregeln der EMA.....	51
Tabelle 4-6: Analysepopulationen der Studie CA0821138.....	61
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-15: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-17: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-19: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4 -20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	85
Tabelle 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	85

Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	87
Tabelle 4-23: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	88
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	88
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	88
Tabelle 4-26: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	89
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	91
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	91
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	91
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	92
Tabelle 4-31: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	95
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-35: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-36: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	104
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie TRANSCEND-NHL-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	105
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA0821138 (ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	111
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA0821138 (ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-41: Herangezogene Datenschnitte für die Studie CA0821138	120
Tabelle 4-42: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	121
Tabelle 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	122

Tabelle 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen.....	122
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024).....	124
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel	125
Tabelle 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen – weitere Untersuchungen ..	127
Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024).....	129
Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen (Patient:innen mit CR oder PR als BOR gemäß IRC) aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024).....	130
Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel	132
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel.....	133
Tabelle 4-52: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024).....	136
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel.....	138
Tabelle 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen.....	139
Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – PRO/QoL Evaluable Set.....	140
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen.....	149
Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – PRO/QoL Evaluable Set	150
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen.....	152
Tabelle 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UE-Gesamtraten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024).....	161
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige UE (die bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1 % der Patient:innen bzw. bei 10 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024).....	162

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige SUE (die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)	166
Tabelle 4-64: 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-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)	167
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)	168
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel.....	171
Tabelle 4-67: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel basierend auf der Studie CA0821138	183
Tabelle 4-68: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	193
Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSCEND-NHL-001	217
Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA0821138.....	238
Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSCEND-NHL-001	256

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Abbildung 3: Studienschema der Studie TRANSCEND-NHL-001 ^a	115
Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das OS für die Studie TRANSCEND-NHL-001: ITT-Population der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	125
Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für die DOR (Patient:innen mit mindestens PR gemäß IRC) für die Studie TRANSCEND-NHL-001: ITT-Population der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	131
Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für das PFS für die Studie TRANSCEND-NHL-001: ITT-Population der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	137
Abbildung 7: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	141
Abbildung 8: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Obstipation für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	142
Abbildung 9: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	143
Abbildung 10: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	144
Abbildung 11: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	145
Abbildung 12: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	146
Abbildung 13: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	147
Abbildung 14: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schmerz für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	148
Abbildung 15: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline der EQ-5D VAS für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	151

Abbildung 16: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion, für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	153
Abbildung 17: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	154
Abbildung 18: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	155
Abbildung 19: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	156
Abbildung 20: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)	157
Abbildung 21: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024).....	158
Abbildung 22: Flow Chart der MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)	237
Abbildung 23: Flow Chart der Studie CA0821138 – TRANSCEND-NHL-001 gegenüber ZUMA-2.....	254

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
3L+	Drittlinientherapie oder später
A	Ausschlusskriterium
AHS	Alberta Health Services
ALC	Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count)
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Area Under the Curve
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
BCL	B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma)
BMI	Body Mass Index
BMS	Bristol Myers Squibb
BOR	Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response)
BR	Bendamustin + Rituximab
Brexu-Cel	Brexucabtagen autoleucel
BSH	British Society for Haematology
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
BTKi	Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor
B-Zell-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CrCl	Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance)
CRF	Prüfbogen (Case Report Form)
CRP	C-reaktives Protein
CRR	Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)

Abkürzung	Bedeutung
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
d	Tage
DC	Dosisbestätigung (Dose Confirmation)
DE	Dosissteigerung (Dose Expansion)
DF	Dosisfindung (Dose Finding)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V.
DL	Dosisstufen (Dose Level)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
E	Einschlusskriterium
ECHO	Echokardiografie
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESS	Effective Sample Size
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung
FL	Follikuläres Lymphom
FL3B	Follikuläres Lymphom Grad 3B (Follicular Lymphoma Grade 3B)
flu/cy	Fludarabin/Cyclophosphamid
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GvHD	Graft-versus-Host-Reaktion (Graft-versus-Host Disease)
HGBCL	Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life)
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
i.v.	Intravenös
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITC	Indirect Treatment Comparison
ITT	Intention-to-Treat
JCAR017	Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel)
KI	Konfidenzintervall
Ki67	Ki67-Proliferationsmarker
LBCL	Großzelliges B-Zell-Lymphom (Large B-Cell Lymphoma)
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
LDH	Laktatdehydrogenase
Liso-Cel	Lisocabtagen maraleucel
LTFU	Langzeit-Nachbeobachtung (Long-Term Follow-up)
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction)
MAIC	Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison)
Max	Maximum
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
mCRM	Modifizierte Methode der kontinuierlichen Neubewertung (Modified Continual Reassessment Method)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	Bedeutung
Min	Minimum
MIPI	Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
mITT	Modified Intention-to-Treat
MUGA	Multigated Acquisition
MW	Mittelwert
MYC	Myelozytomatose-Gen
N	Anzahl der Patient:innen
n	Anzahl der Patient:innen mit Ereignis
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NCT	Number of Clinical Trails
NE	Nicht evaluierbar
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
PAS	Primary Analysis Set
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PD	Krankheitsprogression (Progressive Disease)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PID	Patientenindividuelle Daten
PK	Pharmakokinetik
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
PPD	Produkt der perpendikulären Durchmesser (Product of Perpendicular Diameters)

Abkürzung	Bedeutung
POD24	Progression der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten (Progression of Disease Within 24 Month)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PRO	Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome)
PT	Preferred Term nach MedDRA
Q1/Q3	Quartil 1 / Quartil 3
QoL	Quality of Life
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-BAC	Rituximab + Bendamustin + Cytarabin
R-CHOP	Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin + Prednison
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
R-FCM	Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron
RR	Rate Ratio
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SC	Steering Committee
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SE	Standardfehler (Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
sMIPI	Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class) nach MedDRA
SPD	Summe des Produkts aus senkrechten Durchmessern (Sum of the Products of Perpendicular Diameters)
STD	Standardabweichung (Standard Deviation)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event

Abkürzung	Bedeutung
TNF	Tumornekrose-Faktor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response)
T-Zell-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
VR-CAP	Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin+ Prednison
y	Jahre (Years)
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 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.

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 im Rahmen des Beratungsgesprächs nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Vorgangsnummer 2025-B-056) folgende zVT festgelegt:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von¹:

- Bendamustin + Rituximab (BR)²,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin, Prednison (R-CHOP),
- Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (VR-CAP),
- Rituximab + Bendamustin + Cytarabin (R-BAC),
- Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron (R-FCM),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexucabtagen autoleucel (Brexu-Cel)²,
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)² und

¹ Der G-BA benennt folgende Kriterien, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden sollen: der Allgemeinzustand, die Art der durchgeführten vorherigen Therapie sowie das Ansprechen und die Dauer der Remission auf diese.

² Teilweise abweichende Formulierung zur finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch. Der G-BA verwendet darin nicht die hier ergänzten Abkürzungen der Wirkstoffe/Therapien.

- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)².

Im Beratungsgespräch am 07.05.2025 wurde vom G-BA eine zVT festgelegt, die nach Auffassung von Bristol Myers Squibb (BMS) nicht den allgemein anerkannten und aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) widerspiegelt.

Leitlinien führender Fachgesellschaften wie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e.V. (DGHO), dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN), der European Society for Medical Oncology (ESMO), der British Society for Haematology (BSH) und der Cancer Care Alberta, Alberta Health Services (AHS) empfehlen übereinstimmend die chimäre Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie als relevante Behandlungsoption für Patient:innen im AWG, sofern sie dafür geeignet sind. Laut diesen Leitlinien gibt es derzeit keine gleichwertige Alternative zu Brexu-Cel, der einzigen spezifisch zugelassenen CAR-T-Therapie für Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) MCL in der Drittlinientherapie oder später (3L+) nach Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi). Vor diesem Hintergrund hat sich Brexu-Cel für geeignete Patient:innen als Standardtherapie im aktuellen Klinikalltag etabliert. Entsprechend betrachtet BMS für Liso-Cel die CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel als einzige adäquate zVT. Klinische Fachexpert:innen haben bereits in Nutzenbewertungsverfahren anderer zugelassener Wirkstoffe zur Behandlung von Lymphomentitäten mehrfach betont, dass lediglich andere CAR-T-Zelltherapien als vergleichbare Therapieoption für Liso-Cel gesehen werden können und daher als zVT in Betracht zu ziehen sind. Die anderen vom G-BA benannten Therapieoptionen haben Zulassungen, die mit dem AWG von Liso-Cel nur teilweise oder gar nicht übereinstimmen und/oder konnten keine vergleichbare Wirksamkeit nach BTKi-Versagen zeigen. Daher kommen sie als zVT für Liso-Cel im AWG nicht infrage (siehe Modul 3.1.2).

Datenquellen

Für die Ableitung des medizinischen Nutzens und des Zusatznutzens von Liso-Cel wird neben der einarmigen, nicht-vergleichenden Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 (017001) die ebenfalls für die Zulassung supportiv eingereichte nicht-interventionelle Studie CA0821138 herangezogen, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) und Pirtobrutinib (aus der Studie BRUIN) hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis von indirekten Vergleichen ohne Brückenkompator (Indirect Treatment Comparison, ITC) verglichen wurde. Im vorliegenden Dossier ist nur der ITC gegenüber Brexu-Cel dargestellt, da nur Brexu-Cel die zVT darstellt.

Bei der Studie TRANSCEND-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten nahtlose („seamless“) Phase I-Studie. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie des pharmakokinetischen Profils und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit r/r B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-NHL). Die Studie umfasste zwei Kohorten: Die großzellige B-Zell-Lymphom (Large B-Cell Lymphoma, LBCL)- und die MCL-Kohorte. Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt die MCL-Kohorte entsprechend dem AWG die relevante Kohorte dar. In die MCL-Kohorte wurden erwachsene

Patient:innen mit r/r MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Alkylierungsmittels, eines BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-Cluster of Differentiation (CD)20-Wirkstoff), eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasste zudem einen hohen Anteil an Patient:innen mit Hochrisikofaktoren, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker $\geq 30\%$, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids. Die Ergebnisse aus der relevanten MCL-Kohorte sind unter Abschnitt 4.3 deskriptiv für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie TRANSCEND-NHL-001 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 CA0821138 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in welcher die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 und Pirtobrutinib aus der Studie BRUIN mittels ITC untersucht wurden. Für das vorliegende Dossier ist nur der ITC gegenüber Brexu-Cel relevant. Da es sich bei den zugrundeliegenden Einzelstudien jeweils um einarmige Studien handelt, war ein adjustierter ITC nach Bucher nicht möglich. Es wurde daher ein ITC ohne Brückenkompator mittels Matching-adjustierter indirekter Vergleich (Matching-Adjusted Indirect Comparison, MAIC)-Methode (im Folgenden als ITC bezeichnet) durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.5). Hierzu erfolgte zur Identifikation von relevanter Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapien im AWG zunächst eine systematische Literaturrecherche (SLR) im AWG gemäß dem Cochrane-Handbuch für systematische Übersichtsarbeiten zu Interventionen in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE®), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Clinical Trials. Anschließend wurde eine Überprüfung der Durchführbarkeit hinsichtlich einer ausreichenden Ähnlichkeit der durch die SLR identifizierten relevanten Vergleichsstudie, d. h. der Studie ZUMA-2 gegenüber der Studie TRANSCEND-NHL-001 in Bezug auf Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Baseline-Charakteristika sowie Endpunkte durchgeführt. Um mögliche verzerrende Einflüsse auf den Behandlungseffekt berücksichtigen zu können, wurden auf Basis von bereits durchgeführten MAIC von Liso-Cel in anderen aggressiven Lymphomen, den Patientencharakteristika der zugrundeliegenden Studien (TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2) sowie weiteren im AWG bereits publizierten MAIC, die für das AWG relevanten klinischen Faktoren (Confounder) identifiziert. Ein Panel aus internen und externen klinischen Expert:innen hat die identifizierten Confounder überprüft und unabhängig von der Datenverfügbarkeit nach ihrer Relevanz (Ranking) geordnet. Durch das anschließende Matching und die Anwendung geeigneter Adjustierungsmethoden auf die patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 für den ITC konnte eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen sichergestellt werden. Dabei wurden mögliche verzerrende Effekte adäquat berücksichtigt. Die Ergebnisse des ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel im Rahmen der Studie CA0821138 wurden unter Abschnitt 4.3 für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dargestellt. Durch die für den ITC adäquate analytische Angleichung der Patientenpopulation aus der

Studie TRANSCEND-NHL-001 kann auf Basis des ITC eine zuverlässige Aussage über den medizinischen Zusatznutzen von Liso-Cel erfolgen, trotz der per se erhöhten Unsicherheit und Limitationen von ITC.

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-NHL-001 und CA0821138.

Eine detaillierte Beschreibung der eingeschlossenen Studien TRANSCEND-NHL-001 und CA0821138 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 klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der jeweiligen Studie.

In der Studie CA0821138 waren die verwendeten Methoden für den 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-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) 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 Poisson-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 Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi bewertet. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen wird anhand der Studie TRANSCEND-NHL-001 sowie gegenüber der zVT Brexu-Cel (Studie CA0821138) dargestellt.

Die einarmige Studie TRANSCEND-NHL-001 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 des ITC aus der Studie CA0821138 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-NHL-001 kann auf Basis des 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 CA0821138 stellt somit die bestverfügbare Evidenz von Liso-Cel gegenüber der zVT dar und erlaubt zuverlässige Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Liso-Cel im Vergleich zur zVT.

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 Brexu-Cel und das jeweilige Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel basierend auf der Studie CA0821138

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität				
OS	Hauptanalyse	NR [16,6; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 0,79 [0,40; 1,56]; p = 0,5031	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	18,4 [12,9; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 1,44 [0,92; 2,24]; p = 0,1109	
	Sensitivitätsanalyse ^b	NR [6,7; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 0,96 [0,45; 2,03]; p = 0,9058	
Morbidität				
ORR	Hauptanalyse	89,1 % vs. 91,2 %	RR: 0,98 [0,87; 1,10]; p = 0,6973	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	83,1 % vs. 91,2 %	RR: 0,91 [0,81; 1,03]; p = 0,1375	
	Sensitivitätsanalyse ^b	83,3 % vs. 91,2 %	RR: 0,91 [0,77; 1,08]; p = 0,3009	
CRR	Hauptanalyse	74,4 % vs. 67,6 %	RR: 1,10 [0,86; 1,41]; p = 0,4568	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	72,3 % vs. 67,6 %	RR: 1,07 [0,86; 1,32]; p = 0,5386	
	Sensitivitätsanalyse ^b	75,7 % vs. 67,6 %	RR: 1,12 [0,86; 1,46]; p = 0,4028	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
DOR	Hauptanalyse	24,0 [6,7; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,58 [0,83; 3,01]; p = 0,1682	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	14,5 [6,2; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,62 [0,97; 2,69]; p = 0,0634	
	Sensitivitätsanalyse ^b	16,8 [5,7; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,31 [0,61; 2,80]; p = 0,4890	
PFS	Hauptanalyse	24,0 [7,6; NR] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,43 [0,78; 2,62]; p = 0,2536	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	12,3 [6,6; 24,0] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,54 [0,96; 2,45]; p = 0,0713	
	Sensitivitätsanalyse ^b	12,3 [6,6; NR] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,28 [0,64; 2,59]; p = 0,4881	
Verträglichkeit – UESI				
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE)	Hauptanalyse	56,0 % vs. 91 %	RR: 0,61 [0,44; 0,85]; p = 0,0033	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	61,4 % vs. 91 %	RR: 0,67 [0,56; 0,81]; p < 0,0001	
	Sensitivitätsanalyse ^b	63,2 % vs. 91 %	RR: 0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,0233	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	0,8 % vs. 15 %	RR: 0,05 [0,01; 0,41]; p = 0,0050	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	1,1 % vs. 15 %	RR: 0,08 [0,01; 0,59]; p = 0,0135	
	Sensitivitätsanalyse ^b	0,7 % vs. 15 %	RR: 0,05 [0,01; 0,39]; p = 0,0043	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	Hauptanalyse	27,5 % vs. 63 %	RR: 0,44 [0,25; 0,75]; p = 0,0030	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	30,7 % vs. 63 %	RR: 0,49 [0,34; 0,70]; p = 0,0001	
	Sensitivitätsanalyse ^b	28,4 % vs. 63 %	RR: 0,45 [0,22; 0,92]; p = 0,0277	
Neurologische Toxizität (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	5,7 % vs. 31 %	RR: 0,18 [0,07; 0,46]; p = 0,0003	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	9,1 % vs. 31 %	RR: 0,29 [0,14; 0,62]; p = 0,0014	
	Sensitivitätsanalyse ^b	4,6 % vs. 31 %	RR: 0,15 [0,05; 0,42]; p = 0,0003	
Infektionen (als jegliches UE)	Hauptanalyse	29,7 % vs. 56 %	RR: 0,53 [0,30; 0,92]; p = 0,0251	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	35,2 % vs. 56 %	RR: 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,0105	
	Sensitivitätsanalyse ^b	28,8 % vs. 56 %	RR: 0,51 [0,27; 0,97]; p = 0,0405	
Infektionen (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	11,1 % vs. 34 %	RR: 0,33 [0,13; 0,86]; p = 0,0227	Beträchtlich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	14,8 % vs. 34 %	RR: 0,44 [0,24; 0,80]; p = 0,0070	
	Sensitivitätsanalyse ^b	7,6 % vs. 34 %	RR: 0,22 [0,08; 0,63]; p = 0,0045	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Länger anhaltende Zytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) ^d	Hauptanalyse	21,3 % vs. 56 %	RR: 0,38 [0,21; 0,69]; p = 0,0013	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	39,8 % vs. 56 %	RR: 0,71 [0,51; 0,98]; p = 0,0355	
	Sensitivitätsanalyse ^b	18,1 % vs. 56 %	RR: 0,32 [0,14; 0,74]; p = 0,0075	
Länger anhaltende Thrombozytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) ^d	Hauptanalyse	15,0 % vs. 52 %	RR: 0,29 [0,14; 0,58]; p = 0,0006	Beträchtlich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	31,8 % vs. 52 %	RR: 0,61 [0,42; 0,88]; p = 0,0079	
	Sensitivitätsanalyse ^b	16,1 % vs. 52 %	RR: 0,31 [0,12; 0,76]; p = 0,0111	
Länger anhaltende Neutropenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) ^d	Hauptanalyse	11,4 % vs. 48 %	RR: 0,24 [0,12; 0,48]; p = 0,0001	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	23,9 % vs. 48 %	RR: 0,50 [0,32; 0,78]; p = 0,0020	
	Sensitivitätsanalyse ^b	6,5 % vs. 48 %	RR: 0,14 [0,05; 0,40]; p = 0,0003	

Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 23.07.2022 (OS), 24.07.2021 (ORR, CRR, DOR, PFS), 24.07.2019 und 31.12.2019 (Verträglichkeit).

a: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Poisson-Modells berechnet. Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.

b: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.

c: Es wurde jeweils das mindeste Ausmaß des Zusatznutzens der adjustierten ITC-Analysen abgeleitet.

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
<p>d: Für die UESI länger anhaltende Zytopenie, länger anhaltende Thrombozytopenie und länger anhaltende Neutropenie wurden für Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 die Daten aus dem EMA-Assessment-Report im Overall Set mit dem Datenschnitt 24.07.2019 herangezogen, da diese den aktuellsten Datenstand widerspiegeln.</p> <p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechen (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p>				

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) zeigte sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-1). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das OS nicht belegt.

Morbidität

Ansprechen

Für die Endpunkte des Ansprechens (Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR), Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate, CRR), und Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)) zeigten sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-1). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das Ansprechen nicht belegt.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS) zeigte sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-1). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

Die ITC-Analysen der Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel erfolgten für Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (UESI) jeglicher Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die Neurologische Toxizität und Infektionen sowie für schwere UESI (Common Technology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3) für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom, die schwere Neurologische Toxizität, schwere Infektionen, die länger anhaltende Zytopenie, die länger anhaltende Thrombozytopenie und die länger anhaltende Neutropenie. Dabei konnte über alle diese Endpunkte hinweg ein signifikanter Vorteil von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel nachgewiesen werden.

Im vorliegenden AWG des MCL können insbesondere die schweren UESI, wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom und die Neurologische Toxizität, zu schweren Komplikationen wie zusätzlicher Medikation, neurologischen Nebenwirkungen oder Hypoxie sowie zur Notwendigkeit intensivmedizinischer Maßnahmen führen. Ein rasches Abklingen dieser Ereignisse ist daher von hoher Bedeutung für die Patient:innen. Die vorliegenden Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 zeigen, dass sich nach der Behandlung mit Liso-Cel die aufgetretenen Zytokin-Freisetzungssyndrome im Median innerhalb von 4 Tagen und die Neurologischen Toxizitäten im Median nach 5 Tagen zurückbildeten. Im Vergleich dazu waren die in der Studie ZUMA-2 beobachteten Abklingzeiten nach der Behandlung mit Brexu-Cel

mit 11 Tagen für das Zytokin-Freisetzungssyndrom und 12 Tagen für die Neurologische Toxizität mehr als doppelt so lang.

Für die ITC-Analysen ergab sich insbesondere für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) und die schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms unter Liso-Cel sowohl in der Haupt- als auch in der Sensitivitätsanalyse um 95 % reduziert (**RR = 0,05, 95 %-Konfidenzintervall (KI): [0,01; 0,41]; p = 0,0050** bzw. **RR = 0,05, 95 %-KI: [0,01; 0,39]; p = 0,0043**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren Neurologischen Toxizität war unter Liso-Cel um 82 % in der Hauptanalyse bzw. um 85 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,18, 95 %-KI: [0,07; 0,46]; p = 0,0003** bzw. **RR = 0,15, 95 %-KI: [0,05; 0,42]; p = 0,0003**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Auch für die UESI schwere länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) und schwere länger anhaltende Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen für Liso-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Zytopenie unter Liso-Cel um 62 % in der Hauptanalyse bzw. um 68 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,38, 95 %-KI: [0,21; 0,69]; p = 0,0013** bzw. **RR = 0,32, 95 %-KI: [0,14; 0,74]; p = 0,0075**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Neutropenie war unter Liso-Cel um 76 % in der Hauptanalyse bzw. um 86 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,24, 95 %-KI: [0,12; 0,48]; p = 0,0001** bzw. **RR = 0,14, 95 %-KI: [0,05; 0,40]; p = 0,0003**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Für die UESI schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und schwere länger anhaltende Thrombozytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) ergab sich jeweils ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Liso-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten einer schweren Infektion unter Liso-Cel um 67 % in der Hauptanalyse bzw. um 78 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,33, 95 %-KI: [0,13; 0,86]; p = 0,0227** bzw. **RR = 0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,63]; p = 0,0045**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Thrombozytopenie war unter Liso-Cel um 71 % in der Hauptanalyse bzw. um 69 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,29, 95 %-KI: [0,14; 0,58]; p = 0,0006** bzw. **RR = 0,31, 95 %-KI: [0,12; 0,76]; p = 0,0111**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Zusätzlich zeigte sich für die weiteren UESI jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen) jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für Liso-Cel (siehe Tabelle 4-1).

Die konsistenten Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche bestätigen die in den ITC-Analysen trotz der durch Matching und Adjustierung reduzierten ESS beobachteten statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel und untermauern die Robustheit der Effekte für die Verträglichkeit (siehe Tabelle 4-1).

Für die Kategorie Verträglichkeit kann in der Gesamtschau somit ein Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel über alle Endpunkte hinweg nachgewiesen werden. Insbesondere bei schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich für Liso-Cel konsistent ein **beträchtlicher** bis **erheblicher** Zusatznutzen, teils mit **dramatischen Effekten**.

In der Gesamtschau aller ITC-Analysen zeigte Liso-Cel für die Kategorien Mortalität und Morbidität vergleichbare Ergebnisse mit Brexu-Cel, ohne statistisch signifikante Unterschiede. In der Verträglichkeit zeigte sich ein **erheblicher** Zusatznutzen für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, einer schweren Neurologischen Toxizität, einer länger anhaltenden Zytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie. Ein **beträchtlicher** Zusatznutzen zeigte sich für das Auftreten einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und schweren Infektionen. Außerdem ergab sich jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für das Auftreten der UESI jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen). In der Gesamtschau kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigten sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Aufgrund der Konsistenz und Stärke der Effekte in der Verträglichkeit, die teilweise einen dramatischen Effekt zeigten, wird auch unter Berücksichtigung der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkompator das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel in der **Gesamtschau** als **beträchtlich** eingestuft.

Schlussfolgerung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors. Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit MCL in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale. Das MCL ist eine seltene Erkrankung, die zumeist einen aggressiven klinischen Verlauf nimmt. Im Falle eines Krankheitsrückfalls beträgt das mediane Überleben nur ein bis zwei Jahre. Mit jeder weiteren Therapielinie sinkt die Wahrscheinlichkeit eines tiefen und langanhaltenden Ansprechens, während das Mortalitätsrisiko steigt. Besonders kritisch ist die Prognose für Patient:innen, bei denen eine Therapie mit einem BTKi zu einem Progress bzw. Refraktärität geführt hat. Hier wird ein medianes OS von wenigen Monaten berichtet. Die abnehmende Ansprechrate sowie die verkürzte Dauer des Ansprechens gehen mit einer spürbaren Einschränkung der Lebensqualität einher, was sowohl physische als auch psychische Belastungen für die Patient:innen mit sich bringt. Zusätzlich nimmt die kumulative Toxizität durch Immunchemotherapien mit jeder weiteren Therapielinie zu, einschließlich des Risikos für Langzeitnebenwirkungen. Vor der Markteinführung neuer, zielgerichteter Therapien war die Prognose für Patient:innen mit MCL aufgrund des geringen OS schlecht. Chemoimmuntherapien und BTKi erzielten lediglich niedrige Ansprechraten von kurzer Dauer. In den letzten Jahren hat sich die Situation jedoch

durch die Zulassung innovativer, zielgerichteter Therapien mit verbesserter Wirksamkeit grundlegend verändert: Das Therapieziel ist heute das Erreichen einer Langzeitremission und die Verlängerung des OS. Als therapeutischer Durchbruch und wesentlicher Treiber dieser klinisch relevanten Verbesserung der Prognose bei Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi gilt insbesondere die CAR-T-Zelltherapie. Die aktuell einzige zugelassene CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel stellt derzeit die einzige relevante Behandlungsoption beim r/r MCL in der 3L+ nach BTKi dar, die bei einmaliger Gabe eine hohe Wirksamkeit erzielt – jedoch mit einem herausfordernden Sicherheitsprofil einhergeht. Vor diesem Hintergrund besteht ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf an innovativen, wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoptionen bei der komplexen Behandlung des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission ermöglichen, therapiefreie Intervalle schaffen und das OS verlängern können.

Liso-Cel weist durch die Kombination aus einem sehr guten Wirksamkeits- und insbesondere einem für eine CAR-T-Zelltherapie im r/r MCL in der 3L+ günstigen Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den hohen therapeutischen Bedarf an innovativen wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoptionen für Patient:innen im AWG decken. So wurden in der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 für Liso-Cel bei Patient:innen im vorliegenden AWG bei einmaliger Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS beobachtet. Es wurde eine hohe ORR (70,2 %) erreicht und ein Großteil der Patient:innen zeigte ein komplettes Ansprechen (Complete Response, CR) (61,5 %). Dies bestätigt sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen u. a. bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker ≥ 30 %, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids (siehe Anhang 4-G). Gleichzeitig weist Liso-Cel insgesamt das für diese CAR-T-Zelltherapie bisher 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. Damit bestätigt sich das im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien bekannte, gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel nun auch in der vierten zugelassenen Indikation.

Die überlegene Wirksamkeit von Liso-Cel im Vergleich zu neuartigen Substanzen, wie Pirtobrutinib, einem BTKi mit Zulassung im r/r MCL nach BTKi ab der zweiten Therapielinie, unterstreicht die Bedeutung der CAR-T-Zelltherapie für Patient:innen im vorliegenden AWG. Anhand des ITC aus der Studie CA0821138 konnten statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Pirtobrutinib im Gesamtansprechen (ORR = 70,2 % für Liso-Cel vs. 49,3 % für Pirtobrutinib) sowie im kompletten Ansprechen (CRR = 61,5 % für Liso-Cel vs. 15,8 % für Pirtobrutinib) bei gleichzeitig verlängertem PFS (11,7 Monate für Liso-Cel vs. 5,6 Monate für Pirtobrutinib) gezeigt werden.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT lässt sich auf Basis der bestverfügbaren Evidenz in Form von ITC (Studie CA0821138) gegenüber der relevanten zVT Brexu-Cel ableiten. Die Ergebnisse der Studie CA0821138 zeigen für Liso-Cel

gegenüber Brexu-Cel in der **Verträglichkeit statistisch signifikante Vorteile in allen erhobenen UESI**. Diese führen zu einem Zusatznutzen vom Ausmaß **erheblich, teilweise mit dramatischen Effekten**, für das Auftreten eines **schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, einer schweren Neurologischen Toxizität, einer länger anhaltenden Zytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie**. Ein **beträchtlicher** Zusatznutzen ergibt sich für das Auftreten **einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und schwerer Infektionen**, während jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für das Auftreten der UESI **jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen)** festgestellt wurde.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Evidenz in Form eines ITC ohne Brückenkomparator ist aufgrund der methodischen Limitationen per se mit Unsicherheiten behaftet. Dennoch zeigen sich in der Gesamtschau für Liso-Cel deutliche und konsistente Vorteile gegenüber Brexu-Cel in allen Endpunkten der Verträglichkeit, teilweise mit dramatischem Effekt. Diese bislang nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen führt dazu, dass BMS für Liso-Cel einen Zusatznutzen als gegeben ansieht. BMS sieht daher für Liso-Cel gegenüber der zVT insgesamt einen **Anhaltspunkt** für einen **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß**.

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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors, 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-NHL-001 (017001) die ebenfalls für die Zulassung supportiv eingereichte, nicht-interventionelle Studie CA0821138 herangezogen, in welcher indirekte Vergleiche (Indirect Treatment Comparisons, ITC) ohne Brückenkompator von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 gegenüber Brexucabtagen autoleucel (Brexu-Cel) (aus der Studie ZUMA-2) und gegenüber Pirtobrutinib (aus der Studie BRUIN) durchgeführt wurden. Im vorliegenden Dossier wird nur der ITC gegenüber Brexu-Cel dargestellt, da nur Brexu-Cel die zVT darstellt (siehe Modul 3).

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung werden im Folgenden konkretisiert:

Patientenpopulation

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors (BMS 2025a).

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 100×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen infundiert, wobei jede Liso-Cel-Dosis Cluster of Differentiation (CD)8⁺ und CD4⁺ CAR-positive lebensfähige T-Zellen enthält. Zur Minimierung des Risikos von Infusionsreaktionen erfolgt etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion eine Vorbehandlung mit Paracetamol und Diphenhydramin (25 bis 50 mg, i.v. oder p.o.) oder einem anderen H1-Antihistaminikum (BMS 2025a).

Vergleichstherapie

Für Liso-Cel fand am 07.05.2025 ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit der Vorgangsnummer 2025-B-056 statt (G-BA 2025a). Der G-BA hat im Rahmen dieser Beratung folgende zVT festgelegt:

Eine individualisierte Therapie unter Auswahl von³ (G-BA 2025a):

- Bendamustin + Rituximab (BR)⁴,
- Lenalidomid ± Rituximab,
- Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Vincristin, Prednison (R-CHOP),
- Bortezomib + Rituximab + Cyclophosphamid + Doxorubicin + Prednison (VR-CAP),
- Rituximab + Bendamustin + Cytarabin (R-BAC),

³ Der G-BA benennt folgende Kriterien, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden sollen: der Allgemeinzustand, die Art der durchgeführten vorherigen Therapie sowie das Ansprechen und die Dauer der Remission auf diese.

⁴ Teilweise abweichende Formulierung zur finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch. Der G-BA verwendet darin nicht die hier ergänzten Abkürzungen der Wirkstoffe/Therapien.

- Rituximab + Fludarabin + Cyclophosphamid + Mitoxantron (R-FCM),
- Ibrutinib,
- Temsirolimus,
- Brexu-Cel⁴,
- Venetoclax,
- Hochdosistherapie mit allogener Stammzelltransplantation (alloSZT)⁴ und
- Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (autoSZT)⁴.

Im Beratungsgespräch am 07.05.2025 wurde vom G-BA eine zVT festgelegt, die nach Auffassung von Bristol Myers Squibb (BMS) nicht den allgemein anerkannten und aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Anwendungsgebiet (AWG) widerspiegelt.

Nach Ansicht von BMS stellt die CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel aktuell die Therapie der Wahl für Patient:innen im vorliegenden AWG dar, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Dieser Standpunkt wird ebenfalls von den klinischen Fachexpert:innen vertreten (G-BA 2021a). Die anderen vom G-BA benannten Therapieoptionen haben Zulassungen, die mit dem AWG von Liso-Cel nur teilweise oder gar nicht übereinstimmen und/oder konnten keine vergleichbare Wirksamkeit nach BTKi-Versagen zeigen. Daher kommen sie als zVT für Liso-Cel im AWG nicht infrage (siehe Modul 3.1.2).

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, multizentrischen, einarmigen, Multi-Kohorten-Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 sowie auf der für die Zulassung supportiv eingereichten nicht-interventionellen Studie CA0821138, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) 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 r/r MCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTKi	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

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
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
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; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; E: Einschlusskriterium; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); r/r: Rezidiert oder refraktär; 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 17.10.2025 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) vorgenommen, da es sich bei der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 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 Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Für Liso-Cel wurde am 17.10.2025 eine systematische Registerrecherche zur Identifizierung von relevanten Studien durchgeführt. Die Registerrecherche erfolgte in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) und Clinical Trials Information

System (CTIS). 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 17.10.2025 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 –ergebnissen⁵. 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.

⁵ 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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA erfolgte am 17.10.2025 nach veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V, um weitere zusätzliche Informationen zu diesen Studien zu identifizieren.

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 Ausschlussgrundes 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 Ausschlussgrundes 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 erfolgte für die Studie TRANSCEND-NHL-001 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)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-Statements⁸ 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

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁷ 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.

⁸ 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.

der Studie bzw. veröffentlichte Informationen. Der Patientenfluss wurde anhand des TREND- bzw. STROBE-Flow-Charts dargestellt.

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-NHL-001

Folgende demografische und krankheitsspezifische Charakteristika aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 wurden zur Beschreibung der Studienpopulation aufgeführt:

Demografische und Baseline-Charakteristika

- Alter (Mittelwert (MW), Median, Minimum (Min), Maximum (Max), Standardabweichung (Standard Deviation, STD)),
- Altersgruppe (< 40, ≥ 40 bis < 65, ≥ 65; < 65, ≥ 65; < 75, ≥ 75 Jahre),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Abstammung (asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, indianische oder aus Alaska stammende Völker, Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln, weiß, nicht berichtet),

- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch, unbekannt),
- Körpergröße (MW, Median, Min, Max, STD),
- Körpergewicht (MW, Median, Min, Max, STD),
- Body Mass Index (BMI) (MW, Median, Min, Max, STD),
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) beim Screening (0, 1, 2),
- ECOG PS vor LDC (0, 1, 2, 3),
- ECOG PS vor Infusion mit Liso-Cel (0, 1, 2),
- Laktatdehydrogenase (LDH) vor LDC (MW, Median, Min, Max, STD; ≥ 500 U/L, < 500 U/L),
- Summe des Produkts aus senkrechten Durchmessern (Sum of the Product of Perpendicular Diameters, SPD) nach Independent Review Committee (IRC) vor LDC (MW, Median, Min, Max, STD; ≥ 50 cm², < 50 cm²),
- C-reaktives Protein (CRP) vor Infusion mit Liso-Cel (MW, Median, Min, Max, STD; ≥ 20 mg/l, < 20 mg/l),
- Absolute Lymphozytenzahl (Absolute Lymphocyte Count, ALC) vor Leukapherese ($\geq 0,1 \times 10^9/l$, $< 0,1 \times 10^9/l$, $\geq 0,3 \times 10^9/l$, $< 0,3 \times 10^9/l$),
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (Left Ventricular Ejection Fraction, LVEF) beim Screening (MW, Median, Min, Max, STD, ≥ 40 bis < 50 %, ≥ 50 %),
- Kreatinin-Clearance (Creatinine Clearance, CrCl) vor LDC (MW, Median, Min, Max, STD; < 60 ml/min, ≥ 60 ml/min).

Krankheitsspezifische Charakteristika

- Ki67-Proliferationsmarker (MW, Median, Min, Max, STD, ≥ 30 %, < 30 %),
- TP53-Mutation (ja, nein, unbestimmt, fehlend),
- Morphologie des Blastoids (ja, nein, fehlend),
- Komplexer Karyotyp (ja, nein, unbestimmt, fehlend),
- Refraktär oder rezidiert (refraktär, rezidiert),

- Vorausgegangene BTKi-Behandlung
 - Refraktär gegenüber BTKi,
- Vorausgegangene Ibrutinib-Behandlung
 - Refraktär gegenüber Ibrutinib,
- Vorausgegangene Venetoclax-Behandlung
 - Refraktär gegenüber Venetoclax,
- Vorausgegangene Alkylierungsmittel-Behandlung,
- Vorausgegangene Bendamustin-Behandlung,
- Vorausgegangene Anthrazyklin-Behandlung,
- Chemotherapie-refraktär oder chemotherapie-sensitiv (chemotherapie-refraktär, (Rückfall < 12 Monate nach autoSZT, letzte Chemotherapie), chemotherapie-sensitiv),
- Aktive Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei der ersten Infusion mit Liso-Cel (ja, nein, fehlend),
- Bestes vorheriges Ansprechen (komplettes Ansprechen (Complete Response (CR), partielles Ansprechen (Partial Response, PR), stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD)),
- Monate vom Zeitpunkt der einschlussberechtigten Diagnose bis zur ersten Infusion mit Liso-Cel (MW, Median, Min, Max, STD).

Vorausgegangene Therapien

- Vorausgegangene Therapien (hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) (autolog, allogene), Strahlentherapie, systemische Therapie),
- Anzahl vorausgegangener systemischer Therapien (MW, Median, Min, Max, STD; 1, 2, 3, 4, ≥ 5 Regime).

Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) vor LDC

- Bridging-Therapie (ja, nein),
- Art der Bridging-Therapie (nur systemische Therapie, nur Strahlentherapie, beides).

Studie CA0821138

In der Studie CA0821138 wurden erwachsene Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTKi

aus patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND-NHL-001 gegenüber der Vergleichsstudie ZUMA-2 untersucht. Um die Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika zwischen den Studien zu überprüfen, wurden relevante Confounder für die Durchführung des ITC aus der jeweiligen Studie herangezogen. Nachfolgend sind die hierzu verwendeten Baseline-Charakteristika für den ITC für die Endpunktkategorien Wirksamkeit und Verträglichkeit dargestellt (siehe Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Relevante Confounder für die Durchführung der ITC für die Wirksamkeits- und Verträglichkeits-Endpunkte – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel

	ITC zwischen Liso-Cel und Brexu-Cel	
	Wirksamkeit	Verträglichkeit
Matching-Faktor	Anzahl vorheriger Therapielinien $\geq 6^a$	Anzahl vorheriger Therapielinien $\geq 6^a$
Confounder, nach denen gewichtet wurde	Alter (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre)	Alter (≥ 65 Jahre vs. < 65 Jahre)
	Bridging-Therapie (ja vs. nein)	Bridging-Therapie (ja vs. nein)
	Vorausgegangene autoSZT ^b (ja vs. nein)	Vorausgegangene autoSZT ^b (ja vs. nein)
	Anzahl vorheriger Therapielinien (0, 1, 2, 3, 4, 5)	Anzahl vorheriger Therapielinien (0, 1, 2, 3, 4, 5)
	Refraktär auf die letzte Therapie ^c (ja vs. nein)	Refraktär auf die letzte Therapie ^c (ja vs. nein)
	sMIPI ^d (geringes vs. intermediäres vs. hohes Risiko)	sMIPI ^d (geringes vs. intermediäres vs. hohes Risiko)
Confounder, nach denen zusätzlich für die Sensitivitätsanalysen gewichtet wurde	Ki67-Proliferationsmarker ($\geq 30\%$ vs. $< 30\%$) ^e	Ki67-Proliferationsmarker ($\geq 30\%$ vs. $< 30\%$) ^e
	Morphologie des Blastoids (ja vs. nein) ^f	Morphologie des Blastoids (ja vs. nein) ^f
<p>a: Matching: Ausschluss von Patient:innen, die mehr als 5 vorherige Therapielinien erhalten haben, um die Zulassungskriterien von ZUMA-2 zu erfüllen.</p> <p>b: In TRANSCEND-NHL-001 betrug die Mindestzeit von der autoSZT bis zur Einverständniserklärung 25,4 Wochen. Daher erfüllen die Patient:innen in TRANSCEND-NHL-001 die Zulassungsvoraussetzungen von ZUMA-2, die Patient:innen mit autoSZT innerhalb von 6 Wochen vor der geplanten Infusion ausschlossen.</p> <p>c: Die Definition von „rezidiert“ und „refraktär“ wurde an die in ZUMA-2 verwendete Definition angepasst.</p> <p>d: Der sMIPI wurde bei ZUMA-2 zum Zeitpunkt der Diagnose und bei TRANSCEND-NHL-001 zum Zeitpunkt des Screenings ermittelt. Bei 2 Patient:innen in ZUMA-2 fehlten Angaben zum sMIPI.</p> <p>e: Angaben zum Ki67-Proliferationsmarker fehlten bei 7 Patient:innen in TRANSCEND-NHL-001 und bei 19 Patient:innen in ZUMA-2.</p> <p>f: Angaben zur Morphologie des Blastoids fehlten bei 11 Patient:innen im Treated Efficacy Analysis Set in TRANSCEND-NHL-001 und die Daten von ZUMA-2 wurden für 10 Patient:innen als unbekannt gemeldet.</p> <p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; sMIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index.</p> <p>Quelle: BMS 2025c</p>		

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Tabelle 4-4 zeigt eine Übersicht zu den erhobenen patientenrelevanten Endpunkten in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und CA0821138. 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 4-4: Übersicht der erhobenen patientenrelevanten Endpunkte in den Studien TRANSCEND-NHL-001 und CA0821138

Endpunktkategorie und Endpunkt	TRANSCEND-NHL-001	CA0821138
Mortalität		
OS	x	x
Morbidität		
ORR	x	x
CRR	x	x
DOR	x	x
TTR	x	-
PFS	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	-
Verträglichkeit		
Jegliche UE	x	-
SUE	x	-
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	x	-
Jegliche UESI	x	x ^c
Schwerwiegende UESI	x	-
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)	x	x ^c
Häufige UE nach SOC und PT ^a	x	-
Häufige SUE nach SOC und PT ^b	x	-
Häufig schwere UE nach SOC und PT ^b (CTCAE Grad ≥ 3)	x	-
<p>a: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 10 % der Patient:innen im Liso-Cel-treated Analysis Set aufgetreten sind.</p> <p>b: Als häufig wurden solche Ereignisse betrachtet, die bei mindestens 5 % der Patient:innen im Liso-Cel-treated Analysis Set aufgetreten sind.</p> <p>c: Es wurden jeweils die in den für den ITC verwendeten Einzelstudien verfügbaren Daten zu UESI ausgewertet.</p>		

Endpunktkategorie und Endpunkt	TRANSCEND-NHL-001	CA0821138
Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens; 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; ITC: Indirect Treatment Comparison; ORR: Gesamtansprechrate (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; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.		

Mortalität

Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Patientenrelevanz

Das Gesamtüberleben (Overall Survival, 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-NHL-001

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

Für die Analysen, die auf der ITT-Population basieren, war das OS als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Tod jeglicher Ursache definiert. Patient:innen, die eine Leukapherese aber keine Infusion mit Liso-Cel erhalten haben, wurden ebenfalls in der ITT-Population berücksichtigt. Die Auswertung zum OS umfasste alle verfügbaren Informationen zum Vitalstatus der Patient:innen. Daten der Patient:innen, die an der Langzeit-Nachbeobachtungs (Long-Term Follow-up, LTFU)-Studie GC-LTFU-001 teilgenommen haben, sind in der Analyse enthalten. Patient:innen, für die zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Information über den Überlebensstatus der Patient:innen vorlag, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Im Fall einer HSZT wurde zum Zeitpunkt der HSZT keine Zensierung vorgenommen.

Operationalisierung innerhalb der Studie CA0821138

Die Bewertung und Definition des OS basierte jeweils auf den Spezifikationen der den ITC zugrundeliegenden Studien (BMS 2025c). Für den ITC wurden das Liso-Cel-treated Efficacy

Analysis Set der Studie TRANSCEND-NHL-001 und die Modified Intention-to-Treat (mITT)-Population der Studie ZUMA-2 verwendet. Die Definition der Analysepopulation für die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Morbidität

Für die Nutzenkategorie Morbidität 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 Methodenpapier des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist das Gefühl und das Wahrnehmen von Funktionen und Aktivitäten der Patient:innen als patientenrelevant anzusehen (IQWiG 2023).

Da Patient:innen mit einem r/r MCL eine sehr schlechte Prognose aufweisen (DGHO 2023), ist das Erreichen eines Ansprechens ein positiver prognostischer Faktor für das Überleben der Patient:innen und daher relevant für die Therapieentscheidung. Vor diesem Hintergrund spielt das Ansprechen auf eine Therapie eine besondere Rolle in der Behandlung des MCL. 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 2025). Im Abschlussbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-Zell-NHL) und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (T-Zell-NHL) stellt das IQWiG fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung davon auszugehen ist, dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“ (IQWiG 2019).

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 die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR), ein zusammengesetzter Endpunkt bestehend aus den Einzelkomponenten CR und PR sowie die Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate, CRR) betrachtet. Die Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) und die Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response, TTR) sind 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-NHL-001

Nach internationalem Standard erfolgte die Bewertung des Therapieansprechens im AWG mit Hilfe bildgebender Verfahren, wie etwa der kombinierten Positronenemissionstomographie (PET) und Computertomographie (CT) (Cheson 2014).

Auch in der Studien TRANSCEND-NHL-001 lieferten bildgebende Verfahren (PET und/oder CT) die Basis der Bewertung des Tumoransprechens. Die Bewertung fand vor der Behandlung, einen Monat nach der Behandlung sowie zur Verlaufsbeurteilung etwa 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach der Gabe von Liso-Cel bis zur Krankheitsprogression (Progressive Disease, PD) statt. Für Patient:innen, die ein CR erreichten, waren zur Verlaufskontrolle nur CT-Scans erforderlich, es sei denn in einem der CT-Scans wurde eine Progression festgestellt. Für Patient:innen, die eine/ein Progression/Rezidiv erlitten oder eine andere nachfolgende Anti-Krebsbehandlung erhielten, wurden keine PET/CT-Scans mehr durchgeführt. Bei Patient:innen, die nach der Infusion mit Liso-Cel eine HSZT erhielten, aber keine andere nachfolgende Anti-Krebsbehandlung, sollten PET/CT-Scans weiterhin anhand der vorausgegangenen Kriterien durchgeführt werden. Zur Verifizierung der PD sollten PET-Scans durchgeführt werden.

Hauptanalyse: Gesamtansprechen

Das Gesamtansprechen, operationalisiert als ORR, wurde in der ITT-Population ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

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

Die Hauptanalyse erfolgte anhand der Bewertung durch ein 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, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt. Die Klassifikation des Ansprechens erfolgte ebenfalls nach den Lugano-Kriterien (Cheson 2014). In der ITT-Population wurde das beste Ansprechen für Patient:innen, die keine Infusion mit Liso-Cel erhielten, als „nicht auswertbar“ eingestuft. Diese Patient:innen wurden nicht im Zähler, aber im Nenner für die Berechnung berücksichtigt (Non-Responder-Imputation).

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 ein CR, ein PR oder eine SD war. In solch einem Fall wurde der Patient / die Patientin bei der Berechnung der ORR als Non-Responder betrachtet.

Hauptanalyse: Rate des kompletten Ansprechens (CRR)

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

Die CRR war 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 war definiert als Zeit seit dem ersten dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zur ersten Dokumentation einer PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. Das erste dokumentierte Ansprechen war definiert als das späteste Datum, zu welchem die erforderlichen Messungen zur Bestätigung eines Ansprechens durchgeführt wurden. 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 dargestellt, die ein PR oder besseres Ansprechen erreichten.

Die Auswertung erfolgte anhand der Bewertung durch das IRC, basierend auf den anerkannten und validierten Lugano-Kriterien (Cheson 2014) unter Verwendung der EMA Zensierungsregel (siehe Tabelle 4-5).

Tabelle 4-5: Zensierungsregeln der EMA

Szenario	Zensierungsregeln der EMA	
	Zensierung/Ereignis	Zeitpunkt
Tod oder dokumentierte PD	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt, je nachdem, was früher eintrat
Beginn einer erneuten Anti-Lymphomtherapie vor PD oder Tod	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt, je nachdem, was früher eintrat
Auftreten eines Ereignisses nach Fehlen von mindestens 2 aufeinanderfolgenden geplanten Krankheitsbewertungen	Ereignis	Dokumentierte PD oder Todeszeitpunkt, je nachdem, was früher eintrat
Keine beobachtete PD und kein Tod	Zensierung	Letzter adäquater Auswertungszeitpunkt am oder vor dem frühesten Zensurereignis
Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease). Quelle: EMA 2012		

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

Die TTR wurde in der ITT-Population ausgewertet, eingeschränkt auf Patient:innen, die ein PR oder ein CR erreichten. Die Definition der Analysepopulation ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

Die TTR war als der Zeitraum von der ersten Infusion mit Liso-Cel bis zum ersten Auftreten eines Ansprechens (PR oder CR) definiert. Für die Analyse wurde die Bewertung durch das IRC basierend auf den Lugano-Kriterien berücksichtigt (Cheson 2014).

Operationalisierung innerhalb der Studie CA0821138

Die Bewertung und Definition des Ansprechens basierten jeweils auf den Spezifikationen der dem ITC zugrundeliegenden Studien. Das Ansprechen wurde in der Studie CA0821138 in Form der ORR, der CRR sowie der DOR untersucht (BMS 2025c). Für den ITC wurden das Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set der Studie TRANSCEND-NHL-001 und die mITT-Population der Studie ZUMA-2 verwendet. Die Definition der Analysepopulation für die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

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 PD 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 PD geht unmittelbar mit dem Scheitern der Therapie einher, was beim r/r MCL von besonderer Bedeutung ist, weil diese Patient:innen eine sehr schlechte Prognose haben (DGHO 2023).

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 basierte auf den standardisierten Kriterien der international anerkannten Lugano-Klassifikation (Cheson 2014), durch welche die Validität gegeben ist.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND-NHL-001

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 war das PFS definiert als der Zeitraum von Leukapherese bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentieren PD oder zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat.

Das Datum der PD war definiert als das früheste Datum aller Erhebungen, die zur PD führen. Patient:innen, die eine Leukapherese, aber keine Infusion mit Liso-Cel erhalten haben, wurden ebenfalls in der ITT-Population berücksichtigt. Patient:innen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts am Leben waren und keine PD aufwiesen, wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Zusätzliche Liso-Cel-Zyklen waren kein Zensierungsgrund, sodass die Daten dieser Patient:innen in die Analyse mit eingehen.

Das PFS wurde durch das IRC auf Basis bildgebender Verfahren (PET und/oder CT) und den anerkannten und validierten Lugano-Kriterien bewertet (Cheson 2014). Die Auswertung erfolgte unter Verwendung der Zensierungsregel der EMA (siehe Tabelle 4-5).

Operationalisierung innerhalb der Studie CA0821138

Die Bewertung und Definition des PFS basierte jeweils auf den Spezifikationen der dem ITC zugrundeliegenden Studien (BMS 2025c). Für den ITC wurden das Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set der Studie TRANSCEND-NHL-001 und die mITT-Population der Studie ZUMA2 verwendet. Die Definition der Analysepopulation für die Studie TRANSCEND-NHL-001 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 2021b, 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 zur Behandlung hämatologischer und onkologischer Erkrankungen etabliert (DGHO 2013). Der EORTC QLQ-C30 ist somit als valide einzustufen.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND-NHL-001

Die Symptomatik gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 wurde in der Studie TRANSCEND-NHL-001 im patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome, PRO) / Quality of Life (QoL) Evaluable Set ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation für die Studie TRANSCEND-NHL-001 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 verfügbare Erhebungszeitpunkt vor oder am Tag der Verabreichung der ersten Dosis von Liso-Cel.

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 2025c) 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; Schwenkglens 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-NHL-001

Der Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS wurde in der Studie TRANSCEND-NHL-001 im PRO/QoL Evaluable Set ausgewertet. Die Definition der Analysepopulation für die Studie TRANSCEND-NHL-001 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 verfügbare Erhebungszeitpunkt vor oder am Tag der Verabreichung der ersten Dosis von Liso-Cel.

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 2025c).

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 hämatologischer und onkologischer Erkrankungen etabliert (DGHO 2013). Der EORTC QLQ-C30 ist somit als valide einzustufen.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND-NHL-001

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. Die der 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.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind ein Maß für die Verträglichkeit der Therapie und somit für die Sicherheit der Therapie. Sie sind vor allem in Hinblick auf ihre Schwere, Häufigkeit und Behandelbarkeit patientenrelevant. Das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen kann einerseits zu einem Therapieabbruch führen, was eine Reduktion der Effektivität einer Behandlung zur Folge hat, und andererseits 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 2025c).

Validität

Die Endpunkte zur Verträglichkeit werden als valide betrachtet. Die Erhebung und Dokumentation von UE erfolgen im Rahmen klinischer Studien standardisiert. Alle UE wurden in der Studie TRANSCEND-NHL-001 entsprechend durch die Prüfärzt:innen nach dem National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 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 darstellen (Lee 2014). Es kann somit weitestgehend ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der Nebenwirkungen einer subjektiven Interpretation unterliegt.

Operationalisierung innerhalb der Studie TRANSCEND-NHL-001

Die Verträglichkeit wurde in der Studie TRANSCEND-NHL-001 im Liso-Cel-treated Analysis Set ausgewertet. UE, welche zwischen der Leukapherese und LDC bzw. zwischen LDC und Infusion mit Liso-Cel auftraten, wurden für die ITT-Population erfasst. Die Definition der Analysepopulation für die Studie TRANSCEND-NHL-001 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. Dazu gehören neu auftretende Krankheiten, Verschlechterungen von Begleiterkrankungen sowie Verletzungen oder jegliche die Gesundheit der Patient:innen einschränkende Begleiterscheinungen, wobei auch Laborparameter dazuzählen. Zudem sollte jegliche Verschlechterung ebenfalls als UE aufgefasst werden.

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 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 26.0 kodiert und für die verschiedenen Systemorganklassen (System Organ Class, SOC), Preferred Term (PT) und Berichtszeiträume zusammengefasst. Die Schwere der UE wurde durch Prüfer:innen nach NCI CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Eine Ausnahme ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches gemäß den Lee-Kriterien eingestuft wurde (Lee 2014). Trat bei einem Patient / einer Patientin mehrfach dasselbe UE auf, wurde dieser Patient / diese Patientin nur einmal für diesen Typ gezählt.

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 war hierbei definiert als jegliche UE, die:

- im Tod resultierten,
- unmittelbar lebensbedrohlich waren (d. h. nach Einschätzung von Prüfer:innen befand sich der Patient / die Patientin aufgrund des UE in unmittelbarer Todesgefahr),
- eine Hospitalisierung oder Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung bewirkten,
- in einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Unfähigkeit (d. h. eine erhebliche Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben) resultierten,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergehen,
- oder ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis darstellten (bewertet durch Prüfer:innen),
 - ein wichtiges medizinisches Ereignis war definiert als ein Ereignis, das die Patient:innen gefährden kann oder einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern kann, um eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ereignisse zu verhindern.

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

- Zytokin-Freisetzungssyndrom,
- Neurologische Toxizität,
- infusionsbezogene Reaktionen,

- Makrophagenaktivierungssyndrom,
- Tumorlysesyndrom,
- Hypogammaglobulinämie,
- länger anhaltende Zytopenie (definiert als CTCAE Grad ≥ 3 Zytopenien, die bei der Visite am Studientag 29 nicht abgeklungen waren, basierend auf Laborwerten),
- Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3),
- sekundäre Malignität,
- Autoimmunerkrankungen.

Operationalisierung innerhalb der Studie CA0821138

Die Verträglichkeit wurde in der Studie CA0821138 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 dem ITC zugrundeliegenden Studien (BMS 2025c). Folgende UESI sind umfasst:

Liso-Cel vs. Brexu-Cel:

- jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom,
- schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3),
- jegliche von Prüfer:innen identifizierte Neurologische Toxizität oder gemäß Studienprotokoll,
- schwere von Prüfer:innen identifizierte Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) oder gemäß Studienprotokoll,
- jegliche Infektionen,
- schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3),
- länger anhaltende schwere Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3),
- länger anhaltende schwere Thrombozytopenie (CTCAE Grad ≥ 3),
- länger anhaltende schwere Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3).

Die verwendeten Analysepopulationen sowie die Definitionen der Analysepopulationen für die Studie TRANSCEND-NHL-001 sind in Abschnitt 4.2.5.2.4 dargestellt.

4.2.5.2.3 Berichtszeiträume

Studie TRANSCEND-NHL-001

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 – Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie)), die Behandlungsphase (LDC und Infusion mit Liso-Cel bis Tag 29 danach) und die Nachbehandlungsphase (zwei Jahre ab Tag 30 nach der Infusion mit Liso-Cel).

Die Patient:innen der Studie TRANSCEND-NHL-001 wurden über einen Zeitraum von mindestens 24 Monaten ab der Infusion mit Liso-Cel nachverfolgt. Eingeschlossene Patient:innen, die keine Infusion mit Liso-Cel erhielten, wurden bis 30 Tage ab der letzten Studienprozedur (z. B. Leukapherese, LDC, Bridging-Therapie) bezüglich Verträglichkeit und bis zum Austritt aus der Studie bezüglich des Überlebens nachbeobachtet. 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 werden für die Nutzenbewertung dargestellt:

- 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,
- Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich 90 Tage nach der Gabe von Liso-Cel: Auswertung erfolgte im Liso-Cel-treated Analysis Set (entspricht TEAE),
- Ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel bis zum Datenschnitt/Ende der Studie. Die Nachbehandlungsphase begann 91 Tage nach dem letzten Liso-Cel-Zyklus oder mit Start einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie oder einer Wiederbehandlung mit Liso-Cel, wenn die Patient:innen vor Ablauf von 91 Tagen nach dem letzten Liso-Cel Zyklus eine nachfolgende Anti-Krebstherapie oder eine Wiederbehandlung mit Liso-Cel begonnen hatten. Daher umfassen diese Analysen sowohl UE, die nach einer Wiederbehandlung mit Liso-Cel gemeldet wurden, als auch solche, die nach einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie auftraten. Es wurden in diesem Zeitraum nur UE und SUE im Zusammenhang mit Liso-Cel und/oder Verfahren gemäß Studienprotokoll erfasst.

Studie CA0821138

Für die Studie CA0821138 wurden die in den jeweiligen zugrundeliegenden Studien definierten Beobachtungszeiten verwendet. Dabei wurde für den ITC der Datenschnitt vom 16.05.2024 der Studie TRANSCEND-NHL-001 gegenüber dem Datenschnitt vom 24.07.2021 für die

Wirksamkeit, vom 23.07.2022 für OS und vom 31.12.2019 und 24.07.2021 für die Verträglichkeit der Studie ZUMA-2 verglichen (BMS 2025c).

4.2.5.2.4 Relevante Kohorten und Analysepopulationen

Studie TRANSCEND-NHL-001

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 umfasst zwei Kohorten: Kohorte 1 r/r Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und Follikuläres Lymphom Grad 3B (DLBCL, PMBCL und FL3B) in der Drittlinientherapie oder später (3L+); Kohorte 2 r/r MCL 3L+, wovon die MCL-Kohorte für das vorliegende Nutzendossier relevant ist (BMS 2021a).

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 sind die folgenden präspezifizierten Analysepopulationen der MCL-Kohorte 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 sowie für eine Behandlung mit Liso-Cel in den Dosisstufen (Dose Level, DL) DL1S (50×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen) oder DL2S (100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen) vorgesehen waren. Die Population über beide Dosisstufen hinweg wird im Studienbericht als Leukapheresed (ITT) Set bezeichnet.
2. Das Liso-Cel-treated Analysis Set umfasst alle Patient:innen der ITT-Population, die mit Liso-Cel in den Dosisstufen DL1S (50×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen) oder DL2S (100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen) behandelt wurden.
3. Das Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set beinhaltet alle Patient:innen des Liso-Cel-treated Analysis Set, die basierend auf der Bewertung des IRC vor der Infusion mit Liso-Cel eine PET-positive Erkrankung aufwiesen.
4. Das Primary Analysis Set (PAS) beinhaltet alle Patient:innen, die zu Baseline eine PET-positive Erkrankung aufwiesen und bei denen mindestens zwei vorherige systemische Therapielinien mit einem Alkylierungsmittel, einem BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) fehlgeschlagen sind, die mit dem empfohlenen Dosierungsschema mit einem konformen Produkt behandelt wurden (DL2S) und die zu den Dosisfindungs-, Dosisexpansions- und Dosisbestätigungs-Gruppen gehörten.
5. Das PRO/QoL Evaluable Set umfasst alle Patient:innen des Liso-Cel-treated Analysis Set, die das jeweilige PRO-Messinstrument zu Baseline und mindestens einmal nach der Infusion mit Liso-Cel ausgefüllt haben.

Studie CA0821138

Für die Studie CA0821138 wurde für Liso-Cel die MCL-Kohorte 3L+ aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 herangezogen und mit der entsprechenden MCL 3L+ Patientenpopulation der Vergleichsstudie ZUMA-2 verglichen.

In der Studie CA0821138 wurden für die einzelnen ITC die in Tabelle 4-6 dargestellten Analysepopulationen herangezogen.

Tabelle 4-6: Analysepopulationen der Studie CA0821138

Studie	Behandlungsarm	Analysepopulation
Wirksamkeitsendpunkte		
TRANSCEND-NHL-001	Liso-Cel	Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set
ZUMA-2	Brexu-Cel	mITT-Population
Verträglichkeit		
TRANSCEND-NHL-001	Liso-Cel	Liso-Cel-treated Analysis Set
ZUMA-2	Brexu-Cel	Safety Analysis Set Overall Set für länger anhaltende Zytopenie, länger anhaltende Neutropenie, und länger anhaltende Thrombozytopenie
Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; ITT: Intention-to-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mITT: Modified Intention-to-Treat. Quelle: BMS 2025c		

Das Overall Set der Studie ZUMA-2 umfasst erwachsene Patient:innen mit r/r MCL nach ≤ 5 vorherigen Therapielinien. Die vorherige Therapie musste eine Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper und eine BTK-Inhibitor-Therapie mit Ibrutinib oder Acalabrutinib umfassen. Die BTK-Inhibitor-Therapie musste nicht die letzte Therapie vor Studienbeginn sein und die Patient:innen mussten nicht refraktär gegenüber einer BTK-Inhibitor-Therapie sein.

Die mITT-Population und das Safety Analysis Set der Studie ZUMA-2 umfassen Patient:innen des Overall Sets, die mit Brexu-Cel in einer Dosierung von 2×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht behandelt wurden.

4.2.5.2.5 Methodik der Auswertung**Studie TRANSCEND-NHL-001*****Auswertungsmethoden***

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie TRANSCEND-NHL-001 erfolgten ausschließlich deskriptive Auswertungen.

Ereigniszeitanalysen

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

Auswertung longitudinaler Endpunkte

Kontinuierliche Endpunkte, wie die PRO zur Erfassung der Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes, wurden als Veränderungen der Skalenwerte im Studienverlauf grafisch dargestellt.

Binäre 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 CA0821138

Alle Endpunkte in der Studie CA0821138 wurden mittels eines Matching-adjustierten indirekten Vergleichs (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 Vergleichstherapie (Brexu-Cel). Die Eignung und Vergleichbarkeit der zugrundeliegenden Studien wurden hinsichtlich des Studiendesigns, der Populationen sowie der Operationalisierungen der Endpunkte überprüft (BMS 2025c).

Confounder Identifikation

Bei vergleichenden Studien ohne Randomisierung ist eine adäquate Adjustierung für Confounder ein zentraler Aspekt, um eine möglichst unverzerrte Schätzung für den Unterschied im Behandlungseffekt zu gewährleisten (IQWiG 2023). Um diesem Aspekt gerecht zu werden, erfolgte eine Identifizierung von potentiellen Confoundern. Dabei wurden zunächst relevante Confounder aus bereits durchgeführten MAIC von Liso-Cel in anderen aggressiven Lymphomen identifiziert, welche durch relevante Confounder aus den Patientencharakteristika der zugrundeliegenden Studien (TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2) ergänzt wurden. Anschließend erfolgte ein Review von in anderen MAIC im AWG publizierten Confoundern sowie eine Konsultierung von klinischen Expert:innen. Insgesamt wurden 43 potenziell wichtige Confounder identifiziert und von klinischen Expert:innen hinsichtlich ihrer Relevanz beurteilt. Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte wurde jeweils eine separate Rangliste der Confounder erstellt. Die detaillierten Ergebnisse sind im Studienbericht aufgeführt (BMS 2025c).

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

Die Methodik des Matching und der Adjustierung optimiert bei der Durchführung des ITC eine exakte Ausgewogenheit der Confounder zwischen den Studien. Für den ITC wurden die PID

aus der Studie TRANSCEND-NHL-001, die nicht die Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichsstudie ZUMA-2 erfüllten, ausgeschlossen (Matching). Danach erfolgte eine neue Gewichtung der PID anhand der Confounder, um eine bestmögliche Angleichung an die Vergleichsstudie zu erreichen. Diese Populationsadjustierung erfolgte mittels Method-of-Moments Propensity Score Algorithmus. Die im ersten Schritt identifizierten relevanten Confounder wurden hinsichtlich der Ähnlichkeit der Definitionen, der prognostischen Stärke und der Auswirkung der Gewichtung auf das Modell für den ITC berücksichtigt, sofern sie in beiden Studien verfügbar waren (BMS 2025c). Auf Grundlage der ermittelten Gewichte wurden die Endpunkte ausgewertet.

Binäre Endpunkte

Nach dem Matching und der Adjustierung der Patient:innen aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 an die Vergleichsstudie ZUMA-2 wurde für die binären Endpunkte ORR, CRR sowie die Verträglichkeit zunächst, wie präspezifiziert, der Behandlungseffekt mittels eines gewichteten, generalisierten, linearen Regressionsmodells berechnet und das OR geschätzt. Für eine einheitliche Darstellung der Schätzung des Behandlungseffekts und aufgrund der geringeren Relevanz des OR für die Ableitung eines Zusatznutzens wurde der Behandlungseffekt für alle binären Endpunkte mittels eines Poisson-Modells als Rate Ratio (RR) geschätzt (BMS 2025c).

Ereigniszeitanalysen

Für die Endpunkte OS, DOR und PFS wurden die gewichteten PID aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Pseudo-PID kombiniert (dabei wurde die Gewichtung für die Pseudo-Beobachtungen als 1 definiert), die die Patient:innen aus der Vergleichsstudie repräsentierten. 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 eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet und das Hazard Ratio (HR) geschätzt (BMS 2025c).

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 Heterogenitätsschätzung⁹ 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 verwendet¹⁰ 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^{11,9} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den

⁹ 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.

¹⁰ 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.

¹¹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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-NHL-001

Für die Nutzenbewertung wurde für die Studie TRANSCEND-NHL-001 keine Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Studie CA0821138

Für den Vergleich von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) aus der Studie CA0821138 wurden Sensitivitätsanalysen unter Einbezug von zwei zusätzlichen Confoundern durchgeführt. Dadurch erfolgte eine Adjustierung nach insgesamt acht Confoundern, im Gegensatz zu den sechs Confoundern in der Hauptanalyse. Die zusätzlichen Confounder waren der Ki67-Proliferationsmarker ($\geq 30\%$ vs. $< 30\%$) und die Morphologie des Blastoids (ja vs. nein) (siehe Tabelle 4-3).

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-NHL-001 erfolgt deskriptiv in Anhang 4-G. In der Studie CA0821138 wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit erfolgten für alle Endpunkte im Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set und für die Endpunkte ORR und CRR zusätzlich als Forest Plots in der ITT-Population. Die Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit erfolgten im Liso-Cel-treated Analysis Set. Folgende präspezifizierte Subgruppenanalysen wurden durchgeführt:

Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit

- Alter ((1) < 40, ≥ 40 bis < 65, ≥ 65 Jahre; (2) < 65, ≥ 65 Jahre; (3) < 75, ≥ 75 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel),
- Geschlecht (männlich, weiblich),

- Abstammung (weiß, andere Abstammungen),
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch),
- Vorheriger HSZT-Status (ja, nein),
- Status des vorherigen Ansprechens (refraktär, rezidiert auf letzte vorherige Therapie),
 - Der Status ist refraktär, wenn bei einer Patientin / einem Patienten nach der letzten vorherigen Behandlung weniger als ein CR erreicht wurde; ansonsten ist der Status rezidiert.
- Krankheitsstatus des ZNS (bekannte ZNS-Erkrankung, keine bekannte ZNS-Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel),
- Status des vorherigen Ansprechens auf eine Chemotherapie (chemotherapie-refraktär, chemotherapie-sensitiv auf letzte Chemotherapie),
 - Der Status ist chemotherapie-refraktär, wenn Patient:innen eine SD oder PD auf das letzte chemotherapie-haltige Regime erreicht haben oder < 12 Monate nach autoSZT ein Rezidiv erlitten haben; andernfalls ist der Status chemotherapie-sensitiv.
- Bestes Gesamtansprechen (CR, PR) (Analyse wurden nur für OS, DOR und PFS ausgewertet),
- Bridging-Therapie (ja, nein),
- Ki67-Proliferationsmarker ($\geq 30\%$, $< 30\%$),
- TP53-Mutation (ja, nein),
- Morphologie des Blastoids (ja, nein).

Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit

- Alter ((1) < 40, ≥ 40 bis < 65, ≥ 65 Jahre; (2) < 65, ≥ 65 Jahre; (3) < 75, ≥ 75 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Abstammung (weiß, andere Abstammungen),
- Krankheitsstatus des ZNS (bekannte ZNS-Erkrankung, keine bekannte ZNS-Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel).

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 darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ 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)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ 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 ist¹⁶.

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).

¹² 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

¹³ 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.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ 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^{17, 18, 19}

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.

¹⁷ 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.

¹⁸ 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

¹⁹ 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 4-7: 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
Keine	-	-	-	-	-

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 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: 17.10.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Keine	-

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.

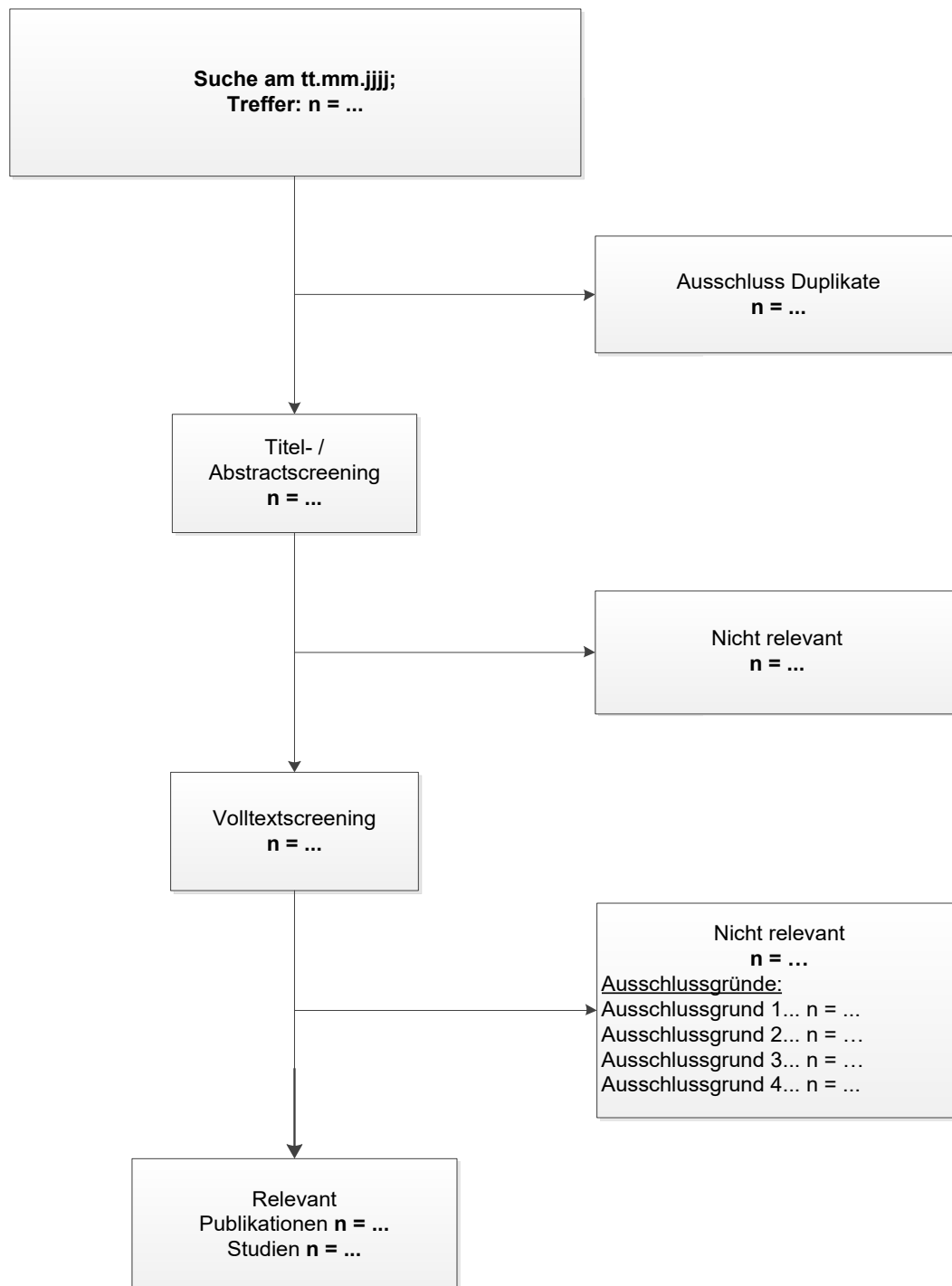


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-7) 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 4-9: 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 4-9 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 4-7) 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 4-10: 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 4-10 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, 0, 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 4-11: 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 4-12: 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 4-13: 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 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
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 4-15: 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 4-16: 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 Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: 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 4-18: 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 4-19: 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 4.3.1.3.1.²⁰

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.
- 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.

¹⁶ unbesetzt

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 -20 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-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 4-21 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 4-21: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-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 4-22: 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. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-23: 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 4-24: 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 4-25: 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 4-26: 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.

4.3.2.2.2 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 4-27: 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 4-28: 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 4-29: 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 4-30: 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 4-31: 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
017001 (TRANSCEND-NHL-001) NCT02631044	Ja	Ja	Abgeschlossen	<u>Studiendauer:</u> ca. 8 Jahre <u>Datenschnitte:</u> 12.04.2019 ^a 12.08.2019 ^a 28.09.2021 ^a 19.01.2023 ^a 16.05.2024 ^a	Liso-Cel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA0821138	Nein ^b	Ja	Abgeschlossen	<u>Datenschnitte^c:</u> Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001) 16.05.2024 (für Wirksamkeits- und Verträglichkeitsvergleiche) Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2) 24.07.2019 (für Wirksamkeitsvergleiche) 23.07.2022 (für OS) 31.12.2019 und 24.07.2021 (für Verträglichkeitsvergleiche) Pirtobrutinib (aus Studie BRUIN) 05.05.2023 (für Wirksamkeitsvergleiche)	Liso-Cel Brexu-Cel Pirtobrutinib
GC-LTFU-001 NCT03435796	Nein	Ja	Laufend	<u>Studiendauer:</u> Mind. 15 Jahre	Keine (LTFU-Studie)
NCT06788652 CA0821093	Nein	Ja	Laufend	<u>Studiendauer:</u> Max. 15 Jahre	Liso-Cel (Langzeitnachbeobachtung)

a: Die Datenschnitte 12.04.2019 und 12.08.2019 erfolgten sowohl für die LBCL- als auch für die MCL-Kohorte. Der Datenschnitt 28.09.2021 erfolgte nur für die LBCL-Kohorte. Die Datenschnitte 19.01.2023 und 16.05.2024 erfolgten nur für die MCL-Kohorte.

b: Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA supportiv zur Zulassungsstudie eingereicht.

c: Die Studiendauer ist nicht zutreffend, da es sich bei der Studie CA0821138 um eine nicht-interventionelle Studie eines indirekten Behandlungsvergleichs handelt.

Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); LBCL: Großzelliges B-Zell-Lymphom (Large B-Cell Lymphoma); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); NCT: Number of Clinical Trials; OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); LTFU: Langzeit-Nachbeobachtung (Long-Term Follow-up); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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: 17.10.2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-31 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GC-LTFU-001 NCT03435796	Keine Intervention (LTFU-Studie)
NCT06788652 CA0821093	Noch keine Ergebnisse vorliegend
Abkürzungen: LTFU: Langzeit-Nachbeobachtung (Long-Term Follow-up); NCT: Number of Clinical Trials.	

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.

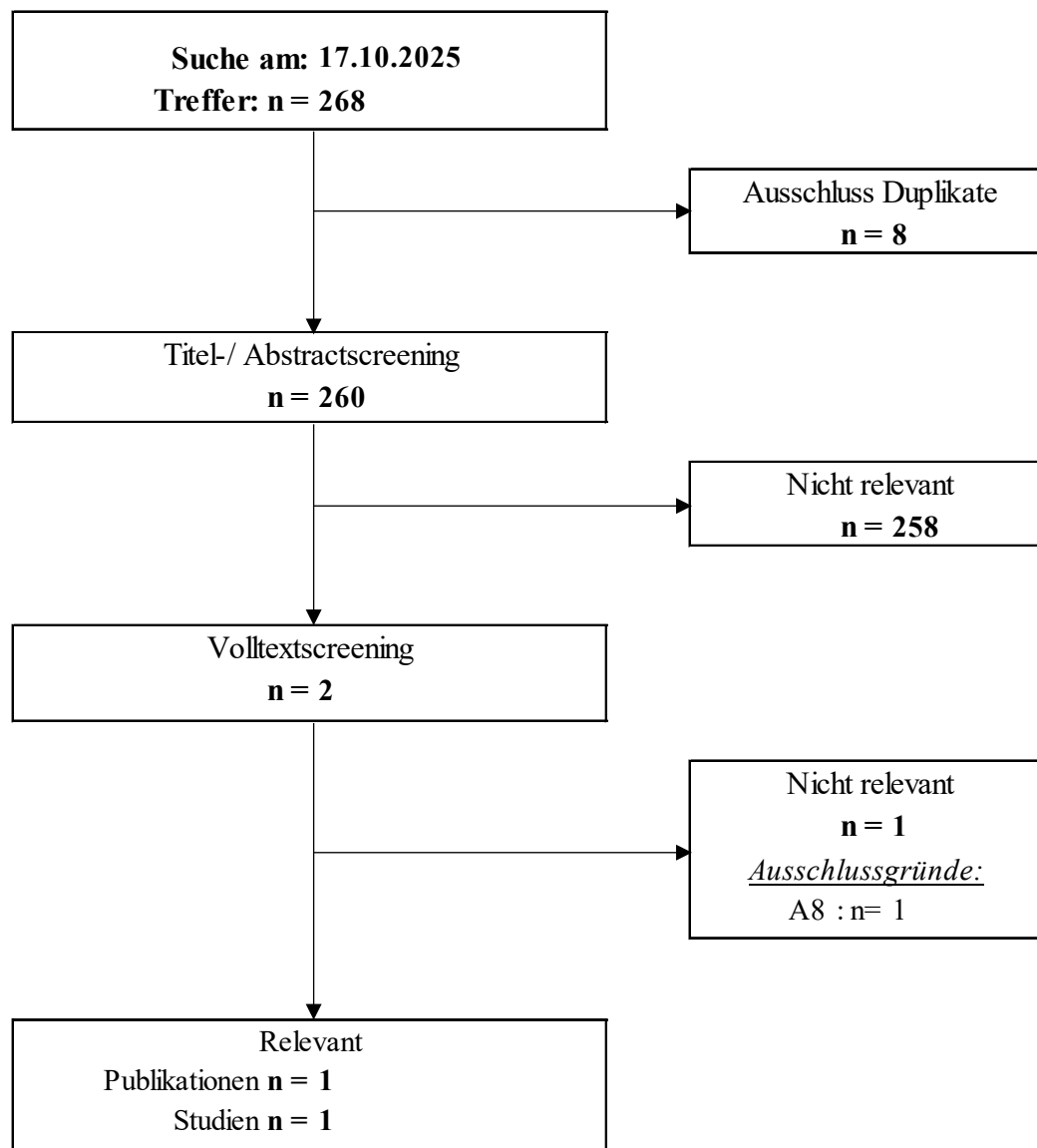


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu Liso-Cel wurde in den Datenbanken EMBASE, MEDLINE und Cochrane Central Register of Controlled Trials am 17.10.2025 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 268 Treffer, von denen 260 nach Entfernung der Duplikate ($n = 8$) anhand der Titel und Abstracts gesichtet wurden. Nach Ausschluss von 258 Publikationen wurden zwei Publikationen im Volltextscreening betrachtet. Die nicht relevante Publikation ($n = 1$) wurde ausgeschlossen, sodass eine Publikation verblieb. Es handelt sich hierbei um eine Publikation zur Studie TRANSCEND-NHL-001 (Wang 2024).

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 4-31) 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 4-33: 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-NHL-001	clinicaltrials.gov: NCT02631044 (ClinicalTrials.gov 2024)	Ja	Ja	Abgeschlossen
<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: EudraCT: EU Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: Number of Clinical Trials.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 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.

Stand der Information: 17.10.2025

Über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank konnten bei der Suche am 17.10.2025 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 4-31) 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 4-34: 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 4-34 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: 17.10.2025

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 4-35: 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-NHL-001	Ja	Ja	Nein	Ja (BMS 2024)	Ja clinicaltrials.gov: NCT02631044 (ClinicalTrials.gov 2024)	Ja (Wang 2024)
nicht-interventionell						
CA0821138	Nein ^e	Ja	Nein	Ja (BMS 2025c)	Nein	Nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (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 supportiv zur Zulassungsstudie eingereicht.</p> <p>Abkürzungen: EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; NCT: Number of Clinical Trials.</p>						

Im Zulassungsverfahren von Liso-Cel für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors, wurde neben der einarmigen Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 ebenfalls supportiv

eine nicht-interventionelle Studie bei der EMA eingereicht. Die Studie CA0821138 vergleicht patientenindividuelle Daten von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 gegenüber Pirtobrutinib (aus der Studie BRUIN) und Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) mithilfe von ITC unter Anwendung von MAIC-Analysen. Nach Ansicht von BMS ist die CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel derzeit die bevorzugte Therapieoption zur Behandlung des r/r MCL 3L+ einschließlich eines BTKi für Patient:innen, die für eine CAR-T-Zelltherapie infrage kommen. Entsprechend wird Brexu-Cel als zVT angesehen (siehe Modul 3). Deshalb wird im vorliegenden Dossier nur der ITC gegenüber Brexu-Cel dargestellt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die für die Nutzenbewertung relevanten Studien sind somit die einarmige Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 sowie die Studie CA0821138, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) mittels ITC gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) 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.

Tabelle 4-36: 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-NHL-001 ^a	Einarmige, offene, multizentrische, Multi-Kohorten, nahtlose („seamless“) Phase I-Studie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit r/r MCL nach mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie; die Patient:innen müssen mit einem Alkylierungsmittel, einem BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) behandelt worden sein.	<u>Intervention:</u> Liso-Cel: ITT-Population (N = 104) Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) PRO/QoL Evaluable Set (N = 69)	<u>Studiendauer:</u> ca. 8 Jahre (abgeschlossen) <u>Datenschnitte:</u> 19.01.2023 (Database lock: 31.03.2023) 16.05.2024 (Database lock: 17.07.2024)	<u>Ort:</u> 14 Zentren in USA <u>Zeitraum:</u> 01/2016 – 05/2024 Zeitraum MCL-Kohorte: 03/2016 – 05/2024	<u>Primärer Endpunkt:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse) • Gesamtansprechrate <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) • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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
CA0821138 ^b	Nicht-interventionelle, retrospektive, indirekte Vergleichsstudie	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem oder refraktärem MCL ab der dritten Therapielinie	Nicht zutreffend ^b Für den ITC relevante Populationen der jeweiligen Studie: Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001): Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set (N = 83) Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2): mITT-Population (N = 68) Safety Analysis Set (N = 68) Overall Set (N = 82) ^c	<u>Datenschnitte:</u> Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001): <ul style="list-style-type: none"> • 16.05.2024 Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2): <ul style="list-style-type: none"> • 24.07.2019 und 31.12.2019 (für Verträglichkeit)^c • 24.07.2021 (für Wirksamkeitsendpunkte außer Gesamtüberleben) • 23.07.2022 (für Gesamtüberleben) 	Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001): USA Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2): Deutschland, Frankreich, Niederlande, USA 05/2023 – 11/2024	<u>Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate • Rate des kompletten Ansprechens • Dauer des Ansprechens • Gesamtüberleben • Progressionsfreies Überleben • Verträglichkeit (UESI)

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-NHL-001 handelt es sich um eine Multi-Kohorten-Studie, in welche Patient:innen mit r/r B-Zell NHL nach mindestens zwei vorangegangenen systemischen Therapielinien oder nach einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation eingeschlossen wurden. Die dargestellten Informationen beziehen sich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population von Patient:innen mit r/r MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie mit einem Alkylierungsmittel, einem BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff).</p> <p>b: Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) und Pirtobrutinib (aus der Studie BRUIN) mittels ITC verglichen wurde. Die dargestellten Informationen beziehen sich auf den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Vergleich gegenüber Brexu-Cel.</p> <p>c: Für die UESI länger anhaltende Zytopenie, länger anhaltende Thrombozytopenie und länger anhaltende Neutropenie wurden für Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 die Daten aus dem EMA-Assessment-Report im Overall Set mit dem Datenschnitt 24.07.2019 herangezogen, da diese den aktuellsten Datenstand widerspiegeln. Für die restlichen UESI wurden die Daten aus Wang et. al. im Safety Analysis Set mit dem Datenschnitt 31.12.2019 herangezogen (FDA 2020; Wang 2020).</p> <p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CD: Cluster of Differentiation; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); mITT: Modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QoL: Quality of Life; r/r: Rezidiert oder refraktär; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p>						

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Interventionen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Intervention	Kontrollarm	Vorbereitung.
TRANSCEND-NHL-001	Einmalige Infusion mit Liso-Cel in den Dosisstufen: DL1S: 50×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen, DL2S: 100×10^6 lebensfähige CAR-positive 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 – 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 (650 mg p.o.) und Diphenhydraminhydrochlorid ($25 - 50 \text{ mg p.o. oder i.v.}$) erhalten. Patient:innen konnten nach Ermessen des Prüfarztes/der Prüfarztin während der Herstellung von Liso-Cel (d. h. zwischen Screening und Leukapherese sowie zwischen Leukapherese und LDC) eine Bridging-Therapie erhalten.
CA0821138 ^a	<u>Liso-Cel:</u> siehe TRANSCEND-NHL-001 <u>Brexu-Cel (Studie ZUMA-2):</u> Einmalige Infusion von Brexu-Cel, 2×10^6 CAR-T-Zellen pro kg oder $0,5 \times 10^6$ CAR-T-Zellen pro kg	Nicht zutreffend	<u>Liso-Cel:</u> siehe TRANSCEND-NHL-001 <u>Brexu-Cel (Studie ZUMA-2):</u> Vor der Infusion mit Brexu-Cel wurde eine LDC durchgeführt. Patient:innen erhielten dabei Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ für 3 Tage) und Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ für 3 Tage). Patient:innen konnten vor der LDC als Bridging-Therapie Steroide, BTKi oder deren Kombination erhalten.
<p>a: Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) mittels ITC verglichen wurde. Die dargestellten Informationen beziehen sich auf die verfügbaren Daten aus den einarmigen Studien, welche für den ITC verwendet wurden.</p> <p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); DL: Dosisstufen (Dose Level); ITC: Indirect Treatment Comparison, i.v.: Intravenös; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; p.o.: Peroral.</p>			

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie TRANSCEND-NHL-001 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

TRANSCEND-NHL-001^a		
Charakteristika	ITT-Population (N = 104)	Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88)
Demografische und Baseline-Charakteristika		
Alter^b (Jahre)		
Mittelwert (STD)	67,3 (9,26)	67,7 (8,91)
Median	68,0	68,5
Min; Max	36; 86	36; 86
Altersgruppe, n (%)		
< 40 Jahre	1 (1,0)	1 (1,1)
≥ 40 – < 65 Jahre	32 (30,8)	23 (26,1)
≥ 65 Jahre	71 (68,3)	64 (72,7)
< 65 Jahre	33 (31,7)	24 (27,3)
< 75 Jahre	82 (78,8)	70 (79,5)
≥ 75 Jahre	22 (21,2)	18 (20,5)
Geschlecht, n (%)		
Männlich	81 (77,9)	67 (76,1)
Weiblich	23 (22,1)	21 (23,9)
Abstammung, n (%)		
Indianische oder aus Alaska stammende Völker	1 (1,0)	0 (0,0)
Asiatisch	6 (5,8)	5 (5,7)
Schwarz oder afroamerikanisch	3 (2,9)	2 (2,3)
Ureinwohner Hawaiis oder der pazifischen Inseln	1 (1,0)	1 (1,0)
Weiß	90 (86,5)	77 (87,5)
Nicht berichtet	3 (2,9)	3 (3,4)
Ethnie, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (4,8)	4 (4,5)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	96 (92,3)	81 (92,0)
Unbekannt	3 (2,9)	3 (3,4)
Körpergröße (cm)		
n	91	87
Mittelwert (STD)	171,3 (10,21)	171,2 (10,04)
Median	170,3	170,3
Min; Max	146; 194	146; 194

TRANSCEND-NHL-001^a		
Charakteristika	ITT-Population (N = 104)	Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88)
Körpergewicht (kg)		
n	92	88
Mittelwert (STD)	79,55 (18,482)	78,53 (17,992)
Median	77,00	76,25
Min; Max	36,5; 124,1	36,5; 124,1
Body Mass Index^c (kg/m²)		
n	91	87
Mittelwert (STD)	26,87 (5,315)	26,50 (4,901)
Median	25,66	25,63
Min; Max	10,8; 45,4	10,8; 40,7
ECOG PS beim Screening, n (%)		
0	56 (53,8)	48 (54,5)
1	47 (45,2)	40 (45,5)
2	1 (1,0)	0 (0,0)
ECOG PS vor LDC^d, n (%)		
0	42 (40,4)	41 (46,6)
1	49 (47,1)	45 (51,1)
2	1 (1,0)	1 (1,1)
3	1 (1,0)	1 (1,1)
ECOG PS vor Infusion mit Liso-Cel^d, n (%)		
0	23 (22,1)	23 (26,1)
1	66 (63,5)	62 (70,5)
2	3 (2,9)	3 (3,4)
Laktatdehydrogenase vor LDC (U/L)		
n	93	88
Mittelwert (STD)	353,7 (509,12)	351,9 (521,29)
Median	236,0	233,5
Min; Max	78; 4651	78; 4651
Laktatdehydrogenase vor LDC^e, n (%)		
≥ 500 U/L	11 (11,8)	10 (11,4)
< 500 U/L	82 (88,2)	78 (88,6)
Summe des Produkts aus senkrechten Durchmessern vor LDC (cm²)		
n	84	80
Mittelwert (STD)	20,238 (21,2779)	20,047 (21,4599)
Median	14,590	13,855
Min; Max	0,66; 99,51	0,66; 99,51

TRANSCEND-NHL-001^a		
Charakteristika	ITT-Population (N = 104)	Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88)
Summe des Produkts aus senkrechten Durchmessern vor LDC^c, n (%)		
≥ 50 cm ²	8 (9,5)	7 (8,8)
< 50 cm ²	76 (90,5)	73 (91,3)
C-reaktives Protein vor Infusion mit Liso-Cel (mg/l)		
n	91	87
Mittelwert (STD)	44,754 (152,3053)	44,574 (155,6434)
Median	15,500	15,000
Min; Max	0,25; 1444,00	0,25; 1444,00
C-reaktives Protein vor Infusion mit Liso-Cel^c, n (%)		
≥ 20 mg/l	37 (40,7)	34 (39,1)
< 20 mg/l	54 (59,3)	53 (60,9)
Absolute Lymphozytenzahl vor Leukapherese^c, n (%)		
≥ 0,1 × 10 ⁹ /l	100 (99,0)	87 (100)
< 0,1 × 10 ⁹ /l	1 (1,0)	0 (0,0)
≥ 0,3 × 10 ⁹ /l	94 (93,1)	81 (93,1)
< 0,3 × 10 ⁹ /l	7 (6,9)	6 (6,9)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion beim Screening (%)		
Mittelwert (STD)	60,7 (6,34)	60,6 (6,41)
Median	60,0	60,0
Min; Max	45; 88	45; 88
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion beim Screening^c, n (%)		
≥ 40 bis < 50 %	5 (4,8)	5 (5,7)
≥ 50 %	99 (95,2)	83 (94,3)
Kreatinin-Clearance vor LDC (ml/min)		
n	92	87
Mittelwert (STD)	86,101 (30,9859)	84,038 (29,8199)
Median	80,679	79,688
Min; Max	39,93; 195,66	39,93; 195,66
Kreatinin-Clearance vor LDC^c, n (%)		
< 60 ml/min	19 (20,7)	19 (21,8)
≥ 60 ml/min	73 (79,3)	68 (78,2)
Krankheitsspezifische Charakteristika		
Ki67-Proliferationsmarker (%)		
n	97	81
Mittelwert (STD)	56,65 (26,705)	53,95 (26,742)
Median	65,00	60,00
Min; Max	5,0; 100,0	5,0; 95,0

TRANSCEND-NHL-001^a		
Charakteristika	ITT-Population (N = 104)	Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88)
Ki67-Proliferationsmarker, n (%)		
≥ 30 %	82 (78,8)	66 (75,0)
< 30 %	15 (14,4)	15 (17,0)
TP53-Mutation, n (%)		
Ja	25 (24,0)	20 (22,7)
Nein	37 (35,6)	34 (38,6)
Unbestimmt	6 (5,8)	4 (4,5)
Fehlend	36 (34,6)	30 (34,1)
Morphologie des Blastoids, n (%)		
Ja	30 (28,8)	27 (30,7)
Nein	55 (52,9)	48 (54,5)
Fehlend	19 (18,3)	13 (14,8)
Komplexer Karyotyp, n (%)		
Ja	30 (28,8)	26 (29,5)
Nein	40 (38,5)	35 (39,8)
Unbestimmt	4 (3,8)	4 (4,5)
Fehlend	30 (28,8)	23 (26,1)
Refraktär oder rezidiert^f, n (%)		
Refraktär	70 (67,3)	58 (65,9)
Rezidiert	34 (32,7)	30 (34,1)
Vorausgegangene BTKi-Behandlung, n (%)		
Vorausgegangene BTKi-Behandlung	98 (94,2)	84 (95,5)
Refraktär gegenüber BTKi ^f	55 (52,9)	47 (53,4)
Vorausgegangene Ibrutinib-Behandlung, n (%)		
Vorausgegangene Ibrutinib-Behandlung	74 (71,2)	66 (75,0)
Refraktär gegenüber Ibrutinib ^f	41 (39,4)	35 (39,8)
Vorausgegangene Venetoclax-Behandlung, n (%)		
Vorausgegangene Venetoclax-Behandlung	31 (29,8)	24 (27,3)
Refraktär gegenüber Venetoclax ^f	22 (21,2)	17 (19,3)
Vorausgegangene Alkylierungsmittel-Behandlung, n (%)		
Vorausgegangene Alkylierungsmittel-Behandlung	104 (100)	88 (100)
Vorausgegangene Bendamustin-Behandlung, n (%)		
Vorausgegangene Bendamustin-Behandlung	65 (62,5)	55 (62,5)
Vorausgegangene Anthrazyklin-Behandlung, n (%)		
Vorausgegangene Anthrazyklin-Behandlung	75 (72,1)	65 (73,9)

TRANSCEND-NHL-001^a		
Charakteristika	ITT-Population (N = 104)	Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88)
Chemotherapie-refraktär oder chemotherapie-sensitiv^g, n (%)		
Chemotherapie-refraktär	34 (32,7)	28 (31,8)
Refraktär aufgrund eines Rückfalls < 12 Monate nach autoSZT	5 (4,8)	3 (3,4)
Refraktär auf die letzte Chemotherapie	29 (27,9)	25 (28,4)
Chemotherapie-sensitiv	70 (67,3)	60 (68,2)
Aktive Erkrankung des zentralen Nervensystems bei der 1. Infusion mit Liso-Cel, n (%)		
Ja	7 (6,7)	7 (8,0)
Nein	87 (83,7)	81 (92,0)
Fehlend	10 (9,6)	0 (0,0)
Bestes vorheriges Ansprechen^h, n (%)		
Komplettes Ansprechen	83 (79,8)	71 (80,7)
Partielles Ansprechen	13 (12,5)	12 (13,6)
Stabile Erkrankung	3 (2,9)	2 (2,3)
Krankheitsprogression	5 (4,8)	3 (3,4)
Monate vom Zeitpunkt der einschlussberechtigten Diagnose bis zur 1. Infusion mit Liso-Celⁱ		
n	92	88
Mittelwert (STD)	72,96 (53,202)	72,86 (54,389)
Median	67,35	63,75
Min; Max	3,9; 299,5	3,9; 299,5
Vorausgegangene Therapien		
Vorausgegangene Therapien^k, n (%)		
HSZT	36 (34,6)	29 (33,0)
allogen	8 (7,7)	6 (6,8)
autolog	33 (31,7)	26 (29,5)
Strahlentherapie	28 (26,9)	24 (27,3)
Systemische Therapie	104 (100)	88 (100)
Anzahl vorausgegangener systemischer Therapien		
Mittelwert (STD)	3,7 (1,91)	3,7 (1,94)
Median	3,0	3,0
Min; Max	1; 11	1; 11
Anzahl vorausgegangener systemischer Therapien, n (%)		
1	2 (1,9)	2 (2,3)
2	32 (30,8)	29 (33,0)
3	27 (26,0)	19 (21,6)
4	13 (12,5)	12 (13,6)
≥ 5	30 (28,8)	26 (29,5)

TRANSCEND-NHL-001 ^a		
Charakteristika	ITT-Population (N = 104)	Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88)
Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie) vor LDC		
Bridging-Therapie^l, n (%)		
Ja	69 (66,3)	58 (65,9)
Nein	35 (33,7)	30 (34,1)
Art der Bridging-Therapie^m, n (%)		
Nur systemische Therapie	51 (73,9)	42 (72,4)
Nur Strahlentherapie	3 (4,3)	3 (5,2)
Beides	15 (21,7)	13 (22,4)
<p>a: Alle Angaben beziehen sich auf die für die Nutzenbewertung relevante MCL-Kohorte mit den zugelassenen Dosisstufen DL1S (50 × 10⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen) und DL2S (100 × 10⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen).</p> <p>b: Alter (Jahre) = (Datum der 1. Liso-Cel Infusion - Geburtsdatum + 1) / 365,25 (abgerundet auf eine ganze Zahl).</p> <p>c: BMI (kg/m²) = Gewicht / (Körpergröße)² (abgerundet auf die nächste 1 Dezimalstelle).</p> <p>d: ECOG-Score vor LDC war der letzte ECOG-Score vor Beginn der LDC; ECOG-Score vor Liso-Cel war der letzte ECOG-Score nach der LDC und vor der Infusion mit Liso-Cel.</p> <p>e: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patient:innen mit nicht fehlenden Ergebnissen.</p> <p>f: Rezidiert bzw. Refraktär war definiert als bestes Ansprechen von komplettem Ansprechen bzw. bestes Ansprechen von partiellem Ansprechen, stabiler Erkrankung oder PD auf die letzte systemische Behandlung oder Transplantation mit kurativer Absicht. Bestimmt wurde dies durch die Antwort auf die CRF-Frage „War die Krankheit auf die letzte Therapie rezidiert oder refraktär?“. Refraktär gegenüber einer vorherigen BTKi-, Ibrutinib- oder Venetoclax-Behandlung war definiert als jede Reaktion auf eine vorherige BTKi-, Ibrutinib- oder Venetoclax-Behandlung, die weniger als partielles Ansprechen ist.</p> <p>g: Als chemotherapie-refraktär waren Patient:innen definiert, die eine SD oder PD nach der letzten Chemotherapie, oder ein Rückfall weniger als 12 Monate nach einer autoSZT aufwiesen. War beides nicht der Fall, wurden die Patient:innen als chemotherapie-sensitiv gezählt.</p> <p>h: Bestes vorheriges Ansprechen war das beste Ansprechen auf eine frühere Therapie.</p> <p>i: Als zutreffende Diagnose galt die Diagnose eines Patient:innen mit MCL, die die Voraussetzungen für die Teilnahme an der klinischen Studie erfüllte. Das Datum dieser Diagnose, das in der Datenbank erfasst ist, wurde für die Berechnung der Zeit ab der Diagnose verwendet.</p> <p>k: Es wurden nur Therapien nach der Diagnose von MCL berücksichtigt. Bridging-Therapien zur Krankheitskontrolle wurden nicht als vorherige systemische Behandlungen gezählt, es sei denn, sie führten zu einem kompletten Ansprechen.</p> <p>l: CRF erfasste neue Bridging-Therapien, die nach der Einwilligung und vor der LDC begonnen wurden. Der Prozentsatz wurde auf der Grundlage der Anzahl der Patient:innen in jedem Behandlungsarm berechnet.</p> <p>m: Der Nenner ist die Zahl der Patient:innen, die eine Bridging-Therapie erhalten haben.</p> <p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; BMI: Body Mass Index; BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CRF: Prüfbogen (Case Report Form); DL: Dosisstufen (Dose Level); ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); STD: Standardabweichung (Standard Deviation).</p>		

Im Folgenden werden für die Studie CA0821138 die Baseline-Charakteristika für den ITC von Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2) getrennt nach Wirksamkeit und Verträglichkeit für die Hauptanalysen dargestellt. Bei den dargestellten Charakteristika handelt es sich um die jeweils relevanten Confounder nach dem Matching und der Adjustierung, die zur Prüfung der Ähnlichkeit der Studien berücksichtigt wurden. Insgesamt sind alle relevanten Confounder nach dem Matching und der Adjustierung im ITC gut balanciert (siehe Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40).

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen (Wirksamkeit) – Studie CA0821138 (ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) nach Matching und Adjustierung^a			
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set		Brexu-Cel mITT-Population
	Hauptanalyse (ESS = 31)	Sensitivitätsanalyse (ESS = 22)	(N = 68)
Anzahl vorheriger Therapielinien ≥ 6^b, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alter ≥ 65 Jahre, n (%)	17,9 (57,4)	12,6 (57,4)	39 (57,4)
Bridging-Therapie, n (%)	11,5 (37,0)	8,1 (37,0)	25 (36,8)
Vorausgegangene autoSZT^c	13,3 (42,6)	9,4 (42,6)	29 (42,6)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)			
1	0,5 (1,5)	0,3 (1,5)	1 (1,5)
2	5,5 (27,6)	3,9 (17,6)	12 (17,6)
3	13,8 (44,1)	9,7 (44,1)	30 (44,1)
4	6,4 (20,6)	4,5 (20,6)	14 (20,6)
5	5,0 (16,2)	3,6 (16,2)	11 (16,2)
Refraktär auf die letzte Therapie^d	12,5 (40,0)	8,8 (40,0)	27 (39,7)
sMIPI^e, n (%)			
Geringes Risiko	13,2 (42,3)	9,3 (42,3)	28 (42,4)
Intermediäres Risiko	13,8 (44,3)	9,8 (44,3)	29 (43,9)
Hohes Risiko	4,2 (13,4)	2,9 (13,4)	9 (13,6)
Ki67-Proliferationsmarker^f ≥ 30 %	-	18,0 (81,6)	40 (82)
Morphologie des Blastoids^f	-	6,5 (29,3)	17 (29)
a: Weitere Baseline-Charakteristika wurden als wichtig erachtet, waren jedoch für die Adjustierung nicht verfügbar oder reduzierten die ESS zu stark.			
b: Matching: Ausschluss von Patient:innen, die mehr als 5 vorherige Therapielinien erhalten haben, um die Zulassungskriterien von ZUMA-2 zu erfüllen.			
c: In TRANSCEND-NHL-001 betrug die Mindestzeit von der autoSZT bis zur Einverständniserklärung 25,4 Wochen. Daher erfüllen die Patient:innen in TRANSCEND-NHL-001 die Zulassungsvoraussetzungen von ZUMA-2, die Patient:innen mit autoSZT innerhalb von 6 Wochen vor geplanter Infusion ausschließen.			
d: Die Definition von „rezidiert“ und „refraktär“ wurde an die in ZUMA-2 verwendete Definition angepasst.			

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) nach Matching und Adjustierung ^a			
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set		Brexu-Cel mITT-Population
	Hauptanalyse (ESS = 31)	Sensitivitätsanalyse (ESS = 22)	(N = 68)
e: Der sMIPI wurde bei ZUMA-2 zum Zeitpunkt der Diagnose und bei TRANSCEND-NHL-001 zum Zeitpunkt des Screenings ermittelt. Bei 2 Patient:innen in ZUMA-2 fehlte der Wert.			
f: Confounder, die nur für die Sensitivitätsanalysen zusätzlich herangezogen wurden.			
Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; ESS: Effective Sample Size; ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mITT: Modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; sMIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index.			
Quelle: BMS 2025c			

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen (Verträglichkeit) – Studie CA0821138 (ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) nach Matching und Adjustierung ^a			
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel Liso-Cel-treated Analysis Set		Brexu-Cel mITT-Population
	Hauptanalyse (ESS = 32)	Sensitivitätsanalyse (ESS = 22)	(N = 68)
Anzahl vorheriger Therapielinien ≥ 6 ^b , n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Alter ≥ 65 Jahre, n (%)	18,2 (57,4)	12,8 (57,4)	39 (57,4)
Bridging-Therapie, n (%)	11,7 (37,0)	8,2 (37)	25 (36,8)
Vorausgegangene autoSZT ^c	13,5 (42,6)	9,5 (42,6)	29 (42,6)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)			
1	0,5 (1,5)	0,3 (1,5)	1 (1,5)
2	5,6 (17,6)	3,9 (17,6)	12 (17,6)
3	14 (44,1)	9,8 (44,1)	30 (44,1)
4	6,5 (20,6)	4,6 (20,6)	14 (20,6)
5	5,1 (16,2)	3,6 (16,2)	11 (16,2)
Refraktär auf die letzte Therapie ^d	12,7 (40,0)	8,9 (40,0)	27 (39,7)
sMIPI^e, n (%)			
Geringes Risiko	13,4 (42,3)	3,0 (13,4)	28 (42,4)
Intermediäres Risiko	14,1 (44,3)	9,9 (44,3)	29 (43,9)
Hohes Risiko	4,2 (13,4)	9,4 (42,3)	9 (13,6)
Ki67-Proliferationsmarker ^f ≥ 30 %	-	18,2 (81,6)	40,0 (81,6)

ITC Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) nach Matching und Adjustierung^a			
Baseline-Charakteristika	Liso-Cel Liso-Cel-treated Analysis Set		Brexu-Cel mITT-Population
	Hauptanalyse (ESS = 32)	Sensitivitätsanalyse (ESS = 22)	(N = 68)
Morphologie des Blastoids^f	-	6,5 (29,3)	17,0 (29,3)
<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: Matching: Ausschluss von Patient:innen, die mehr als 5 vorherige Therapielinien erhalten haben, um die Zulassungskriterien von ZUMA-2 zu erfüllen.</p> <p>c: In TRANSCEND-NHL-001 betrug die Mindestzeit von der autoSZT bis zur Einverständniserklärung 25,4 Wochen. Daher erfüllen die Patient:innen in TRANSCEND-NHL-001 die Zulassungsvoraussetzungen von ZUMA-2, die Patient:innen mit autoSZT innerhalb von 6 Wochen vor geplanter Infusion ausschließen.</p> <p>d: Die Definition von „rezidiert“ und „refraktär“ wurde an die in ZUMA-2 verwendete Definition angepasst.</p> <p>e: Der sMIPI wurde bei ZUMA-2 zum Zeitpunkt der Diagnose und bei TRANSCEND-NHL-001 zum Zeitpunkt des Screenings ermittelt. Bei 2 Patient:innen in ZUMA-2 fehlte der Wert.</p> <p>f: Confounder, die nur für die Sensitivitätsanalysen zusätzlich herangezogen wurden.</p> <p>Abkürzungen: autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; ESS: Effective Sample Size; ITC: Indirect Treatment Comparison; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mITT: Modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; sMIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index.</p> <p>Quelle: BMS 2025c</p>			

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

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

Studie TRANSCEND-NHL-001

Bei der Studie TRANSCEND-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten nahtlose („seamless“) Phase I-Studie, in die erwachsene Patient:innen mit r/r B-Zell-NHL eingeschlossen wurden.

Studienziel

Das Ziel der Studie TRANSCEND-NHL-001 war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie des pharmakokinetischen Profils und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit r/r B-Zell-NHL.

Patientenpopulation

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 umfasste zwei Kohorten: Die großzellige B-Zell Lymphom (Large B-Cell Lymphoma, LBCL)- und die MCL-Kohorte. In die LBCL-Kohorte wurden erwachsene Patient:innen mit r/r B-Zell-NHL mit den Histologien DLBCL, PMBCL und FL3B eingeschlossen. Die Patient:innen mussten mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20 Wirkstoff) behandelt worden sein und nach mindestens zwei Therapielinien oder nach autoSZT eine r/r-Erkrankung aufweisen. In die MCL-Kohorte wurden erwachsene Patient:innen mit r/r MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Alkylierungsmittels, eines BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff), eingeschlossen. Da die LBCL-Kohorte für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist, beziehen sich alle folgenden Aussagen auf die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.

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. Vor der Infusion von Liso-Cel startet die Vorbehandlung mit einer LDC mit Fludarabin (i.v. 30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid (i.v. 300 mg/m²/Tag) an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Patient:innen der MCL-Kohorte wurde zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC Liso-Cel einmalig als autologe CAR-T-Zelltherapie mit einer Einmaldosis von 50 × 10⁶ (DL1S) bzw. 100 × 10⁶ (DL2S) CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen verabreicht, wobei jede Liso-Cel-Dosis CD8⁺ und CD4⁺ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen enthält. Patient:innen, die DL1S erhielten, wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht ausgeschlossen, da ihr Anteil (10 von 104) deutlich unter 20 % ist. Daher wurde die gesamte ITT-Population zur Bewertung des Zusatznutzens von Liso-Cel herangezogen.

- Dosis Level 1 (DL1S): 50 × 10⁶ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (25 × 10⁶ CD8⁺ CAR-positiv T-Zellen und 25 × 10⁶ CD4⁺ CAR-positiv T-Zellen): DL1S (N = 10)
- Dosis Level 2 (DL2S): 100 × 10⁶ CAR-positiv lebensfähige T-Zellen (50 × 10⁶ CD8⁺ CAR-positiv T-Zellen und 50 × 10⁶ CD4⁺ CAR-positiv T-Zellen): DL2S (N = 94)

Im Zeitraum von 30 bis 60 Minuten vor der Verabreichung von Liso-Cel sollten die Patient:innen eine Prämedikation mit Paracetamol (650 mg p.o.) und Diphenhydraminhydrochlorid (25 bis 50 mg 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 und andere Untersuchungen mussten nach Abschluss der Bridging-Therapie wiederholt werden. Vor Beginn der LDC musste weiterhin eine PET/CT-positiv Erkrankung

vorliegen sowie die Eignungskriterien zur Teilnahme an der Studie mussten erfüllt bleiben. Zudem waren die im Studienprotokoll vorgeschriebenen Auswaschzeiten vor der LDC einzuhalten.

Studiendesign

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 begann am 06.01.2016. Die erste Visite des ersten Patienten / der ersten Patientin der MCL-Kohorte fand am 28.03.2016 statt. 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-NHL-001 aufgefordert, an der LFTU-Studie GC-LFTU-001 teilzunehmen.

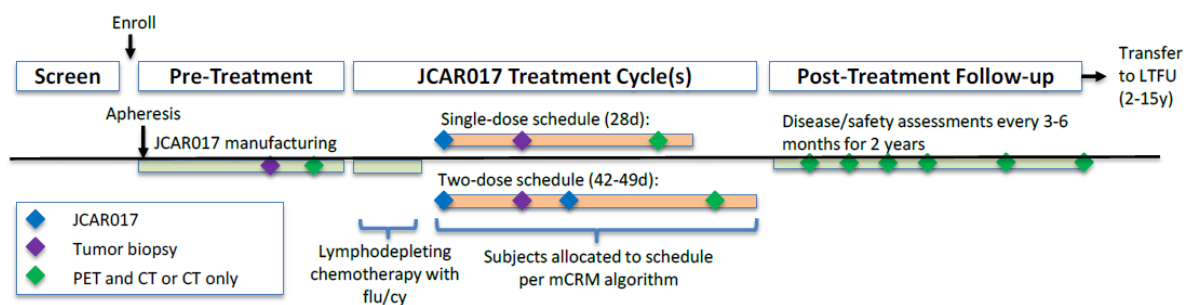


Abbildung 3: Studiendesign der Studie TRANSCEND-NHL-001^a

a: In der MCL-Kohorte wurde nur das Single-dose Schema (DL1S und DL2S) zugewiesen.

Abkürzungen: CT: Computertomographie; d: Tage (Days); fl/cy: Fludarabin/Cyclophosphamid;

LTFU: Langzeit-Nachbeobachtung (Long-Term Follow-up); JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel);

mCRM: Modifizierte Methode der kontinuierlichen Neubewertung (Modified Continual Reassessment Method);

PET: Positronenemissionstomographie; y: Jahre (Years).

Die Studie war als Dosisfindungs-, Dosissteigerungs- und Dosisbestätigungsstudie konzipiert. Die Dosisfindungsgruppen innerhalb jeder Kohorte sollten die Dosis und das Dosierungsschema von Liso-Cel ermitteln, die für eine angemessene Sicherheit und Antitumorwirkung erforderlich sind. Die Dosissteigerungsgruppen untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Liso-Cel weiter. Gemäß den Prinzipien nahtloser onkologischer Studien für Therapien mit ausreichender vorläufiger Evidenz für ein vielversprechendes Nutzen-Risiko-Profil wurde in einer oder mehreren Dosisbestätigungsgruppen die Sicherheit und Wirksamkeit von Liso-Cel in der empfohlenen Dosierung und dem empfohlenen Dosierungsschema weiter untersucht.

Die Studie besteht aus drei Phasen, die im Folgenden ausführlich beschrieben werden.

Vorbehandlungsphase

Nach erfolgreichem Screening wurden geeignete Patient:innen eingeschlossen und einer Leukapherese unterzogen, um die Herstellung von Liso-Cel zu ermöglichen. Falls erforderlich, war eine Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (d. h. Bridging-Therapie) während der Herstellung von Liso-Cel (d. h. im Zeitraum zwischen Screening und LDC) zulässig. In diesem

Fall mussten die Patient:innen vor der Behandlung mit LDC und Liso-Cel eine PET-positive Erkrankung aufweisen und die entsprechenden Eignungskriterien erfüllen.

Behandlungsphase

Die Behandlungsphase war definiert als der Zeitraum vom Start der LDC bis 29 Tage nach Infusion mit Liso-Cel. Der Behandlungszyklus umfasste eine LDC mit Fludarabin und Cyclophosphamid, gefolgt von einer (Einzeldosis-Schema) oder zwei (Zwei-Dosis-Schema) intravenös verabreichten Dosen Liso-Cel. In der MCL-Kohorte erhielten die Patient:innen nur die Einzeldosis-Schemata (DL1S und DL2S). Tag 1 wurde als Tag der ersten Infusion mit Liso-Cel definiert. Im Einzeldosis-Schema wurde Liso-Cel zwei bis sieben Tage nach Abschluss der LDC verabreicht.

Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und der Infusion mit Liso-Cel betrug 39 Tage, wobei die Herstellung von Liso-Cel für lediglich 5,8 % der Patient:innen nicht erfolgreich war.

Nachbehandlungsphase

Die Nachbehandlungsphase begann nach Tag 29 nach der Infusion mit Liso-Cel. Die Patient:innen wurden hinsichtlich Sicherheit, PD und Überleben über einen Zeitraum von zwei Jahren (24 Monate) nach der letzten Dosis von Liso-Cel nachbeobachtet. Die Erhebungen fanden zu Monat 3, 6, 9, 12, 18 und 24 statt. Die Patient:innen wurden auch nach Fortschreiten der Erkrankung und/oder Beginn einer weiteren Anti-Krebstherapien hinsichtlich des OS nachbeobachtet.

Langzeit-Nachbeobachtungsstudie

Nach Austritt aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 wurden alle mit Liso-Cel behandelten Patient:innen aufgefordert, an der separaten LTFU-Studie GC-LTFU-001 teilzunehmen. In der Studie GC-LTFU-001 werden mögliche Langzeitnebenwirkungen (verzögerte Toxizitäten), das OS und die Sicherheit des viralen Vektors untersucht. Entsprechend den behördlichen Richtlinien für virale vektorbasierte Gentherapieprodukte 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-NHL-001 für die MCL-Kohorte durchgeführt: der im SAP geplante primäre Datenschnitt vom 19.01.2023 und der bei der EMA im Zulassungsverfahren eingereichte finale Datenschnitt vom 16.05.2024. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde der finale Datenschnitt vom 16.05.2024 herangezogen, die mediane Nachbeobachtungszeit in der ITT-Population lag zu diesem Zeitpunkt bei 18,5 Monaten.

Studienpopulation

Die Baseline-Charakteristika der Patient:innen für die ITT-Population sowie das Liso-Cel-treated Analysis Set der Studie TRANSCEND-NHL-001 sind in Tabelle 4-38 dargestellt. In der ITT-Population waren die Patient:innen im Median 68 Jahre alt und überwiegend weißer

Abstammung (86,5 %). Die Patient:innen hatten beim Screening mehrheitlich einen ECOG PS von 0 (53,8 %). Zwei vorausgegangene systemische Therapielinien erhielten 30,8 %, drei 26,0 %, vier 12,5 % und fünf und mehr 28,8 % der Patient:innen. 34,6 % der Patient:innen hatten bereits eine vorherige HSZT erhalten. Alle Patient:innen erhielten eine vorausgegangene Behandlung mit einem Alkylierungsmittel, 94,2 % der Patient:innen eine vorausgegangene BTKi-Behandlung, 71,2 % der Patient:innen eine vorausgegangene Behandlung mit Ibrutinib und 29,8 % der Patient:innen eine vorausgegangene Behandlung mit Venetoclax. 67,3 % der Patient:innen in der ITT-Population waren refraktär und 32,7 % rezidiert auf die letzte Therapie, sowie 32,7 % chemotherapie-refraktär und 67,3 % chemotherapie-sensitiv. Von der ersten zutreffenden Diagnose bis zur Infusion mit Liso-Cel vergingen im Median 67,35 Monate. Zudem erhielten 66,3 % der Patient:innen in der ITT-Population während der Herstellung von Liso-Cel eine zusätzliche Anti-Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Bridging-Therapie). Zwischen der ITT-Population und dem Liso-Cel-treated Analysis Set waren in der Gesamtheit betrachtet die Baseline-Charakteristika vergleichbar.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 wurde in 14 US-amerikanischen Studienzentren durchgeführt. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus einem westlichen Industrieland vor, dessen medizinischer 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. Die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten für r/r MCL waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie zwischen EU und USA gleich. 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.

Studie CA0821138

Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in der Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel und Pirtobrutinib aus der jeweiligen Zulassungsstudie mittels ITC verglichen wurde. Im vorliegenden Dossier wird nur der ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel dargestellt.

Studienziel

In dieser Studie wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 mittels ITC verglichen.

Intervention

Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie. Der ITC von Liso-Cel vs. Brexu-Cel basiert auf einarmigen Studien. Die Beschreibung der Intervention Liso-Cel ist dem Abschnitt zur Studie TRANSCEND-NHL-001 zu entnehmen. Eine Auflistung der Interventionen findet sich in Tabelle 4-37. Brexu-Cel ist, ebenso wie Liso-Cel eine gegen das CD19-Antigen gerichtete CAR-T-Zelltherapie. Wie bei Liso-Cel erfolgte in der Studie ZUMA-2 vor der Infusion der CAR-T-Zelltherapie eine Leukapherese sowie eine LDC. Zudem

war, analog zur Studie TRANSCEND-NHL-001, eine optionale Bridging-Therapie während der Herstellung von Brexu-Cel möglich.

Patientenpopulation

Die Studie CA0821138 umfasst erwachsene Patient:innen mit r/r MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines BTKi. Die Patient:innen mussten die in den jeweiligen Studien definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Ein detaillierter Vergleich dieser Kriterien ist dem Studienbericht zu entnehmen (BMS 2025c).

Durchführung der ITC

Identifizierung relevanter Studien

Zur Identifikation von Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapien im AWG erfolgte vor der Durchführung der Studie CA0821138 eine systematische Literaturrecherche (SLR) für das AWG, welche ebenfalls im Rahmen des Zulassungsverfahrens eingereicht wurde (BMS 2025b). Die SLR wurde gemäß dem Cochrane-Handbuch für systematische Übersichtsarbeiten zu Interventionen durchgeführt und in Übereinstimmung mit der Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)-Erklärung berichtet. Hierzu wurden die Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE und Clinical Trials nach präspezifizierten Kriterien durchsucht.

Prüfung auf Durchführbarkeit

Bei den in die Studie CA0821138 eingeschlossenen Studien zur Durchführung des ITC handelt es sich um einarmige, offene Phase I- (TRANSCEND-NHL-001) bzw. Phase II- (ZUMA-2) Studien. Zur Prüfung der Durchführbarkeit des ITC wurde die durch die SLR identifizierte relevante Vergleichsstudie (ZUMA-2) gegenüber der Studie TRANSCEND-NHL-001 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 2025c). Insgesamt

konnte in dieser Überprüfung eine ausreichende Vergleichbarkeit und somit die Durchführbarkeit des ITC bestätigt werden.

Identifizierung und Ranking von Confoundern für Matching und Adjustierung

Der ITC wurde mittels MAIC-Methode durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.5). Um mögliche verzerrende Einflüsse auf den Behandlungseffekt berücksichtigen zu können, wurden relevante Confounder für das AWG identifiziert. Hierzu wurden zunächst bereits durchgeführte MAIC von Liso-Cel in anderen aggressiven Lymphomen gescreent und durch Confounder aus den Patientencharakteristika (z. B. demografische und krankheitsspezifische Baseline-Charakteristika) und Protokolldefinitionen (z. B. Einschlusskriterien, Erhalt einer Bridging-Therapie) der zugrundeliegenden Studien (TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2) sowie weiteren Confoundern aus im AWG bereits publizierten MAIC ergänzt. Ein Panel aus internen und externen klinischen Expert:innen überprüfte die identifizierten Confounder 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 Confounder in den einzelnen Studien sind dem Studienbericht zu entnehmen (BMS 2025c).

Matching

Basierend auf den patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 erfolgte eine Angleichung der Liso-Cel-Patientenpopulation an die publizierten, aggregierten Daten der Vergleichsstudie ZUMA-2 hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien. Bei der Auswahl der zu vergleichenden Analysepopulation wurden Unterschiede in den Therapien berücksichtigt, die einen Einfluss auf das Studiendesign und somit auf die Erhebungszeitpunkte der Endpunkte haben. Patient:innen aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 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. Brexu-Cel wurden in der Hauptanalyse Patient:innen aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 ausgeschlossen, die mehr als fünf vorausgegangene Therapielinien erhalten hatten. Damit wurde sichergestellt, dass die Patient:innen den Einschlusskriterien der Vergleichsstudie ZUMA-2 entsprachen. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs in der Studie TRANSCEND-NHL-001 war es nicht möglich, alle Patient:innen mit Merkmalen auszuschließen, die in der Vergleichsstudie ZUMA-2 nicht zulässig waren. In solchen Fällen wurden für den Abgleich wichtigere Confounder priorisiert. Beim Vergleich mit der Studie ZUMA-2 wurde z. B. die sekundäre ZNS-Beteiligung gegenüber anderen Confoundern, wie der Anzahl vorausgegangener Therapielinien, dem Alter, der Bridging-Therapie oder dem Refraktäritätsstatus gegenüber der letzten Therapie und dem sMIPI, niedriger eingestuft. Daher wurde dem Matching und der Adjustierung für diese höherrangigen Confounder Priorität eingeräumt.

Adjustierung

Nach dem Matching wurden für den ITC die verbliebenen Patient:innen aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mittels Propensity-Methodik gewichtet. Dadurch entsprachen die Mittelwerte und Standardabweichungen der für die Adjustierung herangezogenen Confounder nahezu genau denen der Vergleichsstudie ZUMA-2. Tabelle 4-39 und Tabelle 4-40 zeigen die adjustierten Baseline-Charakteristika der Studie TRANSCEND-NHL-001 im Vergleich zur Studie ZUMA-2 und bestätigen die Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen nach dem Matching und der Adjustierung für alle für den ITC herangezogenen, relevanten Confounder.

Messung des Therapieeffekts

Es erfolgte ein Vergleich der in den Studien verfügbaren Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis der adjustierten, patientenindividuellen Daten der Studie TRANSCEND-NHL-001 sowie der publizierten aggregierten Daten der Vergleichsstudie ZUMA-2. Die hierzu verwendete Methodik ist in Abschnitt 4.2.5.2.5 dargestellt.

Datenschnitte

Im vorliegenden Dossier wurden für die Studie CA0821138 die Datenschnitte herangezogen, die bei der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens für Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 und für Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 eingereicht wurden. Die verwendeten Datenschnitte der zugrundeliegenden Einzelstudien sowie deren mediane Follow-up Zeiten sind Tabelle 4-41 zu entnehmen.

Tabelle 4-41: Herangezogene Datenschnitte für die Studie CA0821138

Studie	Datenschnitt	Mediane Follow-up Zeit
TRANSCEND-NHL-001	16.05.2024	36,6 Monate (Wirksamkeit) 36,5 Monate (Verträglichkeit)
ZUMA-2	23.07.2022 (Gesamtüberleben) 24.07.2021 (Wirksamkeit außer Gesamtüberleben) 24.07.2019 (Verträglichkeit) 31.12.2019 (Verträglichkeit)	47,5 Monate (Gesamtüberleben) 35,6 Monate (Wirksamkeit außer Gesamtüberleben) 12,3 Monate (Verträglichkeit)
Quelle: BMS 2025c		

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Übertragbarkeit der Studie TRANSCEND-NHL-001 auf den deutschen Versorgungskontext wurde bereits im obigen Abschnitt (4.3.2.3.2.1) zur Studie bewertet und festgestellt. Die weitere in die Studie CA0821138 eingeschlossene Studie ZUMA-2 ist, wie bereits im Abschnitt Studiendesign beschrieben, als ausreichend vergleichbar zur Studie TRANSCEND-NHL-001 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 4-42: 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-NHL-001	Nicht zutreffend ^a						
CA0821138	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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten nahtlose („seamless“) Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA0821138 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 4-43: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität			Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Verträglich- keit
		Ansprechen	PFS	Sympto- matik		
TRANSCEND- NHL-001	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
CA0821138	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja ^a

a: In Form von verfügbaren UESI.
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 4-44: Operationalisierung des Endpunkts Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND- NHL-001	<p>Das OS war definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Tod der Patient:innen jeglicher Ursache.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Der Endpunkt OS wurde in der ITT-Population ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> In der Auswertung wurden die jeweiligen Daten aus der LTFU-Studie GC-LTFU-001 berücksichtigt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte deskriptiv und für die mediane Überlebenszeit mit dem zugehörigen zweiseitigen 95 %-KI mittels Kaplan-Meier Methodik. Dabei wurden die in Tabelle 4-5 aufgeführten Zensierungsregeln angewendet.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 16.05.2024 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
CA0821138	<p>Die Definition des OS basierte jeweils auf den zugrundeliegenden Studien.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Das OS wurde für Liso-Cel im Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set und für Brexu-Cel in der mITT-Population ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.</p> <p><u>Analyse:</u> Der ITC wurde ohne (naiver Vergleich) und mit Matching/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 OS wurde mittels Kaplan-Meier Methodik geschätzt.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Liso-Cel: 16.05.2024 Brexu-Cel: 23.07.2022</p>
<p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; LTFU: Langzeit-Nachbeobachtung (Long-Term Follow-up); mITT: Modified Intention-to-Treat; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).</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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, basierend auf einarmigen, offenen Studien. 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.

Studie TRANSCEND-NHL-001

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024)

Parameter	TRANSCEND-NHL-001
	ITT-Population ^a (N = 104)
Ereignis, n (%)	57 (54,8)
Zensierungen (noch am Leben), n (%)	47 (45,2)
OS in Monaten^b	
Median [95 %-KI] ^b	19,6 [12,5; NR]
Q1; Q3	5,7; NR
Min; Max	0,5; 86,0 ⁺
Überlebensrate nach Erhebungszeitpunkt in % [95 %-KI]^b	
≥ 6 Monate	75,0 [65,4; 82,2]
≥ 12 Monate	61,2 [51,1; 69,9]
≥ 18 Monate	53,2 [43,1; 62,3]
≥ 24 Monate	47,2 [37,2; 56,5]
≥ 30 Monate	44,2 [34,2; 53,8]
≥ 36 Monate	44,2 [34,2; 53,8]
≥ 42 Monate	44,2 [34,2; 53,8]
≥ 48 Monate	44,2 [34,2; 53,8]
Follow-up in Monaten^c	
Median [95 %-KI]	31,5 [26,7; 37,5]
Min; Max	0,5; 86,0 ⁺
Datenschnitt: 16.05.2024.	
+: Die maximale Überlebenszeit hatten die Patient:innen, die bis zum Datenschnitt noch am Leben waren.	
a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.	
b: Basierend auf Kaplan-Meier Methode.	
c: Median nach reversem Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI.	
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); 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); Q1/Q3: Quartil 1 / Quartil 3.	

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 verstarben bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 57 Patient:innen (54,8 %). Das mediane OS lag bei 19,6 Monaten. Die Überlebensrate betrug nach 12 Monaten 61,2 % (95 %-KI: [51,1; 69,9]), nach 24 Monaten 47,2 % (95 %-KI: [37,2; 56,5]) und nach 48 Monaten 44,2 % (95 %-KI: [34,2; 53,8]).

Die Kaplan-Meier Kurve ist nachfolgend in Abbildung 4 dargestellt.

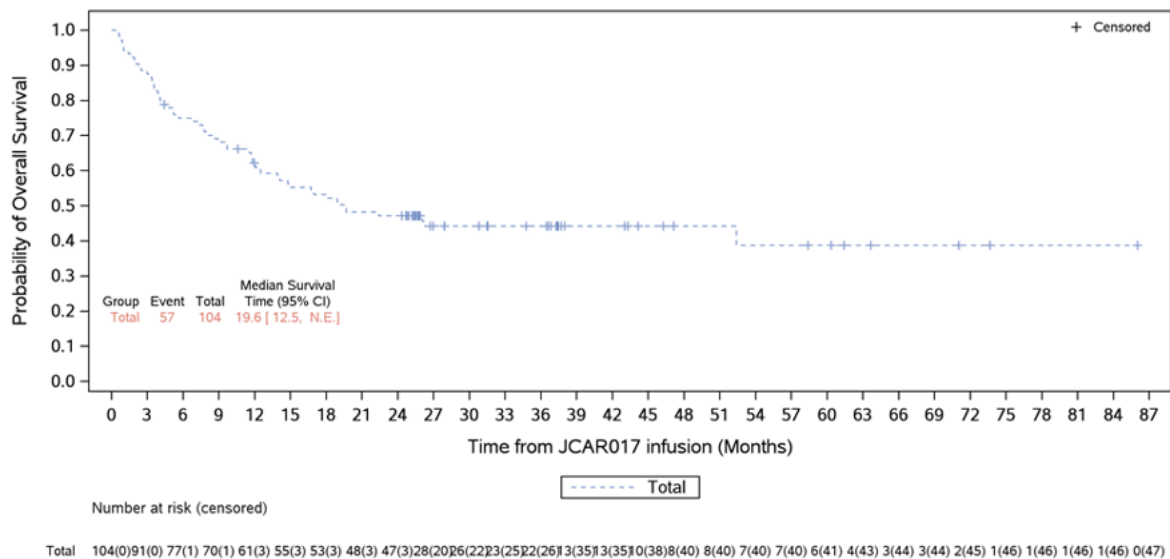


Abbildung 4: Kaplan-Meier Kurve für das OS für die Studie TRANSCEND-NHL-001: ITT-Population der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

Abkürzungen: CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ITT: Intention-to-Treat; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N.E.: Nicht evaluierbar; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).

Studie CA0821138

Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set		Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) mITT-Population		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
ITC-Hauptanalyse				
31,2	NR [16,6; NR]	68	46,4 [24,9; 58,7]	0,79 [0,40; 1,56] 0,5031
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
83	18,4 [12,9; NR]	68	46,4 [24,9; 58,7]	1,44 [0,92; 2,24] 0,1109
ITC-Sensitivitätsanalyse^d				
22	NR [6,7; NR]	68	46,4 [24,9; 58,7]	0,96 [0,45; 2,03] 0,9058

Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set		Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) mITT-Population		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 23.07.2022.				
a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.				
b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.				
c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet.				
d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.				
Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; ESS: Effective Sample Size; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); mITT: Modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported).				

Für den ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel aus der Studie CA0821138 lag für die ITC-Hauptanalyse das mediane OS zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Brexu-Cel bei 46,4 Monaten und für Liso-Cel wurde es nicht erreicht. In der ITC-Hauptanalyse (HR = 0,79, 95 %-KI: [0,40; 1,56]; p = 0,5031) sowie im unadjustierten (naiven) Vergleich zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-46).

Die Kaplan-Meier Kurven für das OS für die ITC-Hauptanalyse und den unadjustierten (naiven) Vergleich Liso-Cel vs. Brexu-Cel sind im Studienbericht dargestellt (BMS 2025c).

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.

4.3.2.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 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 4-47: Operationalisierung des Endpunkts Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND-NHL-001	<p>Das Ansprechen wurde primär in Form der ORR und der CRR untersucht und ergänzend durch die TTR und die DOR 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 dem 1. Zyklus von Liso-Cel bis zur Progression, dem Ende der Studie, dem Start einer nachfolgenden Anti-Krebsbehandlung oder einer HSZT. Zur Bestimmung der BOR wurden die Abstufungen CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht untersucht für das Ansprechen festgelegt.</p> <p>In der ITT-Population wurde das beste Ansprechen für Patient:innen, die keine Infusion mit Liso-Cel erhielten, als „nicht auswertbar“ eingestuft. Diese Patient:innen wurden nicht im Zähler, aber im Nenner für die Berechnung berücksichtigt (Non-Responder-Imputation).</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 erfolgte analog zur ORR.</p> <p><i>Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens (DOR)</i></p> <p>Die DOR wurde für Patient:innen, die ein CR oder PR erreichten, ausgewertet. Die DOR war definiert als die Zeit seit dem 1. dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zur 1. Dokumentation einer PD oder zum Tod jeglicher Ursache; je nachdem, was zuerst auftrat. Es wurden die in Tabelle 4-5 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 wurde für Patient:innen, die ein CR oder PR erreichten, ausgewertet. Die TTR war definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum 1. Auftreten eines Ansprechens (PR oder CR).</p> <p><u>Analysepopulation:</u></p> <p>Das Ansprechen wurde in der ITT-Population ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u></p> <p>Die binären Endpunkte (ORR, CRR) wurden anhand von absoluten und relativen Häufigkeiten beschrieben. Die ORR und CRR wurden zusammen mit den zweiseitigen 95 %-exakten Clopper-Pearson-KI berechnet. Die Angabe der TTR erfolgte deskriptiv als Median (Monate).</p> <p>Die Ereigniszeitanalyse (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, vor der Behandlung, einen Monat nach der Behandlung sowie zur Verlaufsbeurteilung etwa 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach der Infusion mit Liso-Cel bis zur PD oder bis zum Start einer nachfolgenden Anti-</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Krebstherapie statt. Für Patient:innen, die ein CR erreichten, waren zur Verlaufskontrolle nur CT-Scans erforderlich, es sei denn in einem der CT-Scans wurde eine Progression festgestellt. Für Patient:innen, die eine Progression / ein Rezidiv erlitten oder eine andere nachfolgende Anti-Krebsbehandlung erhielten, wurden keine PET/CT-Scans mehr durchgeführt. Bei Patient:innen, die nach der Infusion mit Liso-Cel eine HSZT erhielten, aber keine andere nachfolgende Anti-Krebsbehandlung, sollten PET/CT-Scans weiterhin anhand der vorausgegangenen Kriterien durchgeführt werden. Zur Verifizierung der PD sollten PET-Scans durchgeführt werden.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 16.05.2024 dargestellt.</p>
CA0821138	<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> Das Ansprechen wurde für Liso-Cel im Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set und für Brexu-Cel in der mITT-Population ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.</p> <p><u>Analyse:</u> Der ITC wurde 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 Poisson-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> Liso-Cel: 16.05.2024 Brexu-Cel: 24.07.2021</p>
<p>Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CT: Computertomographie; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; HSZT: Hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mITT: Modified Intention-to-Treat; ORR: Gesamtansprechrage (Overall Response Rate); PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PET: Positronenemissionstomographie; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response), RR: Rate Ratio; SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); 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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA0821138 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-NHL-001

Hauptanalyse: Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens

Tabelle 4-48: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024)

Parameter	TRANSCEND-NHL-001
	ITT-Population ^a (N = 104)
ORR	
Ereignis, n (%)	73 (70,2)
[95 %-KI] ^b	[60,4; 78,8]
CRR	
Ereignis, n (%)	64 (61,5)
[95 %-KI] ^b	[51,5; 70,9]
Datenschnitt: 16.05.2024.	
a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.	
b: Zweiseitiges 95 %-KI nach exaktem Clopper-Pearson-Intervall.	
Abkürzungen: CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate).	

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 sprachen bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 nach Bewertung durch das IRC 70,2 % (95 %-KI: [60,4; 78,8]) der Patient:innen auf die Behandlung mit Liso-Cel an und 61,5 % (95 %-KI: [51,5; 70,9]) der Patient:innen erreichten ein CR (siehe Tabelle 4-48).

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-49: Ergebnisse für die Endpunkte Dauer des Ansprechens und Zeit bis zum Ansprechen (Patient:innen mit CR oder PR als BOR gemäß IRC) aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024)

Parameter	TRANSCEND-NHL-001
	ITT-Population ^a (N = 104)
Patient:innen mit CR oder PR, n (%)	73
DOR	
Ereignis, n (%)	40 (54,8)
Tod, n (%)	11 (15,1)
PD, n (%)	29 (39,7)
Zensierungen, n (%)	33 (45,2)
Laufend, n (%)	0
Studie abgeschlossen, n (%)	31 (42,5)
Studie abgebrochen, n (%)	2 (2,7)
Liso-Cel Wiederbehandlung erhalten, n (%)	0
DOR in Monaten^b	
Median [95 %-KI]	15,2 [7,0; 24,0]
Q1; Q3	4,6; 24,0
Min; Max	0,0 ⁺ ; 24,0
Anteil an Patient:innen mit anhaltendem Ansprechen nach dem initialen Ansprechen in % [95 %-KI]^b	
≥ 6 Monate	66,3 [54,1; 76,0]
≥ 12 Monate	53,6 [41,4; 64,4]
≥ 18 Monate	44,8 [32,9; 55,9]
≥ 24 Monate	44,8 [32,9; 55,9]
Follow-up in Monaten^c	
Median [95 %-KI]	23,0 [22,8; 23,1]
Min; Max	0,0 ⁺ ; 24,0
TTR in Monaten	
n (%)	73 (70,2)
Mittelwert (STD)	3,1 (3,32)
Median	2,2
Q1; Q3	2,0; 2,6
Min; Max	1,6; 23,2
Datenschnitt: 16.05.2024.	
+: Die minimale Dauer des Ansprechens hatten die Patient:innen, die zum Datenschnitt zensiert wurden.	
a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.	
b: Basierend auf der Kaplan-Meier Methode.	

Parameter	TRANSCEND-NHL-001
	ITT-Population ^a (N = 104)
c: Median nach reversem Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI. Abkürzungen: BOR: Bestes Gesamtansprechen (Best Overall Response); CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); Q1/Q3: Quartil 1 / Quartil 3; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (Time-to-Response).	

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 lag die mediane DOR bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 bei 15,2 Monaten. Von den Patient:innen, die mindestens ein PR nach IRC-Bewertung erreichten, hielt das Ansprechen nach 12 Monaten bei 53,6 % (95 %-KI: [41,4; 64,4]) und nach 24 Monaten bei 44,8 % (95 %-KI: [32,9; 55,9]) an (siehe Tabelle 4-49). Die Kaplan-Meier Kurve ist nachfolgend in Abbildung 5 dargestellt.

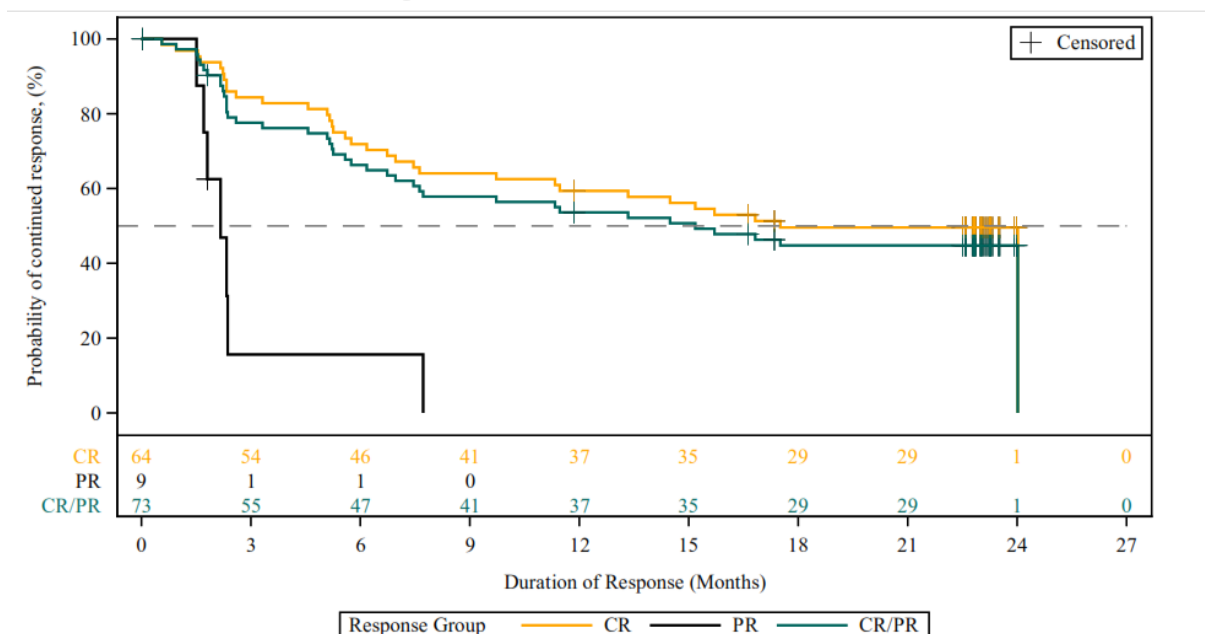


Abbildung 5: Kaplan-Meier Kurve für die DOR (Patient:innen mit mindestens PR gemäß IRC) für die Studie TRANSCEND-NHL-001: ITT-Population der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response).

Studie CA0821138**Hauptanalyse: Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens**Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Tabelle 4-50: Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtansprechen und Rate des kompletten Ansprechens aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set		Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) mITT-Population		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
ORR				
ITC-Hauptanalyse				
31,2	89,1	68	91,2	0,98 [0,87; 1,10] 0,6973
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
83	83,1	68	91,2	0,91 [0,81; 1,03] 0,1375
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22	83,3	68	91,2	0,91 [0,77; 1,08] 0,3009
CRR				
ITC-Hauptanalyse				
31,2	74,4	68	67,6	1,10 [0,86; 1,41] 0,4568
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
83	72,3	68	67,6	1,07 [0,86; 1,32] 0,5386
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22	75,7	68	67,6	1,12 [0,86; 1,46] 0,4028
Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 24.07.2021.				
a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.				
b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Poisson-Modells berechnet.				
c: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.				
Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); ESS: Effective Sample Size; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); mITT: Modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; ORR: Gesamtansprechrte (Overall Response Rate); RR: Rate Ratio.				

Für den ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel aus der Studie CA0821138 zeigt sich in den ITC-Hauptanalysen keine statistische Signifikanz für die ORR und die CRR (ORR = 0,98, 95 %-KI: [0,87; 1,10]; $p = 0,6973$; CRR = 1,10, 95 %-KI: [0,86; 1,41]; $p = 0,4568$). Der unadjustierte (naive) Vergleich ist konsistent zur ITC-Hauptanalyse. Die Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-50).

Ergänzende Analyse: Dauer des Ansprechens

Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Dauer des Ansprechens aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set		Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) mITT-Population		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
ITC-Hauptanalyse				
27,8	24,0 [6,7; NR]	62	28,2 [13,5; 47,1]	1,58 [0,83; 3,01] 0,1682
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
69	14,5 [6,2; NR]	62	28,2 [13,5; 47,1]	1,62 [0,97; 2,69] 0,0634
ITC-Sensitivitätsanalyse^d				
18,3	16,8 [5,7; NR]	62	28,2 [13,5; 47,1]	1,31 [0,61; 2,80] 0,4890
Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 24.07.2021.				
a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.				
b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.				
c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet.				
d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.				
Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucl; ESS: Effective Sample Size; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucl; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); mITT: Modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported).				

Für den ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel aus der Studie CA0821138 lag für die ITC-Hauptanalyse die mediane DOR zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Liso-Cel bei 24,0 Monaten und für Brexu-Cel bei 28,2 Monaten. In der ITC-Hauptanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (HR = 1,58, 95 %-KI: [0,83; 3,01]; $p = 0,1682$). Der unadjustierte (naive) Vergleich ist konsistent mit der ITC-Hauptanalyse. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-51).

Die Kaplan-Meier Kurven für die DOR für die ITC-Hauptanalyse und den unadjustierten (naiven) Vergleich Liso-Cel vs. Brexu-Cel sind im Studienbericht dargestellt (BMS 2025c).

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 4-52: Operationalisierung des Endpunktes progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND-NHL-001	<p>Das PFS war definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Zeitpunkt der 1. 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>Wenn bei Patient:innen vor dem Datenschnitt weder eine Progression noch ein Todesfall eintrat, wurde das PFS am Tag der letzten adäquaten Krankheitsbewertung zensiert, die vor oder am frühesten Zensierungsereignis liegt. In der PFS-Analyse auf Basis der IRC-Bewertung wurde „non-PD“ als adäquates Ansprechen gewertet.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Das PFS wurde in der ITT-Population ausgewertet.</p> <p><u>Analyse:</u> Die Ereigniszeitanalyse erfolgte mittels Kaplan-Meier Methodik, die mediane Ereigniszeit wurde mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt. Es wurden die in Tabelle 4-5 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, vor der Behandlung, einen Monat nach der Behandlung sowie zur Verlaufsbeurteilung etwa 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach der Infusion mit Liso-Cel bis zur PD oder bis zum Start einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie statt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 16.05.2024 dargestellt.</p>
CA0821138	<p>Die Definition des PFS basierte jeweils auf den zugrundeliegenden Studien.</p> <p><u>Analysepopulation:</u> Das PFS wurde für Liso-Cel im Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set und für Brexu-Cel in der mITT-Population ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.</p> <p><u>Analyse:</u> Der ITC wurde ohne (naiver Vergleich) und mit Matching/Adjustierung durchgeführt. Die Auswertung der Ereigniszeitanalyse erfolgte unter Angabe des Effektschätzers HR mit</p>

Studie	Operationalisierung
	dem dazugehörigen 95 %-KI anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells. Das mediane PFS wurde mittels Kaplan-Meier Methodik geschätzt. <u>Datenschnitte:</u> Liso-Cel: 16.05.2024 Brexu-Cel: 24.07.2021
Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; CT: Computertomographie; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; ITC: Indirect Treatment Comparison; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; mITT: Modified Intention-to-Treat; 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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA0821138 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-NHL-001

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – ITT-Population (Datenschnitt 16.05.2024)

Parameter	TRANSCEND-NHL-001
	ITT-Population ^a (N = 104)
Ereignis, n (%)	65 (62,5)
Tod, n (%)	31 (29,8)
PD, n (%)	34 (32,7)
Zensierungen, n (%)	39 (37,5)
Laufend, n (%)	0
Studie abgeschlossen, n (%)	34 (32,7)
Studie abgebrochen, n (%)	5 (4,8)
Liso-Cel-Wiederbehandlung erhalten, n (%)	0
Zeit bis zum PFS-Ereignis in Monaten^b	
Median [95 %-KI]	9,6, [7,2; 17,7]
Q1; Q3	3,9; 29,9
Min; Max	0,0 ⁺ ; 37,0 ⁺
Progressionsfreie Rate zum Erhebungszeitpunkt in % [95 %-KI]^b	
≥ 6 Monate	62,1 [51,7; 70,9]
≥ 12 Monate	45,3 [35,2; 54,9]
≥ 18 Monate	40,0 [30,2; 49,6]
≥ 24 Monate	35,7 [26,3; 45,3]
Follow-up in Monaten^c	
Median [95 %-KI]	25,3 [25,1; 25,5]
Min; Max	0,0 ⁺ ; 37,0 ⁺
Datenschnitt: 16.05.2024.	
+: Die minimale und maximale progressionsfreie Überlebenszeit hatten die Patient:innen, die zum Datenschnitt zensiert wurden.	
a: Die Auswertung erfolgte in der ITT-Population und umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.	
b: Basierend auf der Kaplan-Meier Methode.	
c: Median nach reverser Kaplan-Meier mit zweiseitigem 95 %-KI.	
Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; Max: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); Min: Minimum; N: Anzahl Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); Q1/Q3: Quartil 1 / Quartil 3; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival).	

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 traten bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 insgesamt 65 PFS-Ereignisse (62,5 %) auf. Davon waren 31 (29,8 %) der Patient:innen verstorben und 34

(32,7 %) der Patient:innen progredient. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit lag bei 9,6 Monaten. Die progressionsfreie Rate lag nach 12 Monaten bei 45,3 % (95 %-KI: [35,2; 54,9]) und nach 24 Monaten bei 35,7 % (95 %-KI: [26,3; 45,3]) (siehe Tabelle 4-53).

Die Kaplan-Meier Kurve ist nachfolgend in Abbildung 6 dargestellt.

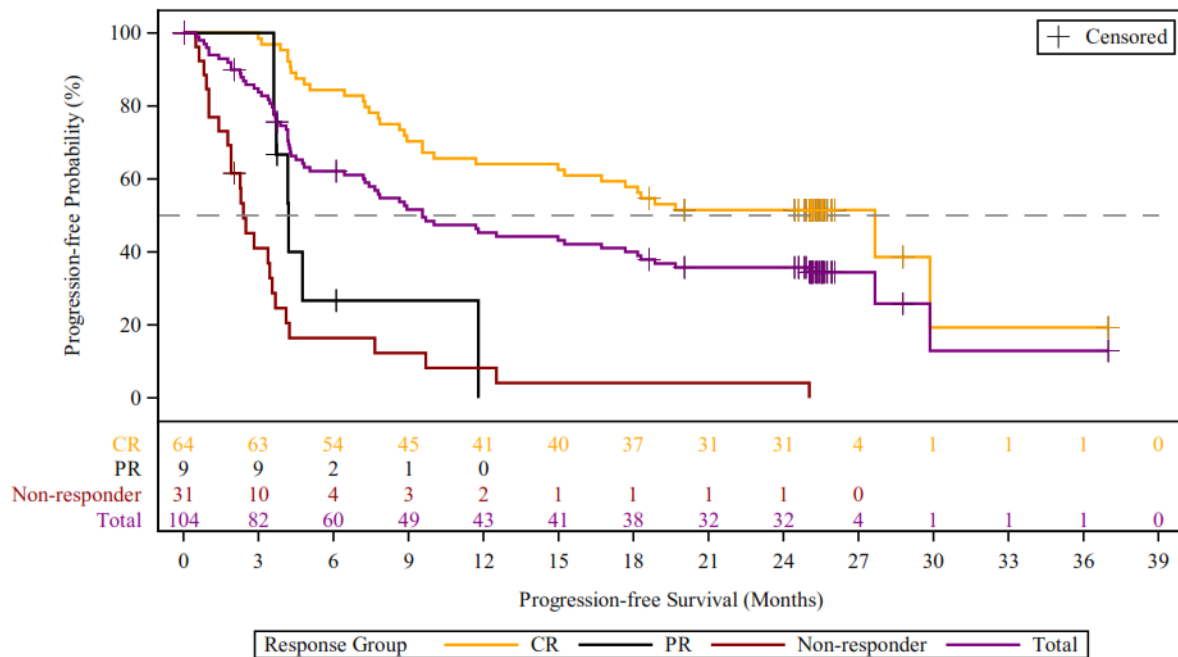


Abbildung 6: Kaplan-Meier Kurve für das PFS für die Studie TRANSCEND-NHL-001: ITT-Population der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); ITT: Intention-to-Treat; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response).

Studie CA0821138Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt progressionsfreies Überleben aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Liso-Cel (Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set		Brexu-Cel (Studie ZUMA-2) mITT-Population		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	N	Median in Monaten ^c [95 %-KI]	HR ^b [95 %-KI] p-Wert
ITC-Hauptanalyse				
31,2	24,0 [7,6; NR]	68	25,8 [9,6; 47,6]	1,43 [0,78; 2,62] 0,2536
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
83	12,3 [6,6; 24,0]	68	25,8 [9,6; 47,6]	1,54 [0,96; 2,45] 0,0713
ITC-Sensitivitätsanalyse^d				
22	12,3 [6,6; NR]	68	25,8 [9,6; 47,6]	1,28 [0,64; 2,59] 0,4881
Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 24.07.2021. a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001. b: Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet. c: Die mediane Zeit wurde nach Kaplan-Meier berechnet. d: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids. Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; ESS: Effective Sample Size; HR: Hazard Ratio; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); mITT: Modified Intention-to-Treat; N: Anzahl der Patient:innen; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported).				

Für den ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel aus der Studie CA0821138 lag für die ITC-Hauptanalyse die mediane progressionsfreie Überlebenszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Liso-Cel bei 24,0 Monaten und für Brexu-Cel bei 25,8 Monaten. In der ITC-Hauptanalyse (HR = 1,43, 95 %-KI: [0,78; 2,62]; p = 0,2536) sowie im unadjustierten (naiven) Vergleich zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die durchgeführte Sensitivitätsanalyse untermauert die Robustheit der Hauptanalyse (siehe Tabelle 4-54).

Die Kaplan-Meier Kurven für das PFS für die ITC-Hauptanalyse und den unadjustierten (naiven) Vergleich Liso-Cel vs. Brexu-Cel sind im Studienbericht dargestellt (BMS 2025c).

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.

4.3.2.3.2.3 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 4-55: Operationalisierung des Endpunkts Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND-NHL-001	<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"> • Appetitlosigkeit, • Obstipation, • Diarrhö, • Dyspnoe, • Fatigue, • Schlaflosigkeit, • Übelkeit und Erbrechen, • Schmerz. <p><u>Analysepopulation:</u> Die Symptomatik wurde im PRO/QoL Evaluable Set 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 verfügbare Erhebungszeitpunkt vor oder am Tag der Verabreichung der Infusion mit Liso-Cel.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung der Symptomatik der Patient:innen mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 fand vor der Behandlung, am Tag 1, einen Monat nach der Behandlung sowie zur Verlaufsbeurteilung etwa 2, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach der Infusion mit Liso-Cel bzw. am Studienende statt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 16.05.2024 dargestellt.</p>
CA0821138	Nicht zutreffend
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QoL: Quality of Life.</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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-56 dargestellt.

Tabelle 4-56: Rücklaufquoten für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – PRO/QoL Evaluable Set

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquoten auf Basis des PRO/QoL Evaluable Set ^a n/N (%)	Rücklaufquoten auf Basis des Erwarteten Rücklaufs ^b n/N (%)
Baseline ^c	69/69 (100)	69/69 (100)
Tag 29	52/69 (75,4)	52/69 (75,4)
Monat 2	48/69 (69,6)	48/68 (70,6)
Monat 3	44/69 (63,8)	44/66 (66,7)
Monat 6	40/69 (58,0)	40/61 (65,6)
Monat 9	33/69 (47,8)	33/56 (58,9)
Monat 12	32/69 (46,4)	32/48 (66,7)
Monat 18	22/69 (31,9)	22/40 (55,0)
Monat 24	18/69 (26,1)	18/35 (51,4)

Datenschnitt: 16.05.2024.

Die Auswertung erfolgte im PRO/QoL Evaluable Set und umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.

a: Rücklaufquote, definiert als Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung eingereicht haben, im Verhältnis zu allen Patient:innen im PRO/QoL Evaluable Set.

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 der letzte verfügbare Eintrag am oder vor dem Tag der Verabreichung der Infusion mit Liso-Cel.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; N: Anzahl der Patient:innen; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QoL: Quality of Life.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 waren in der Studie TRANSCEND-NHL-001 69 Patientenfragebögen zu Baseline auswertbar (78,4 % der zum Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patient:innen). Die Rücklaufquote lag somit bereits zu Baseline unter 80 %. Ein struktureller Grund hierfür ist, dass die Erhebung von PRO-Fragebögen für diese Studie erst in Amendment 4 des Studienprotokolls ergänzt wurde und Patient:innen zu Beginn der Studie keine Möglichkeit zum Ausfüllen der Fragebögen hatten. Dies stellt somit keine systematische Verzerrung dar. Wie in Tabelle 4-56 aufgezeigt, lag die Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl an Patient:innen, bei denen ein Fragebogen noch erwartbar war (Erwarteter Rücklauf) bis einschließlich Monat 24 über 50 % (siehe Tabelle 4-56).

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-NHL-001

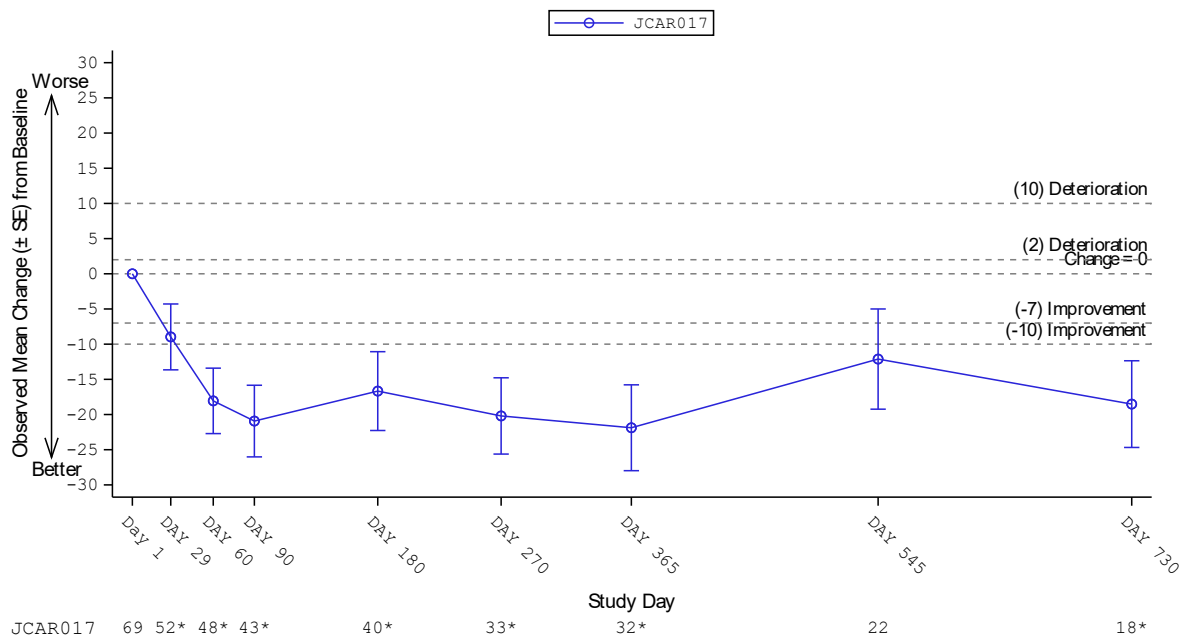


Abbildung 7: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Appetitlosigkeit für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucl); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

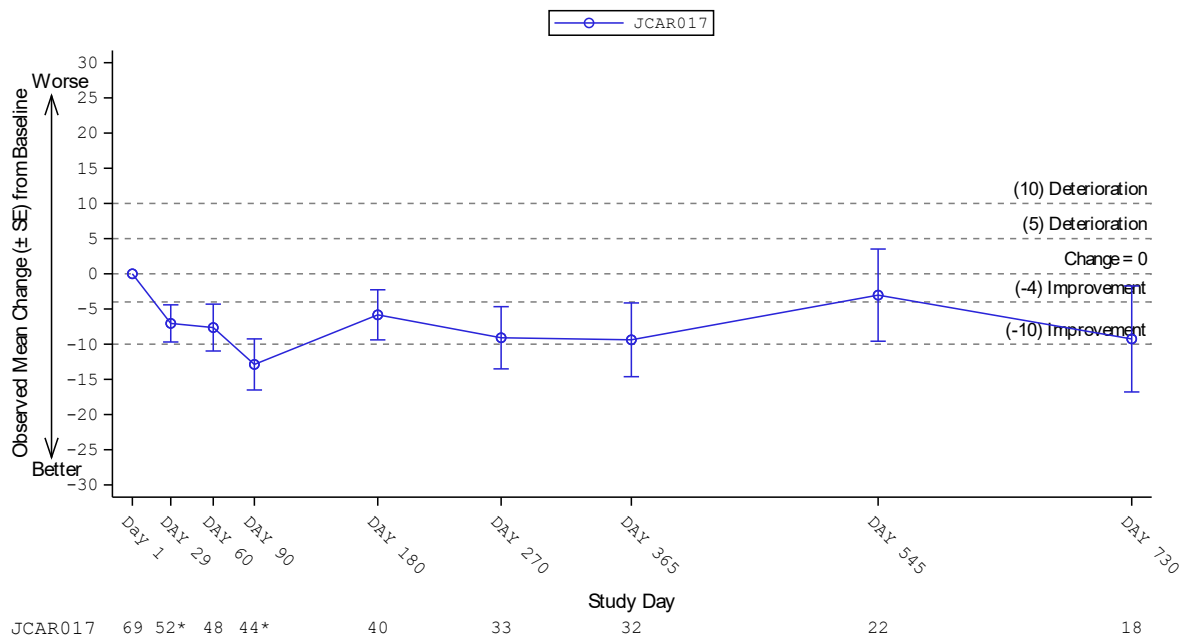


Abbildung 8: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Obstipation für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

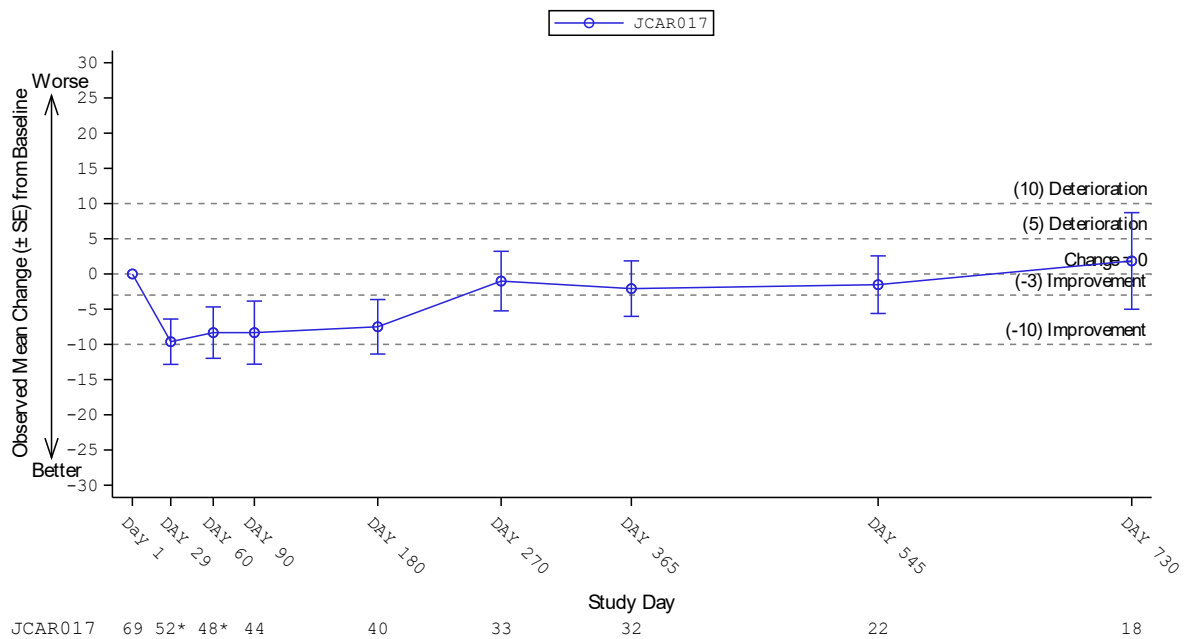


Abbildung 9: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

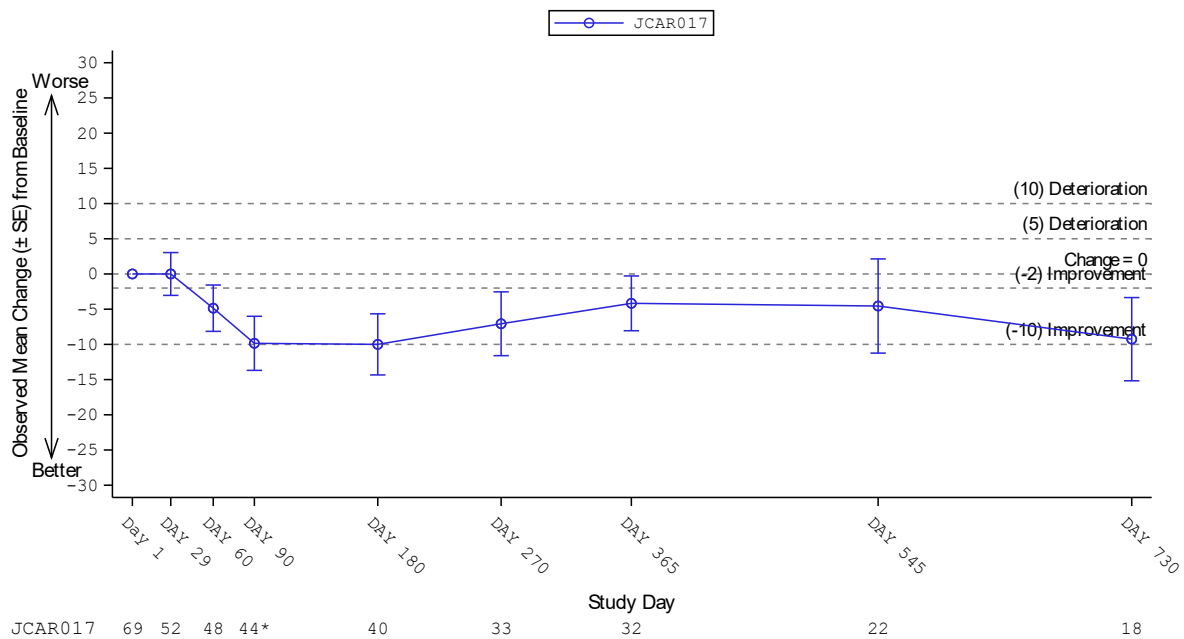


Abbildung 10: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

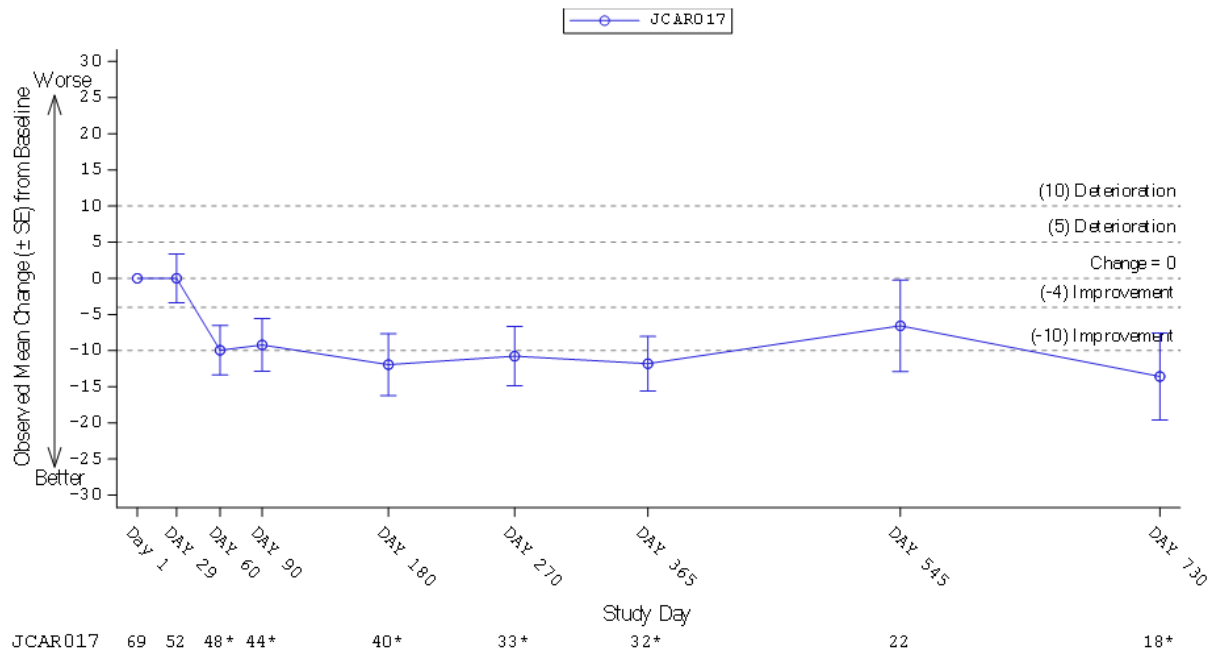


Abbildung 11: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Fatigue für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

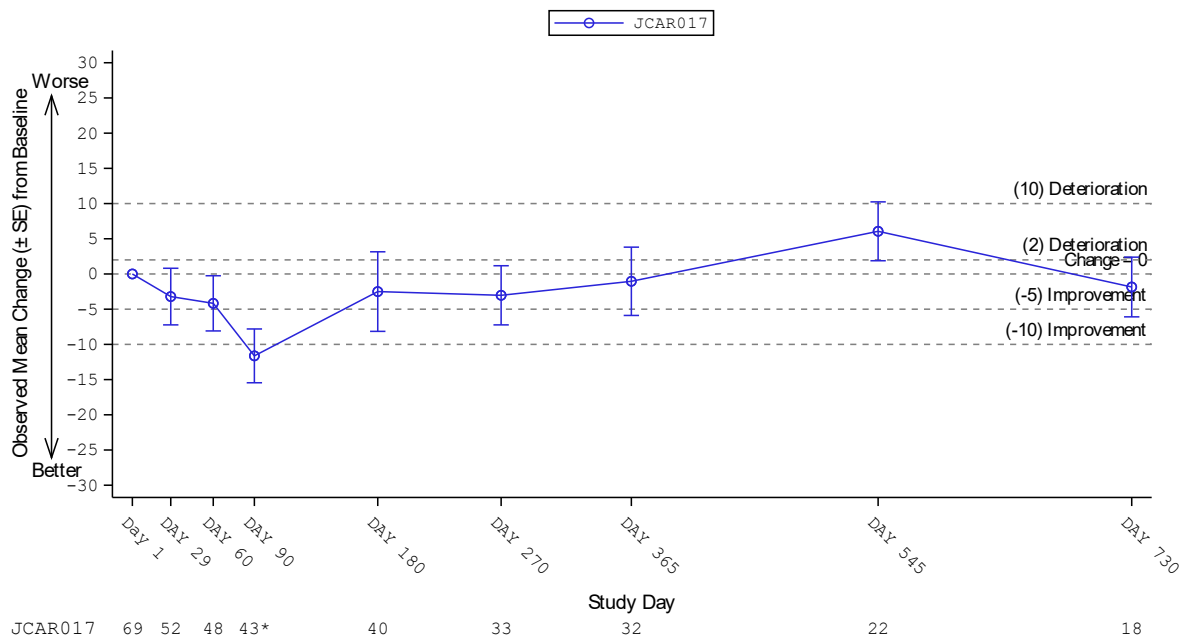


Abbildung 12: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schlaflosigkeit für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

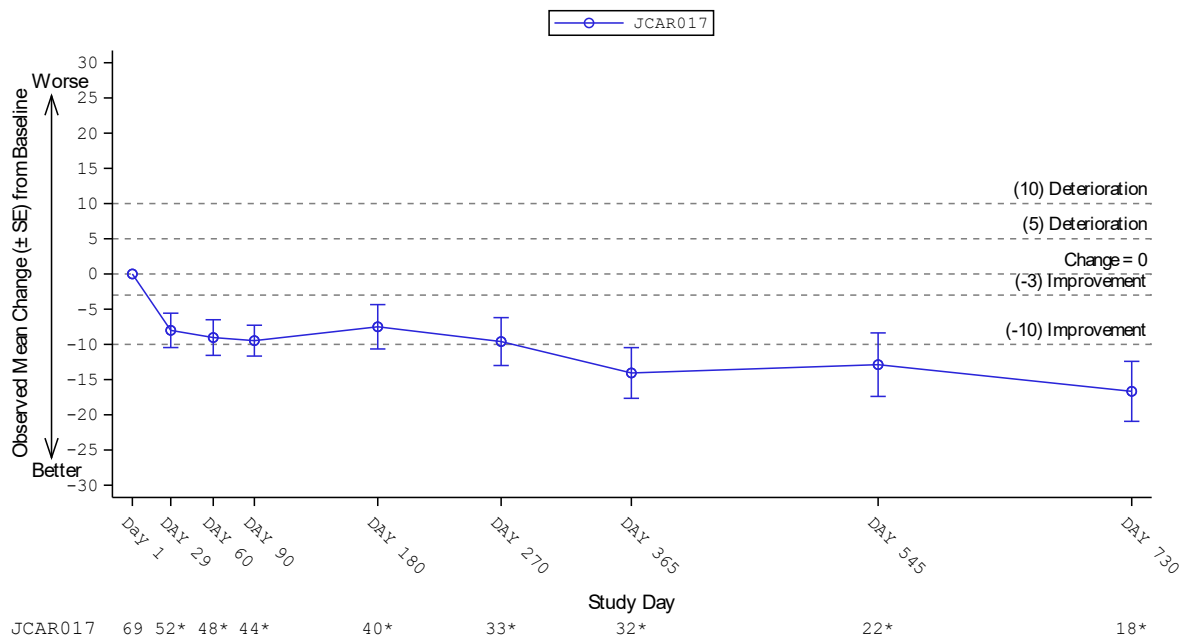


Abbildung 13: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit und Erbrechen für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

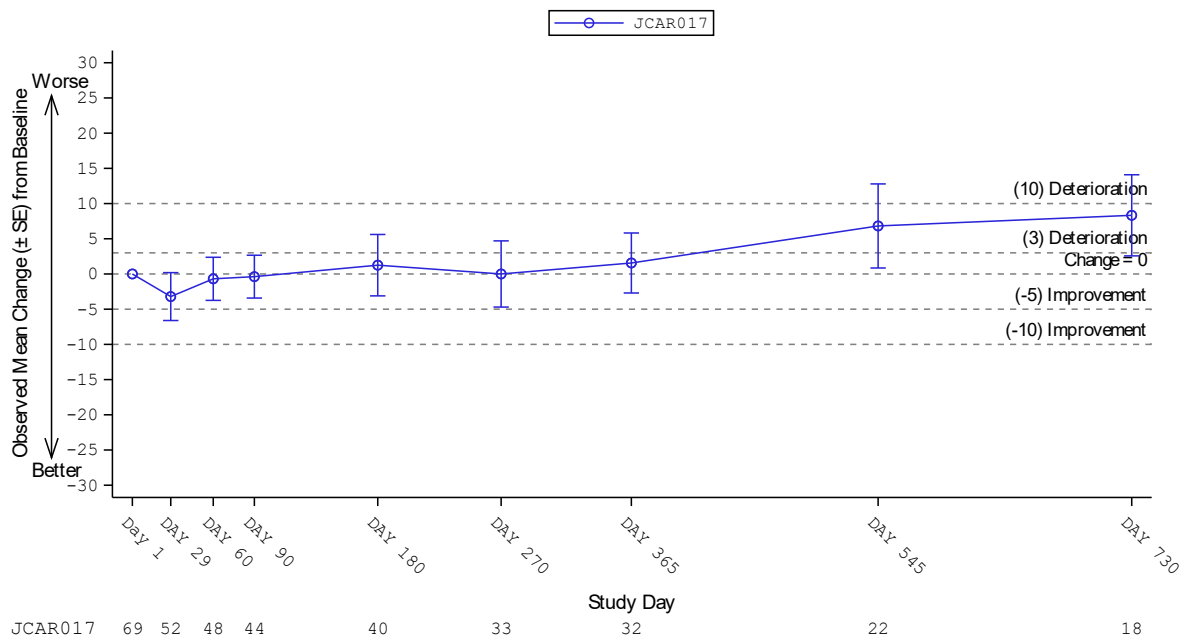


Abbildung 14: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Schmerz für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 in fast allen Symptomskalen eine Verbesserung gegenüber Baseline mit einer anhaltenden Verbesserung über den dargestellten Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Abbildung 7 bis Abbildung 14).

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 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND-NHL-001	<p>In der Studie TRANSCEND-NHL-001 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> Die Symptomatik wurde im PRO/QoL Evaluable Set 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 verfügbare Erhebungszeitpunkt vor oder am Tag der Verabreichung der Infusion mit Liso-Cel.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung des Gesundheitszustands der Patient:innen mittels der EQ 5D VAS fand vor der Behandlung, am Tag 1, einen Monat nach der Behandlung sowie zur Verlaufsbeurteilung etwa 2, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach der Infusion mit Liso-Cel bzw. am Studienende statt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 16.05.2024 dargestellt.</p>
CA0821138	Nicht zutreffend
<p>Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QoL: Quality of Life.</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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS sind in Tabelle 4-58 dargestellt.

Tabelle 4-58: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS nach Erhebungszeitpunkten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 – PRO/QoL Evaluable Set

Erhebungszeitpunkt	Rücklaufquoten auf Basis der PRO/QoL Evaluable Set ^a n/N (%)	Rücklaufquoten auf Basis des Erwarteten Rücklaufs ^b n/N (%)
Baseline ^c	69/69 (100)	69/69 (100)
Tag 29	51/69 (73,9)	51/69 (73,9)
Monat 2	48/69 (69,6)	48/68 (70,6)
Monat 3	43/69 (62,3)	43/66 (65,2)
Monat 6	40/69 (58,0)	40/61 (65,6)
Monat 9	33/69 (47,8)	33/56 (58,9)
Monat 12	30/69 (43,5)	30/48 (62,5)
Monat 18	22/69 (31,9)	22/40 (55,0)
Monat 24	18/69 (26,1)	18/35 (51,4)

Datenschnitt: 16.05.2024.

Die Auswertung erfolgte im PRO/QoL Evaluable Set und umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.

a: Rücklaufquote, definiert als Anzahl der Patient:innen, die eine valide PRO-Beurteilung eingereicht haben, im Verhältnis zu allen Patient:innen im PRO/QoL Evaluable Set.

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 der letzte verfügbare Eintrag am oder vor dem Tag der Verabreichung der Infusion mit Liso-Cel.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QoL: Quality of Life.

Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 waren in der Studie TRANSCEND-NHL-001 69 Patientenfragebögen zu Baseline auswertbar (78,4 % der zum Erfassungszeitpunkt in der Studie befindlichen Patient:innen). Die Rücklaufquote lag somit bereits zu Baseline unter 80 %. Ein struktureller Grund hierfür ist, dass die Erhebung von PRO-Fragebögen für diese Studie erst in Amendment 4 des Studienprotokolls ergänzt wurde und Patient:innen zu Beginn der Studie keine Möglichkeit zum Ausfüllen der Fragebögen hatten. Dies stellt somit keine systematische Verzerrung dar. Wie in Tabelle 4-58 aufgezeigt, lag die Rücklaufquote bezogen auf die Anzahl Patient:innen, bei denen ein Fragebogen noch erwartbar war (Erwarteter Rücklauf) bis einschließlich Monat 24 über 50 %. (siehe Tabelle 4-58)

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-NHL-001

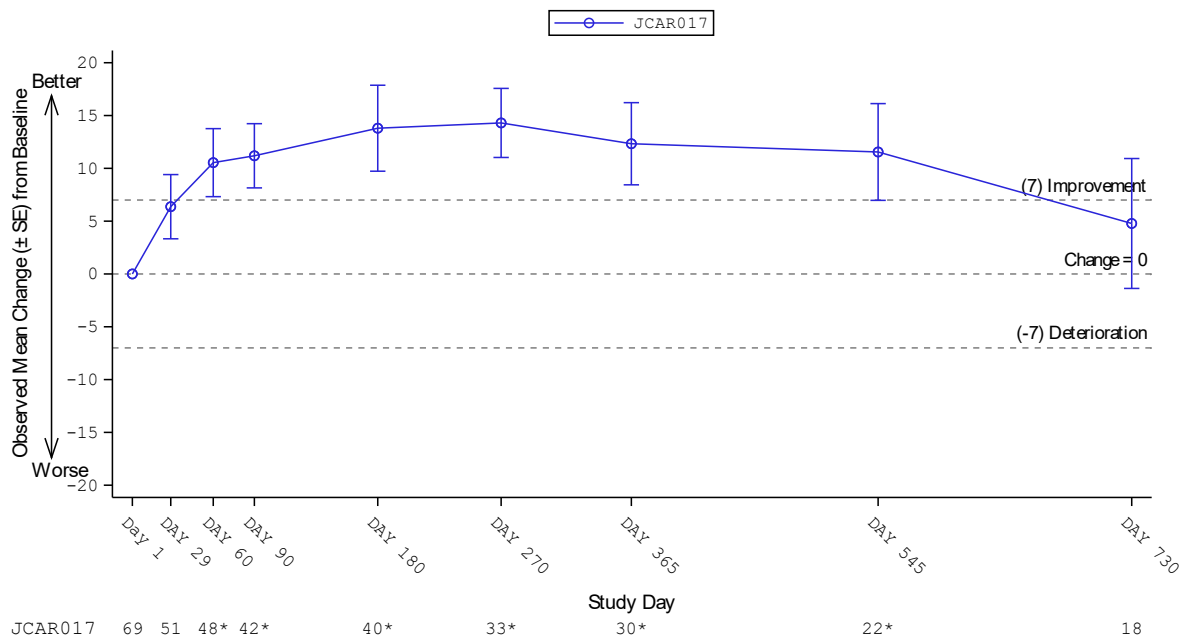


Abbildung 15: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline der EQ-5D VAS für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

Die EQ-5D VAS zeigt in der Studie TRANSCEND-NHL-001 eine frühe Verbesserung gegenüber Baseline mit einer anhaltenden Verbesserung über den dargestellten Beobachtungszeitraum hinweg (siehe 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 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND -NHL-001	<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"> • kognitive Funktion, • emotionale Funktion, • physische Funktion, • Rollenfunktion, • soziale Funktion, • allgemeiner Gesundheitszustand. <p><u>Analysepopulation:</u> Die Symptomatik wurde im PRO/QoL Evaluable Set 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 verfügbare Erhebungszeitpunkt vor oder am Tag der Verabreichung der Infusion mit Liso-Cel.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Die Erhebung der Symptomatik der Patient:innen mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 fand vor der Behandlung, am Tag 1, einen Monat nach der Behandlung sowie zur Verlaufsbeurteilung etwa 2, 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach der Infusion mit Liso-Cel bzw. am Studienende statt.</p> <p><u>Datenschnitt:</u> Es wurden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 16.05.2024 dargestellt.</p>
CA0821138	Nicht zutreffend
<p>Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; PD: Krankheitsprogression (Progressive Disease); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QoL: Quality of Life.</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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Die Rücklaufquoten für den EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-56 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-NHL-001

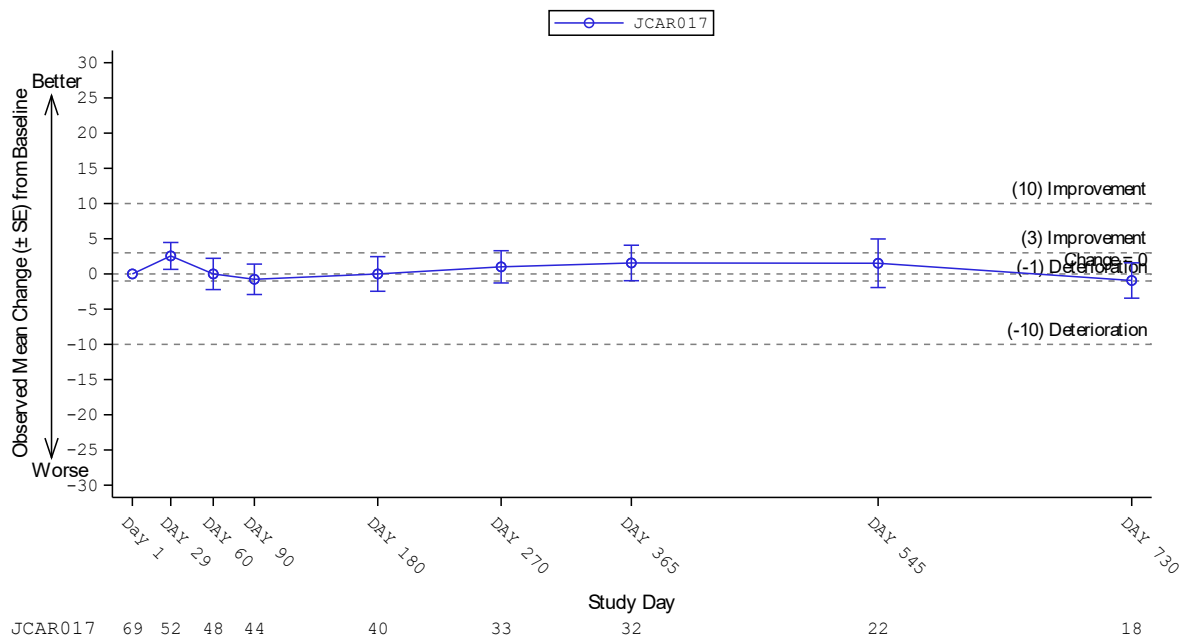


Abbildung 16: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Kognitive Funktion, für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

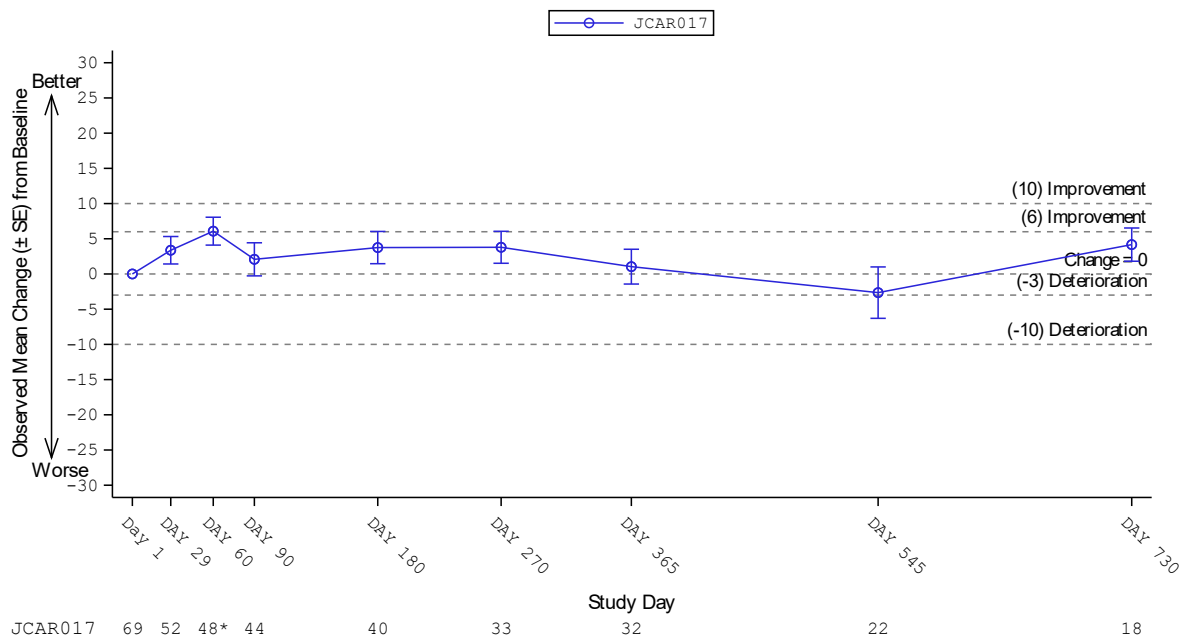


Abbildung 17: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Emotionale Funktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

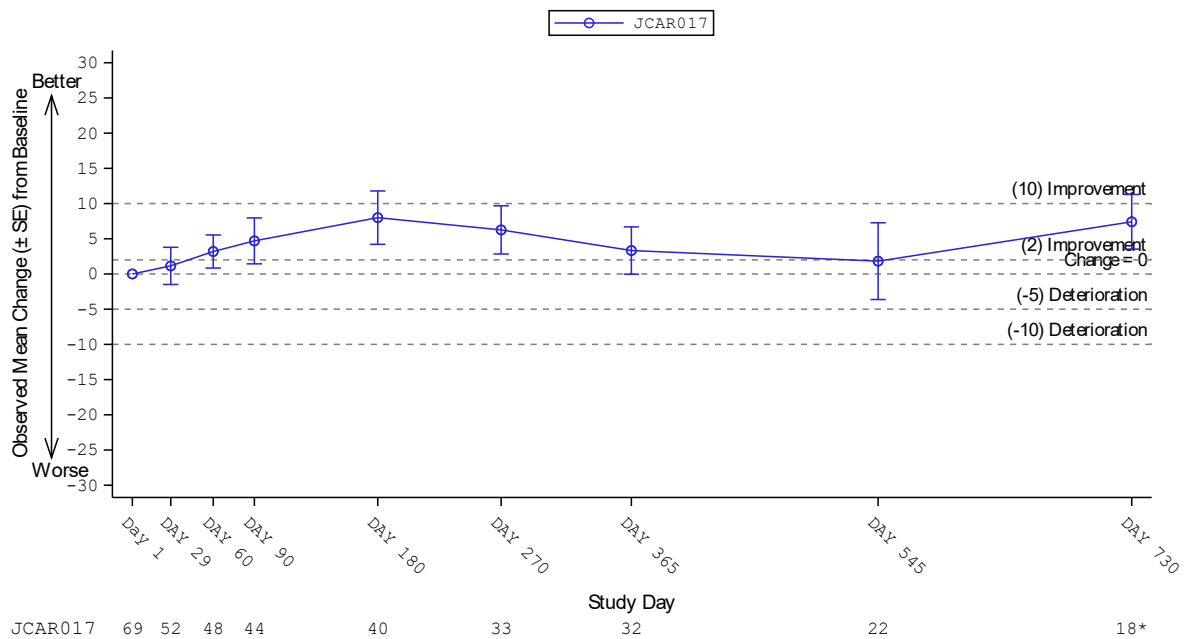


Abbildung 18: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Physische Funktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

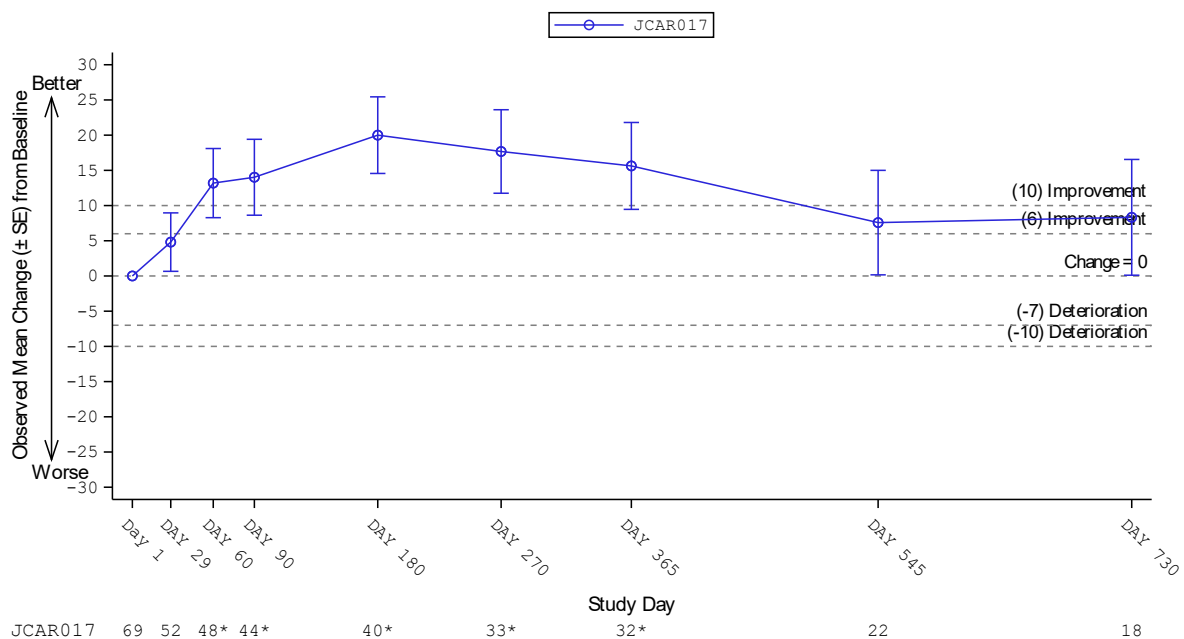


Abbildung 19: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

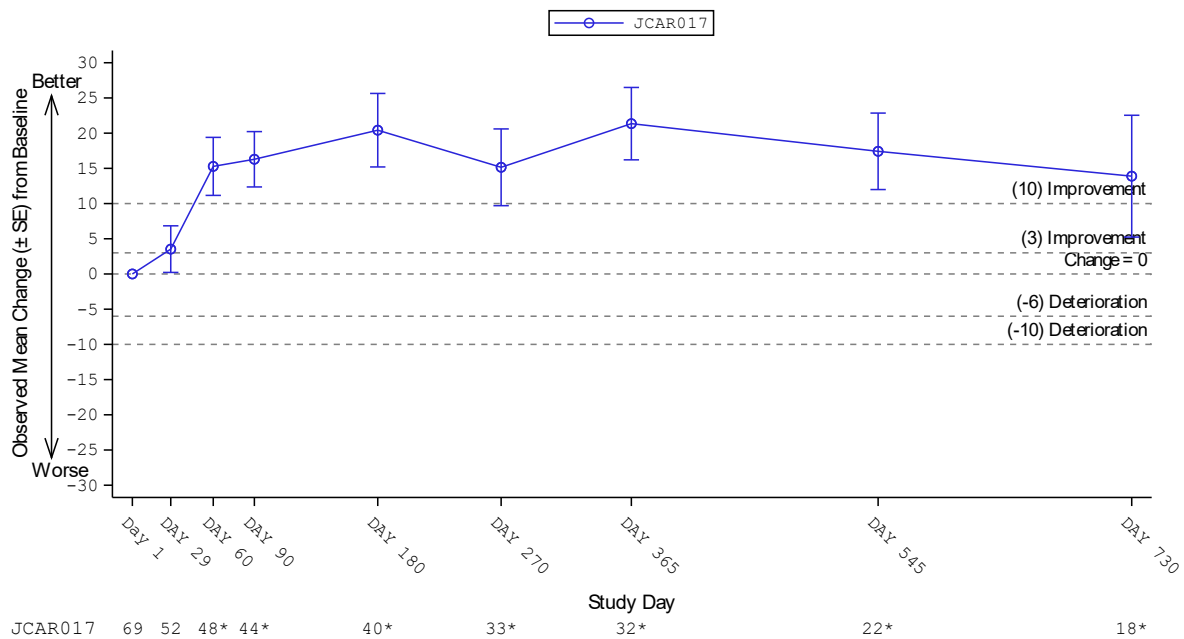


Abbildung 20: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion für die Studie TRANSCEND-NHL-001:

PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

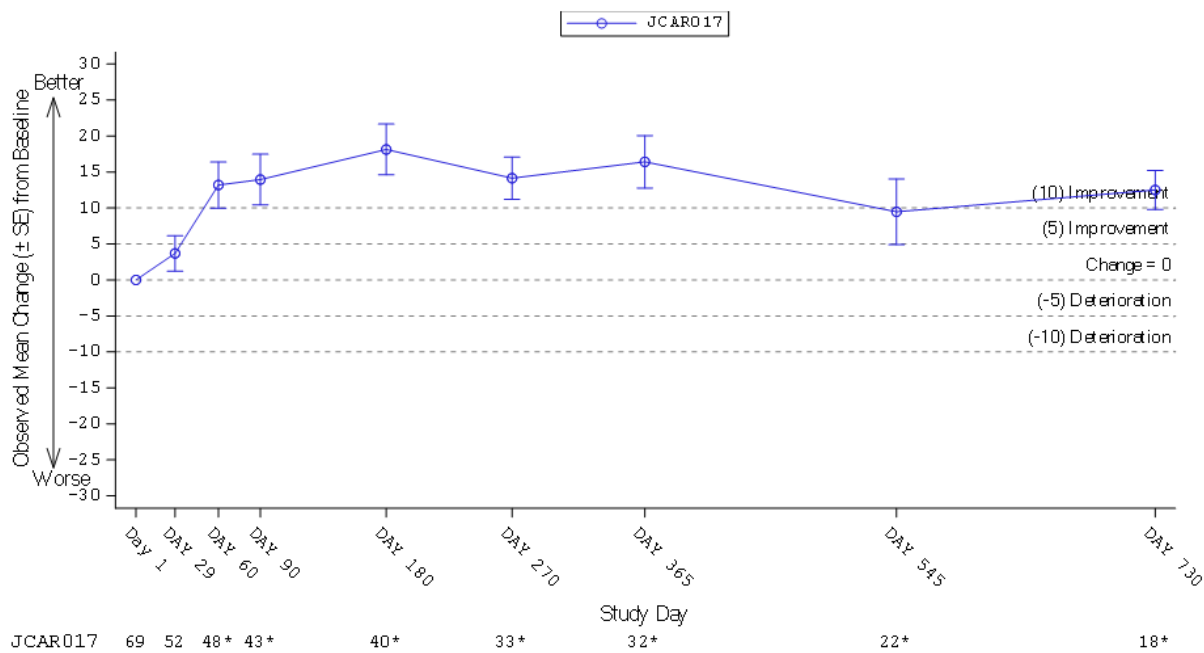


Abbildung 21: Verlaufskurve zur mittleren Änderung der Scorewerte gegenüber Baseline des EORTC QLQ-C30 – Allgemeiner Gesundheitszustand für die Studie TRANSCEND-NHL-001: PRO-Analysepopulation der MCL-Kohorte (Datenschnitt 16.05.2024)

* Zeitpunkt einer signifikanten Veränderung gegenüber dem Baselinewert mit unadjustiertem p-Wert < 0,05 basierend auf dem zweiseitigen Wilcoxon-Rangsummentest. Der Test wird nur durchgeführt, wenn die Stichprobengröße bei jedem Bewertungsbesuch mindestens 10 beträgt.

Abkürzungen: EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of Life Questionnaire C30; JCAR017: Liso-Cel (Lisocabtagen maraleucel); MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); SE: Standardfehler (Standard Error).

Die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 in der Mehrheit der Funktionsskalen eine Verbesserung gegenüber Baseline mit einer anhaltenden Verbesserung über den dargestellten Beobachtungszeitraum hinweg (siehe Abbildung 16 bis Abbildung 21).

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 4-60: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
TRANSCEND -NHL-001	<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 Krebsbehandlung auftraten, galten nicht als TEAE. Alle UE wurden gemäß MedDRA Version 26.0 kodiert.</p> <p>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 NCI CTCAE Version 4.03 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 Grad ≥ 3 Zytopenien, die bei der Visite am Studientag 29 nicht abgeklungen waren, basierend auf Laborwerten) • Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3), • sekundäre Malignität, • 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, • Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich 90 Tage nach der Gabe von Liso-Cel: Auswertung erfolgte im Liso-Cel-treated Analysis Set (entspricht TEAE), • Ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel bis zum Datenschnitt. Die Nachbehandlungsphase begann 91 Tage nach dem letzten Liso-Cel Zyklus oder mit Start einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie oder einer Wiederbehandlung mit Liso-Cel, wenn die Patient:innen vor Ablauf von 91 Tagen nach dem letzten Liso-Cel-Zyklus eine nachfolgende Anti-Krebstherapie oder eine Wiederbehandlung mit Liso-Cel begonnen hatten. Daher umfassen diese Analysen sowohl UE, die nach

Studie	Operationalisierung
	<p>einer Wiederbehandlung mit Liso-Cel gemeldet wurden, als auch solche, die nach einer nachfolgenden Anti-Krebstherapie auftraten.</p> <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 16.05.2024 dargestellt.</p>
CA0821138	<p>Die Verträglichkeit wurde gegenüber verfügbaren Daten zu UESI aus den Studien zu Liso-Cel und Brexu-Cel ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom, • schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3), • jegliche von Prüfärzt:innen identifizierte Neurologische Toxizität oder gemäß Studienprotokoll, • schwere von Prüfärzt:innen identifizierte Neurologische Toxizität oder gemäß Studienprotokoll (CTCAE Grad ≥ 3), • jegliche Infektionen, • schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3), • länger anhaltende schwere Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3), • länger anhaltende schwere Thrombozytopenie (CTCAE Grad ≥ 3), • länger anhaltende schwere Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3). <p><u>Analysepopulation:</u> Die Verträglichkeit wurde für Liso-Cel im Liso-Cel-treated Analysis Set und für Brexu-Cel im Safety Analysis Set bzw. im Overall Set (für die UESI länger anhaltende schwere Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3), länger anhaltende schwere Thrombozytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) und länger anhaltende schwere Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3)) ausgewertet. Die Sensitivitätsanalyse erfolgte unter Einschluss der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.</p> <p><u>Analysen:</u> Der ITC wurde ohne (naiver Vergleich) und mit Adjustierung durchgeführt. Die Auswertung der binären Endpunkte erfolgte unter Angabe des Effektschätzers RR mit dem dazugehörigen 95 %-KI anhand des Poisson Modells.</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Liso-Cel: 16.05.2024 Brexu-Cel: 24.07.2019 und 31.12.2019</p>
	<p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; 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; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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.</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-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten-Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt.

Bei der Studie CA0821138 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-NHL-001

Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UE-Gesamtraten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)

	TRANSCEND-NHL-001 ^a			
	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N = 104) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N = 93) n (%)	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Jegliche UE, n (%)	55 (52,9)	78 (83,9)	88 (100)	45 (54,9)
SUE, n (%)	3 (2,9)	7 (7,5)	47 (53,4)	23 (28,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3), n (%)	12 (11,5)	33 (35,5)	76 (86,4)	25 (30,5)

Datenschnitt: 16.05.2024.

a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.

b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC.

c: Zeitraum ab dem 1. 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 bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 trat bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 im Zeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 bei allen Patient:innen ein UE unabhängig vom Schweregrad auf. Bei 53,4 % der Patient:innen trat ein SUE und bei 86,4 %

ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Ab Tag 91 verringerten sich die beobachteten Gesamtraten auf 54,9 %, 28,0 % bzw. 30,5 %.

In der Vorbehandlungsphase kam es ab dem Zeitpunkt der Leukapherese bis zur LDC bei 52,9 % der Patient:innen zu einem UE jeglichen Schweregrades, bei 2,9 % der Patient:innen zu einem SUE und bei 11,5 % zu einem schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3). Vom Zeitpunkt ab der LDC bis zur Infusion mit Liso-Cel trat bei 83,9 % ein UE jeglichen Schweregrades, bei 7,5 % ein SUE und bei 35,5 % ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf (siehe Tabelle 4-61).

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige UE (die bei mindestens 10 Patient:innen und mindestens 1 % der Patient:innen bzw. bei 10 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)

TRANSCEND-NHL-001 ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N = 104) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N = 93) n (%)	Infusion mit Liso- Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel- treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Patientinnen mit mindestens einem UE jeglichen Schweregrades	55 (52,9)	78 (83,9)	88 (100)	45 (54,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (10,6)	29 (31,2)	68 (77,3)	14 (17,1)
Neutropenie	-	-	52 (59,1)	-
Anämie	-	17 (18,3)	39 (44,3)	-
Thrombozytopenie	-	14 (15,1)	26 (29,5)	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	56 (63,6)	-
Zytokin- Freisetzungssyndrom	-	-	54 (61,4)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (17,3)	48 (51,6)	46 (52,3)	-
Obstipation	-	15 (16,1)	12 (13,6)	-
Diarrhoe	-	15 (16,1)	15 (17,0)	-
Übelkeit	-	28 (30,1)	16 (18,2)	-
Allgemeine Erkrankungen und	16 (15,4)	37 (39,8)	59 (67,0)	-

TRANSCEND-NHL-001 ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N = 104) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N = 93) n (%)	Infusion mit Liso- Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel- treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Beschwerden am Verabreichungsort				
Fatigue	-	25 (26,9)	31 (35,2)	-
Fieber	-	-	15 (17,0)	-
Ödem peripher	-	-	15 (17,0)	-
Schüttelfrost	-	-	10 (11,4)	-
Erkrankungen des Nervensystems	11 (10,6)	15 (16,1)	42 (47,7)	-
Kopfschmerzen	-	-	20 (22,7)	-
Tremor	-	-	10 (11,4)	-
Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes	10 (9,6)	13 (14,0)	39 (44,3)	-
Rückenschmerzen	-	-	13 (14,8)	-
Arthralgie	-	-	10 (11,4)	-
Schmerz in einer Extremität	-	-	9 (10,2)	-
Untersuchungen	-	-	16 (18,2)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	39 (41,9)	56 (63,6)	-
Hypokaliämie	-	16 (17,2)	21 (23,9)	-
Appetit vermindert	-	-	18 (20,5)	-
Hypophosphatämie	-	-	15 (17,0)	-
Hypomagnesiämie	-	-	13 (14,8)	-
Hypokalzämie	-	-	11 (12,5)	-
Hyponatriämie	-	-	9 (10,2)	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	-	12 (12,9)	20 (22,7)	-
Gefäßerkrankungen	-	15 (16,1)	27 (30,7)	-
Hypertonie	-	10 (10,8)	9 (10,2)	-
Hypotonie	-	-	11 (12,5)	-
Infektionen und parasitärer Befall	-	-	31 (35,2)	11 (13,4)

TRANSCEND-NHL-001 ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N = 104) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N = 93) n (%)	Infusion mit Liso- Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel- treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	-	18 (19,4)	26 (29,5)	-
Husten	-	-	9 (10,2)	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	14 (15,1)	27 (30,7)	-
Verwirrtheitszustand	-	-	14 (15,9)	-
Angst	-	-	11 (12,5)	-
Schlaflosigkeit	-	-	11 (12,5)	-
Herzerkrankungen	-	10 (10,8)	21 (23,9)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	15 (17,0)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	14 (15,9)	-
Augenerkrankungen	-	-	10 (11,4)	-
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	-	14 (17,1)
Datenschnitt: 16.05.2024. -: Das Auftreten der SOC/PT lag unterhalb der Inzidenzrate von 10 Patient:innen und 1 % der Patient:innen bzw. 10 % der Patient:innen, die zur Darstellung herangezogen wurde. a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001. b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC. c: Zeitraum ab dem 1. 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 bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024. Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis.				

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 kam es bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 im Behandlungszeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 bei 77,3% 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 (59,1 %), die Anämie (44,3 %) und die Thrombozytopenie (29,5 %) 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 (63,6 %), wovon 61,4 % auf den PT Zytokin-Freisetzungssyndrom entfielen, die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (52,3 %) mit den PT Obstipation (13,6 %), Diarrhoe (17,0 %) und Übelkeit (18,2 %), die SOC Erkrankungen des Nervensystems (47,7 %) mit den PT Kopfschmerz (22,7 %) und Tremor (11,4 %), die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (63,6 %), sowie die SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (67,0 %) und Erkrankungen der Skelettmuskulatur und des Bindegewebes (44,3 %).

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. Die SOC Infektionen und parasitärer Befall trat bei 13,4 % der Patient:innen auf und die SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) bei 17,1 % der Patient:innen.

Während der Vorbehandlung betrug die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems für den Zeitraum ab der LDC bis zur Infusion mit Liso-Cel 31,2 %. Weitere SOC, die hier häufig auftraten, waren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts mit 51,6 %, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit 39,8 % und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen mit 41,9 %.

Alle häufig aufgetretenen UE jeglicher Schweregrade nach SOC und PT sind in Tabelle 4-62 dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – Häufige SUE (die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten) nach SOC und PT aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)

TRANSCEND-NHL-001 ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N = 104) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N = 93) n (%)	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Patient:innen mit mindestens einem SUE	3 (2,9)	7 (7,5)	47 (53,4)	23 (28,0)
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	21 (23,9)	-
Zytokin- Freisetzungssyndrom	-	-	21 (23,9)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	8 (9,1)	-
Infektionen und parasitärer Befall	-	-	9 (10,2)	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	7 (8,0)	-
Verwirrtheitszustand	-	-	5 (5,7)	-
Datenschnitt: 16.05.2024. -: Das Auftreten der SOC/PT lag unterhalb der Inzidenzrate von 5 %, die zur Darstellung herangezogen wurde. a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001. b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC. c: Zeitraum ab dem 1. 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 bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024. Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.				

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 kam es bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 im Zeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 zu beobachteten SUE der SOC Erkrankungen des Immunsystems mit dem dazugehörigen PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (jeweils 23,9 %). Weitere SUE traten in diesem Zeitraum in der SOC Erkrankungen des Nervensystems (9,1 %), Infektionen und parasitärer Befall (10,2 %) und der SOC Psychiatrische Erkrankungen (8,0 %), mit dem häufigen PT Verwirrtheitszustand (5,7 %) auf.

Alle häufig aufgetretenen SUE nach SOC und PT sind in Tabelle 4-63 dargestellt.

Tabelle 4-64: 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-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)

TRANSCEND-NHL-001 ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N = 104) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N = 93) n (%)	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Patient:innen mit mindestens einem schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3)	12 (11,5)	33 (35,5)	76 (86,4)	25 (30,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	-	-	64 (72,7)	10 (12,2)
Neutropenie	-	-	49 (55,7)	-
Leukopenie	-	-	6 (6,8)	-
Lymphopenie	-	-	5 (5,7)	-
Anämie	-	-	33 (37,5)	-
Thrombozytopenie	-	-	22 (25,0)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	-	21 (23,9)	-
Hypokaliämie	-	-	7 (8,0)	-
Hypophosphatämie	-	-	8 (9,1)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	7 (8,0)	-
Herzkrankungen	-	-	6 (6,8)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	-	5 (5,7)	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	5 (5,7)	-
Infektionen und parasitärer Befall	-	-	13 (14,8)	6 (7,3)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	-	-	-	8 (9,8)
Datenschnitt: 16.05.2024.				
-: Das Auftreten der SOC/PT lag unterhalb der Inzidenzrate von 5 %, die zur Darstellung herangezogen wurde.				
a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.				
b: Zeitraum ab dem Tag der Leukapherese bis zum Tag vor Beginn der LDC.				

TRANSCEND-NHL-001 ^a				
SOC PT	Leukapherese bis LDC ^b ITT-Population (N = 104) n (%)	LDC bis Infusion mit Liso-Cel ^c ITT-Population (N = 93) n (%)	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^d Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^e Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 82) n (%)
c: Zeitraum ab dem 1. 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 bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024. Abkürzungen: CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie (Lymphodepleting Chemotherapy); Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis.				

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 kam es bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 im Beobachtungszeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 mit 72,7 % 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 (55,7 %) dar. Weitere schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) wurden im Zeitraum von der Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 am häufigsten in den SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (23,9 %), Erkrankungen des Nervensystems (8,0 %), Herzerkrankungen (6,8 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (5,7 %), Psychiatrische Erkrankungen (5,7 %) und Infektionen und parasitärer Befall (14,8 %) beobachtet.

Für den Zeitraum ab Tag 91 nach der Infusion mit Liso-Cel traten die SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 12,2 %, Infektionen und parasitärer Befall bei 7,3 % und Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) bei 9,8 % der Patient:innen auf.

Alle häufig aufgetretenen schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT sind in Tabelle 4-64 dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)

TRANSCEND-NHL-001 ^a		
UESI	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^b Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^c Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Jegliche UESI		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	54 (61,4)	-

TRANSCEND-NHL-001^a		
UESI	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90^b Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91^c Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 82) n (%)
Neurologische Toxizität	27 (30,7)	-
Infusionsbezogene Reaktion	2 (2,3)	-
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	-
Tumorlysesyndrom	2 (2,3)	-
Länger anhaltende Zytopenie ^d	75 (85,2)	-
Schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)	13 (14,8)	-
Hypogammaglobulinaemie	6 (6,8)	4 (4,9)
Sekundäres Malignom	3 (3,4)	14 (17,1)
Autoimmunerkrankungen	0	0
Schwerwiegende UESI		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	21 (23,9)	-
Neurologische Toxizität	11 (12,5)	-
Infusionsbezogene Reaktion	1 (1,1)	-
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	-
Tumorlysesyndrom	1 (1,1)	-
Länger anhaltende Zytopenie ^d	-	-
Schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)	-	-
Hypogammaglobulinaemie	-	-
Sekundäres Malignom	-	-
Autoimmunerkrankungen	-	-
Schwere UESI (CTCAE Grad ≥ 3)		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (1,1)	-
Neurologische Toxizität	8 (9,1)	-
Infusionsbezogene Reaktion	0	-
Makrophagenaktivierungssyndrom	0	-
Tumorlysesyndrom	2 (2,3)	-
Länger anhaltende Zytopenie ^d	75 (85,2)	-
Schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3)	13 (14,8)	-
Hypogammaglobulinaemie	0	0
Sekundäres Malignom	2 (2,3)	8 (9,8)
Autoimmunerkrankungen	0	0
Datenschnitt: 16.05.2024.		

TRANSCEND-NHL-001 ^a		
UESI	Infusion mit Liso-Cel bis Tag 90 ^b Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 88) n (%)	Ab Tag 91 ^c Liso-Cel-treated Analysis Set (N = 82) n (%)
<p>a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.</p> <p>b: Auswertung erfolgte für den Zeitraum ab Infusion mit Liso-Cel bis einschließlich Tag 90 nach Infusion.</p> <p>c: Auswertung erfolgte für den Zeitraum ab Tag 91 nach Infusion mit Liso-Cel bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024.</p> <p>d: 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 war aufgrund der Definition nicht möglich.</p> <p>Abkürzungen: CTCAE: Common Technology Criteria for Adverse Events; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PT: Preferred Term; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p>		

In der Studie TRANSCEND-NHL-001 wurde bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 im Beobachtungszeitraum von der Infusion bis 90 Tage nach der Infusion mit Liso-Cel bei 61,4 % der Patient:innen ein Zytokin-Freisetzungssyndrom jeglichen Schweregrades und bei 30,7 % der Patient:innen eine Neurologische Toxizität jeglichen Schweregrades beobachtet (siehe Tabelle 4-65).

Bei den schwerwiegenden UESI trat am häufigsten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom mit 23,9 % sowie eine Neurologische Toxizität mit 12,5 % auf.

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) kam es bei 85,2 % der Patient:innen zu einer länger anhaltenden Zytopenie. Eine schwere Infektion sowie eine schwere Neurologische Toxizität trat mit 14,8 % bzw. 9,1 % auf. Ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie ein schweres sekundäres Malignom traten jeweils nur bei einem bzw. zwei Patient:innen auf (siehe Tabelle 4-65).

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat insgesamt bei 61,4 % der Patient:innen auf, wovon mehrheitlich ein CTCAE Grad 1–2 bei 60,2 % vorkam. Ein schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) wurde nur bei einem Patienten / einer Patientin (1,1 %) beobachtet (siehe Tabelle 4-65). Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat im Median vier Tage nach der Infusion mit Liso-Cel auf und bildete sich im Median innerhalb von vier Tagen zurück. Es wurde kein Zytokin-Freisetzungssyndrom von CTCAE Grad 5 berichtet.

Eine Neurologische Toxizität trat insgesamt bei 30,7 % der Patient:innen auf, die mehrheitlich niedriggradig war mit einem CTCAE von Grad 1–2 bei 21,6 % der Patient:innen. Eine schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) wurde bei acht (9,1 %) der Patient:innen beobachtet (siehe Tabelle 4-65). Es wurden keine Neurologische Toxizität von CTCAE 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 5 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 85,2 % der Patient:innen auf (siehe Tabelle 4-65).

Ab Tag 91 nach Infusion mit Liso-Cel bis zum Datenschnitt vom 16.05.2024 wurde bei 4,9 % der Patient:innen eine Hypogammaglobulinaemie und bei 17,1 % der Patient:innen ein sekundäres Malignom jeglichen Schweregrades beobachtet. Ein schweres sekundäres Malignom (CTCAE Grad ≥ 3) trat bei 9,8 % der Patient:innen auf (siehe Tabelle 4-65).

In der Zusammenschau zeigte 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 CA0821138

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit – UESI aus der Studie CA0821138 – ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Analysis Set		Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2) Safety Analysis Set / Overall Set ^d		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Jegliches Zytokin-Freisetzungssyndrom				
ITC-Hauptanalyse				
31,7	56,0	68	91	0,61 [0,44; 0,85] 0,0033
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	61,4	68	91	0,67 [0,56; 0,81] < 0,0001
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	63,2	68	91	0,69 [0,50; 0,95] 0,0233
Schweres Zytokin-Freisetzungssyndrom CTCAE Grad ≥ 3				
ITC-Hauptanalyse				
31,7	0,8	68	15	0,05 [0,01; 0,41] 0,0050
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	1,1	68	15	0,08 [0,01; 0,59] 0,0135

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

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Analysis Set		Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2) Safety Analysis Set / Overall Set ^d		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	0,7	68	15	0,05 [0,01; 0,39] 0,0043
Jegliche Neurologische Toxizität				
ITC-Hauptanalyse				
31,7	27,5	68	63	0,44 [0,25; 0,75] 0,0030
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	30,7	68	63	0,49 [0,34; 0,70] 0,0001
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	28,4	68	63	0,45 [0,22; 0,92] 0,0277
Schwere Neurologische Toxizität CTCAE Grad ≥ 3				
ITC-Hauptanalyse				
31,7	5,7	68	31	0,18 [0,07; 0,46] 0,0003
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	9,1	68	31	0,29 [0,14; 0,62] 0,0014
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	4,6	68	31	0,15 [0,05; 0,42] 0,0003
Jegliche Infektionen				
ITC-Hauptanalyse				
31,7	29,7	68	56	0,53 [0,30; 0,92] 0,0251
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	35,2	68	56	0,63 [0,44; 0,90] 0,0105
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	28,8	68	56	0,51 [0,27; 0,97] 0,0405

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Analysis Set		Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2) Safety Analysis Set / Overall Set ^d		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Schwere Infektionen CTCAE Grad ≥ 3				
ITC-Hauptanalyse				
31,7	11,1	68	34	0,33 [0,13; 0,86] 0,0227
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	14,8	68	34	0,44 [0,24; 0,80] 0,0070
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	7,6	68	34	0,22 [0,08; 0,63] 0,0045
Länger anhaltende Zytopenie^d				
ITC-Hauptanalyse				
27,6	21,3	82	56	0,38 [0,21; 0,69] 0,0013
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	39,8	82	56	0,71 [0,51; 0,98] 0,0355
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	18,1	82	56	0,32 [0,14; 0,74] 0,0075
Länger anhaltende Thrombozytopenie^d				
ITC-Hauptanalyse				
27,6	15,0	82	52	0,29 [0,14; 0,58] 0,0006
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	31,8	82	52	0,61 [0,42; 0,88] 0,0079
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	16,1	82	52	0,31 [0,12; 0,76] 0,0111
Länger anhaltende Neutropenie^d				
ITC-Hauptanalyse				
27,6	11,4	82	48	0,24 [0,12; 0,48] 0,0001

Liso-Cel (aus Studie TRANSCEND-NHL-001) ^a Liso-Cel-treated Analysis Set		Brexu-Cel (aus Studie ZUMA-2) Safety Analysis Set / Overall Set ^d		Liso-Cel vs. Brexu-Cel
N/ESS	Patient:innen mit Ereignis (%)	N	Patient:innen mit Ereignis (%)	RR ^b [95 %-KI] p-Wert
Unadjustierter (naiver) Vergleich				
88	23,9	82	48	0,50 [0,32; 0,78] 0,0020
ITC-Sensitivitätsanalyse^c				
22,2	6,5	82	48	0,14 [0,05; 0,40] 0,0003
<p>Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 24.07.2019 und 31.12.2019.</p> <p>a: Die Auswertung umfasste die MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001.</p> <p>b: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Poisson-Modells berechnet.</p> <p>c: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.</p> <p>d: Für die UESI länger anhaltende Zytopenie, länger anhaltende Thrombozytopenie und länger anhaltende Neutropenie wurden für Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 die Daten aus dem EMA-Assessment-Report im Overall Set mit dem Datenschnitt 24.07.2019 herangezogen, da diese den aktuellsten Datenstand widerspiegeln.</p> <p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); ESS: Effective Sample Size; ITC: Indirect Treatment Comparison; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patient:innen; RR: Rate Ratio; UESI: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse.</p>				

Für den ITC Liso-Cel vs. Brexu-Cel aus der Studie CA0821138 zeigten sich für alle UESI jeglicher Schweregrade und schwere UESI in den ITC-Hauptanalysen statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel.

Dabei zeigte sich mit Liso-Cel ein reduziertes Risiko für das Auftreten eines jeglichen Zytokin-Freisetzungssyndroms um 39 % (RR = 0,61, 95 %-KI: [0,44; 0,85]; p = 0,0033), einer jeglichen Neurologischen Toxizität um 56 % (RR = 0,44, 95 %-KI: [0,25; 0,75]; p = 0,0030), einer jeglichen Infektion um 47 % (RR = 0,53, 95 %-KI: [0,30; 0,92]; p = 0,0251), einer länger anhaltenden Zytopenie um 62 % (RR = 0,38, 95 %-KI: [0,21; 0,69]; p = 0,0013), einer länger anhaltenden Thrombozytopenie um 71 % (RR = 0,29, 95 %-KI: [0,14; 0,58]; p = 0,0006) und einer länger anhaltenden Neutropenie um 76 % (RR = 0,24, 95 %-KI: [0,12; 0,48]; p = 0,0001). Die Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche aller UESI jeglicher Schweregrade sind konsistent zu den ITC-Hauptanalysen. Die Sensitivitätsanalysen aller UESI jeglicher Schweregrade bestätigen die statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel und untermauern damit die Robustheit der Hauptanalysen (siehe Tabelle 4-66).

Bei den schweren UESI (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich mit Liso-Cel ein reduziertes Risiko für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms um 95 % (RR = 0,05, 95 %-KI:

[0,01; 0,41]; $p = 0,0050$), einer schweren Neurologischen Toxizität um 82 % (RR = 0,18, 95 %-KI: [0,07; 0,46]; $p = 0,0003$) und einer schweren Infektion um 67 % (RR = 0,33, 95 %-KI: [0,13; 0,86]; $p = 0,0227$). Die Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche aller UESI jeglicher Schweregrade sind konsistent zu den ITC-Hauptanalysen. Die Sensitivitätsanalysen aller UESI jeglicher Schweregrade bestätigen die statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel und untermauern damit die Robustheit der Hauptanalysen und den positiven Effekt von Liso-Cel (siehe Tabelle 4-66).

Insgesamt zeigte der ITC aus der Studie CA0821138 über alle durchgeführten Analysen der UESI hinweg ausschließlich statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Liso-Cel.

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-NHL-001

Die Ergebnisse der deskriptiven Subgruppenanalysen werden in Anhang 4-G dargestellt. Dabei wurden die Subgruppen gemäß dem Studienbericht verwendet (BMS 2024). In der Studie TRANSCEND-NHL-001 wurden folgende Subgruppenmerkmale präspezifiziert:

Analysen zur Wirksamkeit

- Alter ((1) < 40, ≥ 40 bis < 65, ≥ 65 Jahre; (2) < 65, ≥ 65 Jahre; (3) < 75, ≥ 75 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Abstammung (weiß, andere Abstammungen),
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch),
- Vorheriger HSZT-Status (ja, nein),
- Status des vorherigen Ansprechens (refraktär, rezidiert auf letzte vorherige Therapie),
 - der Status ist refraktär, wenn bei einer Patientin / einem Patienten nach der letzten vorherigen Behandlung weniger als ein CR erreicht wurde; ansonsten ist der Status rezidiert,

- Krankheitsstatus des ZNS (bekannte ZNS-Erkrankung, keine bekannte ZNS-Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel),
- Status des vorherigen Ansprechens auf eine Chemotherapie (chemotherapie-refraktär, chemotherapie-sensitiv auf letzte vorherige Chemotherapie),
 - der Status ist chemotherapie-refraktär, wenn Patient:innen eine SD oder PD auf das letzte chemotherapie-haltige Regime erreicht haben oder < 12 Monate nach autoSZT ein Rezidiv erlitten haben; andernfalls ist der Status chemotherapie-sensitiv,
- Bestes Gesamtansprechen (CR, PR) (Analyse wurden nur für OS, DOR und PFS ausgewertet),
- Bridging-Therapie (ja, nein),
- Ki67- Proliferationsmarker ($\geq 30\%$, $< 30\%$),
- TP53-Mutation (ja, nein),
- Morphologie des Blastoids (ja, nein).

Analysen zur Verträglichkeit

- Alter ((1) < 40 , ≥ 40 bis < 65 , ≥ 65 Jahre; (2) < 65 , ≥ 65 Jahre; (3) < 75 , ≥ 75 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel),
- Geschlecht (männlich, weiblich),
- Abstammung (weiß, andere Abstammungen),
- Krankheitsstatus des ZNS (bekannte ZNS-Erkrankung, keine bekannte ZNS-Erkrankung zum Zeitpunkt der ersten Infusion mit Liso-Cel).

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, einschließlich Hochrisikopatient:innen. In den Subgruppenmerkmalen, die mit einer schlechten Prognose in Verbindung stehen (Ki67-Proliferationsmarker $\geq 30\%$, TP53-Mutation und Morphologie des Blastoids), zeigten sich konsistente Ergebnisse sowohl zwischen den jeweils untersuchten Gruppen als auch im Vergleich zu den im Dossier dargestellten Hauptanalysen. Dies weist darauf hin, dass Patient:innen mit Hochrisikomerkmale unter Liso-Cel konsistent hohe

Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS erreichen konnten, wie auch Patient:innen ohne Hochrisikomerkmale (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 CA0821138

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-NHL-001

- Studienbericht (BMS 2024)
- Studienprotokoll (BMS 2021a)
- SAP (BMS 2021b)
- Publikationen (Wang 2024)
- Studienregistereinträge:
 - Clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov 2024)

Studie CA0821138

- Studienbericht (BMS 2025c)

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 Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi bewertet (BMS 2025a).

Der G-BA hat als zVT eine individualisierte Therapie unter Auswahl von BR, Lenalidomid ± Rituximab, R-CHOP, VR-CAP, R-BAC, R-FCM, Ibrutinib, Temsirolimus, Brexu-Cel, Venetoclax, Hochdosistherapie mit alloSZT und Hochdosistherapie mit autoSZT festgelegt. Als Kriterien, die zur Therapieentscheidung herangezogen werden sollen, wurden der Allgemeinzustand, die Art der durchgeführten vorherigen Therapie sowie das Ansprechen und die Dauer der Remission auf diese benannt (G-BA 2025a). Nach Auffassung von BMS spiegelt die vom G-BA bestimmte zVT nicht den allgemein anerkannten und aktuellen Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden AWG wider. Die Leitlinien führender Fachgesellschaften wie der BSH, der DGHO, der ESMO, des NCCN sowie der AHS stimmen in ihren Empfehlungen überein, dass für Patient:innen im vorliegenden AWG, die für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sind, diese die relevante Behandlungsoption darstellt (AHS 2025; DGHO 2023; Eyre 2024; Eyre 2025; NCCN 2025). Gemäß den genannten Leitlinien und Fachgesellschaften gibt es momentan keine gleichwertige Behandlungsalternative zu Brexu-Cel, der aktuell einzigen CAR-T-Zelltherapie mit spezifischer Zulassung für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi (AHS 2025; DGHO 2023; Eyre 2024; NCCN 2025). Vor diesem Hintergrund hat sich Brexu-Cel für geeignete Patient:innen als Standardtherapie im aktuellen Klinikalltag etabliert (G-BA 2021a). Entsprechend betrachtet BMS für Liso-Cel die CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel als einzige adäquate zVT. Klinische Fachexpert:innen haben bereits in Nutzenbewertungsverfahren anderer zugelassener Wirkstoffe zur Behandlung von Lymphomentitäten mehrfach betont, dass lediglich andere CAR-T-Zelltherapien als vergleichbare Therapieoption für Liso-Cel gesehen werden können und daher als zVT in Betracht zu ziehen sind (G-BA 2023a, 2023b, 2025b) (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-NHL-001 sowie auf der für die Zulassung supportiv eingereichten, nicht-interventionellen Studie CA0821138, in der Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit auf Basis von ITC verglichen wurde.

Bei der Studie TRANSCEND-NHL-001 handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische, prospektive, Multi-Kohorten, nahtlose („seamless“) Phase I-Studie. Das Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie des pharmakokinetischen Profils und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit r/r B-Zell-NHL. Die Studie umfasste zwei Kohorten: die LBCL und die MCL-Kohorte. Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt die MCL-Kohorte entsprechend dem AWG die relevante Kohorte dar. In die MCL-Kohorte wurden erwachsene Patient:innen mit r/r MCL nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Alkylierungsmittels, eines BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff), eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasst zudem einen hohen Anteil an Patient:innen mit Hochrisikofaktoren, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker $\geq 30\%$, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids. Die Ergebnisse aus der relevanten MCL-Kohorte wurden unter Abschnitt 4.3 deskriptiv für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene

Lebensqualität sowie Verträglichkeit dargestellt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie TRANSCEND-NHL-001 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 CA0821138 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Studie, in welcher die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 und Pirtobrutinib aus der Studie BRUIN mittels ITC untersucht wurden. Für das vorliegende Dossier ist nur der ITC gegenüber Brexu-Cel relevant. Da es sich bei den zugrundeliegenden Einzelstudien jeweils um einarmige, offene Phase I/II-Studien handelt, war ein adjustierter ITC nach Bucher nicht möglich. Es wurde daher ein ITC ohne Brückenkomparator mittels MAIC-Methode durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.2.5). Hierzu erfolgte zur Identifikation von Evidenz zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Therapien im AWG zunächst eine SLR im AWG gemäß dem Cochrane-Handbuch für systematische Übersichtsarbeiten zu Interventionen in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE und Clinical Trials. Anschließend wurde eine Überprüfung der Durchführbarkeit hinsichtlich einer ausreichenden Ähnlichkeit der durch die SLR identifizierten relevanten Vergleichsstudie, d. h. der Studie ZUMA-2 gegenüber der Studie TRANSCEND-NHL-001 in Bezug auf Studiendesign, Ein- und Ausschlusskriterien, Baseline-Charakteristika sowie Endpunkte durchgeführt. Um mögliche verzerrende Einflüsse auf den Behandlungseffekt berücksichtigen zu können, wurden auf Basis von bereits durchgeführten MAIC von Liso-Cel in anderen aggressiven Lymphomen, den Patientencharakteristika der zugrundeliegenden Studien (TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2) sowie weiteren im AWG bereits publizierten MAIC, die für das AWG relevanten Confounder identifiziert. Ein Panel aus internen und externen klinischen Expert:innen hat die identifizierten Confounder überprüft und unabhängig von der Datenverfügbarkeit nach ihrer Relevanz (Ranking) geordnet. Durch das anschließende Matching und die Anwendung geeigneter Adjustierungsmethoden auf die patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 für den ITC konnte eine ausreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen sichergestellt werden. Dabei wurden mögliche verzerrende Effekte adäquat berücksichtigt. Die Ergebnisse des ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel im Rahmen der Studie CA0821138 wurden unter Abschnitt 4.3 für die patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dargestellt. Durch die für den ITC adäquate analytische Angleichung der Patientenpopulation aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 kann auf Basis des 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 CA0821138 stellt somit die bestverfügbare Evidenz gegenüber der zVT dar und erlaubt 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 Brexu-Cel in den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit. Die Patientenrelevanz und Validität der einzelnen Endpunkte sind in Abschnitt 4.2.5.2.2 dargelegt.

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.

Das MCL gehört zu den B-Zell-Neoplasien und wird den reifen B-Zell-NHL zugeordnet (Burkart 2022). Es handelt sich um einen seltenen Subtyp der B-Zell-NHL, der etwa 5 bis 7 % der malignen Lymphome ausmacht. Obwohl das MCL histologisch als indolentes Lymphom klassifiziert ist, weist es einen heterogenen Verlauf auf. Bei einem Großteil der Patient:innen wird ein aggressiver Verlauf beobachtet, während nur etwa 10 bis 20 % der Patient:innen einen tatsächlich indolenten Verlauf zeigen (DGHO 2023; Eyre 2024; Klener 2019). Das Überleben von Patient:innen mit MCL wird maßgeblich durch anfängliche Prognosefaktoren und Hochrisikomerkmale beeinflusst. Zu diesen zählen ein hoher Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI)-Score, erhöhte Proliferationswerte (Ki67-Proliferationsmarker von $\geq 30\%$), TP53-Mutationen, blastoide und klassische nodale

Varianten, extranodaler Befall und Splenomegalie (Burkart 2022; DGHO 2023; Jain 2019; Klener 2019). Hinzu kommen therapieabhängige Faktoren, die sich auf die Krankheitsprognose auswirken. Dazu gehört die progressionsfreie Zeit nach Therapiebeginn sowie eine frühe Progression innerhalb der ersten 24 Monate (Progression of Disease Within 24 Month, POD24) nach Erstlinientherapie. Jeder Progress und jede Refraktärität macht eine weitere Therapielinie erforderlich. Dabei nehmen sowohl die Ansprechrate als auch die Dauer des Ansprechens mit jeder nachfolgenden Behandlung ab, was zu einer fortschreitenden Verschlechterung der Prognose führt (DGHO 2023; Eyre 2024; Kumar 2019). Insbesondere ein Progress unter sowie eine Refraktärität auf BTKi, die bei etwa einem Drittel der Patient:innen in der Zweitlinie beobachtet wird, gehen mit einer besonders ungünstigen Prognose mit einem berichteten OS von nur wenigen Monaten einher (Cheah 2015; Martin 2016; McCulloch 2021) (siehe Modul 3 Abschnitt 3.2.1).

Vor der Markteinführung neuer, zielgerichteter Therapien war die Prognose für Patient:innen mit MCL aufgrund des geringen OS schlecht. Chemoimmuntherapien und BTKi erzielten lediglich niedrige Ansprechraten von kurzer Dauer (Burkart 2022). In den letzten Jahren hat sich die Situation jedoch durch die Zulassung innovativer, zielgerichteter Therapien mit verbesserter Wirksamkeit grundlegend verändert: Das Therapieziel ist heute das Erreichen einer Langzeitremission und die Verlängerung des OS (DGHO 2023). Als therapeutischer Durchbruch und wesentlicher Treiber dieser klinisch relevanten Verbesserung der Prognose bei Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi gilt insbesondere die CAR-T-Zelltherapie (G-BA 2021a). Die aktuell einzige zugelassene CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel stellt derzeit die einzige relevante Behandlungsoption beim r/r MCL in der 3L+ nach BTKi dar, die bei einmaliger Gabe eine hohe Wirksamkeit erzielt – jedoch mit einem herausfordernden Sicherheitsprofil einhergeht. Daher besteht weiterhin ein Bedarf an einer innovativen Therapie, die eine vergleichbare Wirksamkeit bietet und gleichzeitig durch ein gut handhabbares Sicherheitsprofil überzeugt.

In der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 konnte für Liso-Cel bei Patient:innen mit r/r MCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eine hohe ORR von 70,2 % mit tiefer Remission von CRR bei 61,5 % der Patient:innen beobachtet werden. Dies führte zu einer anhaltenden Tumorkontrolle, wobei die mediane DOR bei 15,2 Monaten lag. Zudem zeigte ein hoher Anteil (44,8 %) der Patient:innen ein dauerhaftes CR nach initialem Ansprechen nach zwei Jahren Nachbeobachtungszeit. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts lag die mediane Überlebenszeit für Liso-Cel bei 19,6 Monaten und es waren nach vier Jahren Follow-up noch 44,2 % der Patient:innen am Leben. Gleichzeitig zeigte sich mit Liso-Cel das für diese CAR-T-Zelltherapie bisher 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 1,1 % und eine schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) bei 9,1 % der Patient:innen auf. Es traten keine Grad 5 Zytokin-Freisetzungssyndrome oder Neurologische Toxizitäten auf (Wang 2024). Eine schwere Infektion (CTCAE Grad ≥ 3) trat bei 14,8 % der Patient:innen auf. Länger anhaltende Zytopenien traten unter Liso-Cel bei 85,2 % der Patient:innen auf. Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten, dass über alle

Analysen hinweg konsistent hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS erreicht werden konnten, inklusive bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker $\geq 30\%$, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids (siehe Anhang 4-G). Die PRO Endpunkte zu Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogener Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) zeigten nach einer Behandlung mit Liso-Cel über den Studienverlauf und die Erhebungsskalen hinweg überwiegend Verbesserungen der Symptome bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (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-NHL-001 ein medizinischer Nutzen für Liso-Cel im AWG nachweisen. Demnach kann Liso-Cel den bestehenden Bedarf an alternativen, wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoptionen für Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi decken. Liso-Cel konnte bei diesen Patient:innen bei einmaliger Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS erreichen. Gleichzeitig zeigt sich ein für eine CAR-T-Zelltherapie im r/r MCL in der 3L+ günstiges Sicherheitsprofil. 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 r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, basierend auf der Evidenz aus der Studie CA0821138, gegenüber der zVT dargestellt. In der nachstehenden Tabelle sind die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Liso-Cel (aus der Studie TRANSCEND-NHL-001) gegenüber Brexu-Cel (aus der Studie ZUMA-2) basierend auf den ITC-Analysen aus der Studie CA0821138 dargestellt. Dabei wurde das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für jeden ITC angegeben.

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

Tabelle 4-67: Übersicht des Zusatznutzens auf Endpunktebene von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel basierend auf der Studie CA0821138

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Mortalität				
OS	Hauptanalyse	NR [16,6; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 0,79 [0,40; 1,56]; p = 0,5031	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	18,4 [12,9; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 1,44 [0,92; 2,24]; p = 0,1109	
	Sensitivitätsanalyse ^b	NR [6,7; NR] vs. 46,4 [24,9; 58,7]	HR: 0,96 [0,45; 2,03]; p = 0,9058	
Morbidität				
ORR	Hauptanalyse	89,1 % vs. 91,2 %	RR: 0,98 [0,87; 1,10]; p = 0,6973	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	83,1 % vs. 91,2 %	RR: 0,91 [0,81; 1,03]; p = 0,1375	
	Sensitivitätsanalyse ^b	83,3 % vs. 91,2 %	RR: 0,91 [0,77; 1,08]; p = 0,3009	
CRR	Hauptanalyse	74,4 % vs. 67,6 %	RR: 1,10 [0,86; 1,41]; p = 0,4568	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	72,3 % vs. 67,6 %	RR: 1,07 [0,86; 1,32]; p = 0,5386	
	Sensitivitätsanalyse ^b	75,7 % vs. 67,6 %	RR: 1,12 [0,86; 1,46]; p = 0,4028	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
DOR	Hauptanalyse	24,0 [6,7; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,58 [0,83; 3,01]; p = 0,1682	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	14,5 [6,2; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,62 [0,97; 2,69]; p = 0,0634	
	Sensitivitätsanalyse ^b	16,8 [5,7; NR] vs. 28,2 [13,5; 47,1]	HR: 1,31 [0,61; 2,80]; p = 0,4890	
PFS	Hauptanalyse	24,0 [7,6; NR] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,43 [0,78; 2,62]; p = 0,2536	Zusatznutzen nicht belegt
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	12,3 [6,6; 24,0] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,54 [0,96; 2,45]; p = 0,0713	
	Sensitivitätsanalyse ^b	12,3 [6,6; NR] vs. 25,8 [9,6; 47,6]	HR: 1,28 [0,64; 2,59]; p = 0,4881	
Verträglichkeit – UESI				
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als jegliches UE)	Hauptanalyse	56,0 % vs. 91 %	RR: 0,61 [0,44; 0,85]; p = 0,0033	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	61,4 % vs. 91 %	RR: 0,67 [0,56; 0,81]; p < 0,0001	
	Sensitivitätsanalyse ^b	63,2 % vs. 91 %	RR: 0,69 [0,50; 0,95]; p = 0,0233	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	0,8 % vs. 15 %	RR: 0,05 [0,01; 0,41]; p = 0,0050	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	1,1 % vs. 15 %	RR: 0,08 [0,01; 0,59]; p = 0,0135	
	Sensitivitätsanalyse ^b	0,7 % vs. 15 %	RR: 0,05 [0,01; 0,39]; p = 0,0043	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Neurologische Toxizität (als jegliches UE)	Hauptanalyse	27,5 % vs. 63 %	RR: 0,44 [0,25; 0,75]; p = 0,0030	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	30,7 % vs. 63 %	RR: 0,49 [0,34; 0,70]; p = 0,0001	
	Sensitivitätsanalyse ^b	28,4 % vs. 63 %	RR: 0,45 [0,22; 0,92]; p = 0,0277	
Neurologische Toxizität (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	5,7 % vs. 31 %	RR: 0,18 [0,07; 0,46]; p = 0,0003	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	9,1 % vs. 31 %	RR: 0,29 [0,14; 0,62]; p = 0,0014	
	Sensitivitätsanalyse ^b	4,6 % vs. 31 %	RR: 0,15 [0,05; 0,42]; p = 0,0003	
Infektionen (als jegliches UE)	Hauptanalyse	29,7 % vs. 56 %	RR: 0,53 [0,30; 0,92]; p = 0,0251	Gering
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	35,2 % vs. 56 %	RR: 0,63 [0,44; 0,90]; p = 0,0105	
	Sensitivitätsanalyse ^b	28,8 % vs. 56 %	RR: 0,51 [0,27; 0,97]; p = 0,0405	
Infektionen (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3)	Hauptanalyse	11,1 % vs. 34 %	RR: 0,33 [0,13; 0,86]; p = 0,0227	Beträchtlich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	14,8 % vs. 34 %	RR: 0,44 [0,24; 0,80]; p = 0,0070	
	Sensitivitätsanalyse ^b	7,6 % vs. 34 %	RR: 0,22 [0,08; 0,63]; p = 0,0045	

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
Länger anhaltende Zytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) ^d	Hauptanalyse	21,3 % vs. 56 %	RR: 0,38 [0,21; 0,69]; p = 0,0013	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	39,8 % vs. 56 %	RR: 0,71 [0,51; 0,98]; p = 0,0355	
	Sensitivitätsanalyse ^b	18,1 % vs. 56 %	RR: 0,32 [0,14; 0,74]; p = 0,0075	
Länger anhaltende Thrombozytopenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) ^d	Hauptanalyse	15,0 % vs. 52 %	RR: 0,29 [0,14; 0,58]; p = 0,0006	Beträchtlich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	31,8 % vs. 52 %	RR: 0,61 [0,42; 0,88]; p = 0,0079	
	Sensitivitätsanalyse ^b	16,1 % vs. 52 %	RR: 0,31 [0,12; 0,76]; p = 0,0111	
Länger anhaltende Neutropenie (als schweres UE CTCAE Grad ≥ 3) ^d	Hauptanalyse	11,4 % vs. 48 %	RR: 0,24 [0,12; 0,48]; p = 0,0001	Erheblich
	Unadjustierter (naiver) Vergleich	23,9 % vs. 48 %	RR: 0,50 [0,32; 0,78]; p = 0,0020	
	Sensitivitätsanalyse ^b	6,5 % vs. 48 %	RR: 0,14 [0,05; 0,40]; p = 0,0003	
<p>Datenschnitte: Liso-Cel: 16.05.2024, Brexu-Cel: 23.07.2022 (OS), 24.07.2021 (ORR, CRR, DOR, PFS), 24.07.2019 und 31.12.2019 (Verträglichkeit).</p> <p>a: Das RR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Poisson-Modells berechnet. Das HR mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde mittels eines Cox-Proportional-Hazards-Modells berechnet.</p> <p>b: Die Sensitivitätsanalyse erfolgte inklusive der 2 zusätzlichen Confounder Ki67-Proliferationsmarker und Morphologie des Blastoids.</p> <p>c: Es wurde jeweils das mindeste Ausmaß des Zusatznutzens der adjustierten ITC-Analysen abgeleitet.</p>				

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

Nutzenkategorie / Endpunkte	Analyse	Liso-Cel vs. Brexu-Cel		Ausmaß des Zusatznutzens ^c
		Patient:innen mit Ereignis (%) / mediane Ereigniszeit [95 %-KI]	Effektschätzer ^a [95 %-KI]; p-Wert	
<p>d: Für die UESI länger anhaltende Zytopenie, länger anhaltende Thrombozytopenie und länger anhaltende Neutropenie wurden für Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 die Daten aus dem EMA-Assessment-Report im Overall Set mit dem Datenschnitt 24.07.2019 herangezogen, da diese den aktuellsten Datenstand widerspiegeln.</p> <p>Abkürzungen: Brexu-Cel: Brexucabtagen autoleucel; CRR: Rate des kompletten Ansprechens (Complete Response Rate); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechen (Duration of Response); EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; NR: Nicht erreicht/berichtet (Not Reached, Not Reported); ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RR: Rate Ratio; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse.</p>				

Mortalität*Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)*

Für den Endpunkt OS zeigte sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-67). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das OS nicht belegt.

Morbidität*Ansprechen*

Für die Endpunkte des Ansprechens (ORR, CRR, DOR) zeigten sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-67). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das Ansprechen nicht belegt.

Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)

Für den Endpunkt PFS zeigte sich für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel kein statistisch signifikanter Unterschied (siehe Tabelle 4-67). Ein Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel ist damit für das PFS nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

Die ITC-Analysen der Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel erfolgten 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, die länger anhaltende Zytopenie, die länger anhaltende Thrombozytopenie und die länger anhaltende Neutropenie. Dabei konnte über alle diese Endpunkte hinweg ein signifikanter Vorteil von Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel nachgewiesen werden.

Im vorliegenden AWG des MCL können insbesondere die schweren UESI, wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom und Neurologische Toxizität, zu schweren Komplikationen, wie zusätzlicher Medikation, neurologischen Nebenwirkungen oder Hypoxie, sowie zur Notwendigkeit intensivmedizinischer Maßnahmen führen (DGHO 2025). Ein rasches Abklingen dieser Ereignisse ist daher von hoher Bedeutung für die Patient:innen. Die vorliegenden Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 zeigen, dass sich nach der Behandlung mit Liso-Cel die aufgetretenen Zytokin-Freisetzungssyndrome im Median innerhalb von 4 Tagen und die Neurologischen Toxizitäten im Median nach 5 Tagen zurückbildeten (Wang 2024). Im Vergleich dazu waren die in der Studie ZUMA-2 beobachteten Abklingzeiten nach der Behandlung mit Brexu-Cel mit 11 Tagen für das

Zytokin-Freisetzungssyndrom und 12 Tagen für die Neurologische Toxizität mehr als doppelt so lang (Wang 2020).

Für die ITC-Analysen ergab sich insbesondere für das schwere Zytokin-Freisetzungssyndrom (CTCAE Grad ≥ 3) und die schwere Neurologische Toxizität (CTCAE Grad ≥ 3) jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber der zVT Brexu-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms unter Liso-Cel, sowohl in der Haupt- als auch in der Sensitivitätsanalyse um 95 % reduziert (**RR = 0,05, 95 %-KI: [0,01; 0,41]; p = 0,0050** bzw. **RR = 0,05, 95 %-KI: [0,01; 0,39]; p = 0,0043**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren Neurologischen Toxizität war unter Liso-Cel um 82 % in der Hauptanalyse bzw. um 85 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,18, 95 %-KI: [0,07; 0,46]; p = 0,0003** bzw. **RR = 0,15, 95 %-KI: [0,05; 0,42]; p = 0,0003**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Auch für die UESI schwere länger anhaltende Zytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) und schwere länger anhaltende Neutropenie (CTCAE Grad ≥ 3) zeigte sich jeweils ein **erheblicher** Zusatznutzen für Liso-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Zytopenie unter Liso-Cel um 62 % in der Hauptanalyse bzw. um 68 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,38, 95 %-KI: [0,21; 0,69]; p = 0,0013** bzw. **RR = 0,32, 95 %-KI: [0,14; 0,74]; p = 0,0075**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Neutropenie war unter Liso-Cel um 76 % in der Hauptanalyse bzw. um 86 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,24, 95 %-KI: [0,12; 0,48]; p = 0,0001** bzw. **RR = 0,14, 95 %-KI: [0,05; 0,40]; p = 0,0003**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Für die UESI schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) und schwere länger anhaltende Thrombozytopenie (CTCAE Grad ≥ 3) ergab sich jeweils ein **beträchtlicher** Zusatznutzen für Liso-Cel. Dabei war das Risiko für das Auftreten einer schweren Infektion unter Liso-Cel um 67 % in der Hauptanalyse bzw. um 78 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,33, 95 %-KI: [0,13; 0,86]; p = 0,0227** bzw. **RR = 0,22, 95 %-KI: [0,08; 0,63]; p = 0,0045**) im Vergleich zu Brexu-Cel. Das Risiko für das Auftreten einer schweren länger anhaltenden Thrombozytopenie war unter Liso-Cel um 71 % in der Hauptanalyse bzw. um 69 % in der Sensitivitätsanalyse reduziert (**RR = 0,29, 95 %-KI: [0,14; 0,58]; p = 0,0006** bzw. **RR = 0,31, 95 %-KI: [0,12; 0,76]; p = 0,0111**) im Vergleich zu Brexu-Cel.

Zusätzlich zeigte sich für die weiteren UESI jeglicher Schweregrade Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologischen Toxizität und Infektionen jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für Liso-Cel (siehe Tabelle 4-67).

Die konsistenten Ergebnisse der unadjustierten (naiven) Vergleiche bestätigen die in den ITC-Analysen trotz der durch Matching und Adjustierung reduzierten ESS beobachteten statistisch signifikanten Vorteile von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel und untermauern die Robustheit der Effekte für die Verträglichkeit (siehe Tabelle 4-67).

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

Für die Kategorie Verträglichkeit kann in der Gesamtschau somit ein Zusatznutzen für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel über alle Endpunkte hinweg nachgewiesen werden. Insbesondere bei schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) zeigt sich für Liso-Cel konsistent ein **beträchtlicher** bis **erheblicher** Zusatznutzen, teilweise mit **dramatischen Effekten**.

In der Gesamtschau aller ITC-Analysen zeigte Liso-Cel für die Kategorien Mortalität und Morbidität vergleichbare Ergebnisse mit Brexu-Cel, ohne statistisch signifikante Unterschiede. In der Verträglichkeit zeigte sich ein **erheblicher** Zusatznutzen für das Auftreten eines schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, einer schweren Neurologischen Toxizität, einer länger anhaltenden Zytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie. Ein **beträchtlicher** Zusatznutzen zeigte sich für das Auftreten einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und schweren Infektionen. Außerdem ergab sich jeweils ein **geringer** Zusatznutzen für das Auftreten der UESI jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen). In der Gesamtschau kann ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel abgeleitet werden. Über die im Dossier dargestellten Analysen hinweg zeigten sich konsistente und robuste Effekte für die Behandlung mit Liso-Cel. Aufgrund der Konsistenz und Stärke der Effekte in der Verträglichkeit, die teilweise einen dramatischen Effekt zeigten, wird auch unter Berücksichtigung der Limitationen und methodischen Unsicherheiten von ITC ohne Brückenkompator das Ausmaß des Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel in der **Gesamtschau** als **beträchtlich** eingestuft.

Schlussfolgerung zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Liso-Cel ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors (BMS 2025a). Das vorliegende AWG umfasst Patient:innen mit MCL in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium, inklusive Patient:innen mit Hochrisikomerkmale. Das MCL ist eine seltene Erkrankung, die zumeist einen aggressiven klinischen Verlauf nimmt. Im Falle eines Krankheitsrückfalls beträgt das mediane Überleben nur ein bis zwei Jahre (Dreyling 2017; Klener 2019; Visco 2019). Mit jeder weiteren Therapielinie sinkt die Wahrscheinlichkeit eines tiefen und langanhaltenden Ansprechens, während das Mortalitätsrisiko steigt. Besonders kritisch ist die Prognose für Patient:innen, bei denen eine Therapie mit einem BTKi zu einem Progress bzw. Refraktärität geführt hat. Hier wird ein medianes OS von wenigen Monaten berichtet (Hess 2023). Die abnehmende Ansprechrate sowie die verkürzte Dauer des Ansprechens gehen mit einer spürbaren Einschränkung der Lebensqualität einher, was sowohl physische als auch psychische Belastungen für die Patient:innen mit sich bringt (Kaufman 2017). Zusätzlich nimmt die kumulative Toxizität durch Immunchemotherapien mit jeder weiteren Therapielinie zu, einschließlich des Risikos für Langzeitnebenwirkungen

(DGHO 2023; Eyre 2024). Vor der Markteinführung neuer, zielgerichteter Therapien war die Prognose für Patient:innen mit MCL aufgrund des geringen OS schlecht. Chemoimmuntherapien und BTKi erzielten lediglich niedrige Ansprechraten von kurzer Dauer (Burkart 2022). In den letzten Jahren hat sich die Situation jedoch durch die Zulassung innovativer, zielgerichteter Therapien mit verbesserter Wirksamkeit grundlegend verändert: Das Therapieziel ist heute das Erreichen einer Langzeitremission und die Verlängerung des OS (DGHO 2023). Als therapeutischer Durchbruch und wesentlicher Treiber dieser klinisch relevanten Verbesserung der Prognose bei Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi gilt insbesondere die CAR-T-Zelltherapie (G-BA 2021a). Die aktuell einzige zugelassene CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel stellt derzeit die einzige relevante Behandlungsoption beim r/r MCL in der 3L+ nach BTKi dar, die bei einmaliger Gabe eine hohe Wirksamkeit erzielt – jedoch mit einem herausfordernden Sicherheitsprofil einhergeht. Vor diesem Hintergrund besteht ein weiterhin hoher medizinischer Bedarf an innovativen, wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoptionen bei der komplexen Behandlung des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi, die unter Erhalt der Lebensqualität eine langanhaltende Remission ermöglichen, therapiefreie Intervalle schaffen und das OS verlängern können.

Liso-Cel weist durch die Kombination aus einem sehr guten Wirksamkeits- und insbesondere für eine CAR-T-Zelltherapie im r/r MCL in der 3L+ günstigen Sicherheitsprofil einen deutlichen medizinischen Nutzen auf und kann somit den hohen therapeutischen Bedarf an einer innovativen wirksamen und insbesondere gut verträglichen Therapieoption für Patient:innen im AWG decken. So wurden in der Zulassungsstudie TRANSCEND-NHL-001 für Liso-Cel bei Patient:innen im vorliegenden AWG bei einmaliger Gabe hohe Ansprechraten, tiefe Remissionen und eine klinisch bedeutsame Verlängerung des OS beobachtet. Es wurde eine hohe ORR (70,2 %) erreicht und ein Großteil der Patient:innen zeigte ein CR (61,5 %). Dies bestätigt sich ebenfalls in den durchgeführten Subgruppenanalysen u. a. bei Patient:innen mit Hochrisikomerkmale, wie beispielsweise einem hohen Ki67-Proliferationsmarker ≥ 30 %, einer TP53-Mutation oder einer Morphologie des Blastoids (siehe Anhang 4-G). Gleichzeitig weist Liso-Cel insgesamt das für diese CAR-T-Zelltherapie bisher 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. Damit bestätigt sich das im Vergleich zu anderen CAR-T-Zelltherapien bekannte, gut handhabbare Sicherheitsprofil von Liso-Cel nun auch in der vierten zugelassenen Indikation.

Die überlegene Wirksamkeit von Liso-Cel im Vergleich zu neuartigen Substanzen wie Pirtobrutinib, einem BTKi mit Zulassung im r/r MCL nach BTKi ab der zweiten Therapielinie unterstreicht die Bedeutung der CAR-T-Zelltherapie für Patient:innen im vorliegenden AWG. Anhand des ITC aus der Studie CA0821138 konnten statistisch signifikante Vorteile von Liso-Cel gegenüber Pirtobrutinib im Gesamtansprechen (ORR = 70,2 % für Liso-Cel vs. 49,3 % für Pirtobrutinib) sowie im kompletten Ansprechen

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen (CRR = 61,5 % für Liso-Cel vs. 15,8 % für Pirtobrutinib) bei gleichzeitig verlängertem PFS (11,7 Monate für Liso-Cel vs. 5,6 Monate für Pirtobrutinib) gezeigt werden (BMS 2025c).

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Liso-Cel gegenüber der zVT lässt sich auf Basis der bestverfügbaren Evidenz in Form von ITC (Studie CA0821138) gegenüber der relevanten zVT Brexu-Cel ableiten. Die Ergebnisse der Studie CA0821138 zeigen für Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel in der **Verträglichkeit statistisch signifikante Vorteile in allen erhobenen UESI**. Diese führen zu einem Zusatznutzen vom Ausmaß **erheblich, teilweise mit dramatischen Effekten**, für das Auftreten eines **schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms, einer schweren Neurologischen Toxizität, einer länger anhaltenden Zytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie**. Ein, **beträchtlicher Zusatznutzen** ergibt sich für das Auftreten **einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und schwerer Infektionen**, während jeweils ein **geringer Zusatznutzen** für das Auftreten der UESI **jeglicher Schweregrade (Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neurologische Toxizität und Infektionen)** festgestellt wurde.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene Evidenz in Form eines ITC ohne Brückenkompator ist aufgrund der methodischen Limitationen per se mit Unsicherheiten behaftet. Dennoch zeigen sich in der Gesamtschau für Liso-Cel deutliche und konsistente Vorteile gegenüber Brexu-Cel in allen Endpunkten der Verträglichkeit, teilweise mit dramatischem Effekt. Diese bisher nicht erreichte, deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens in Form einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen führt dazu, dass BMS für Liso-Cel einen Zusatznutzen als gegeben ansieht. BMS sieht daher für Liso-Cel gegenüber der zVT insgesamt einen **Anhaltspunkt** für einen **Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß**.

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 4-68: 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 Mantelzell-Lymphom (MCL) nach mindestens zwei Linien einer systemischen Therapie, einschließlich eines Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors.	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

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 2005²¹, Molenberghs 2010²²). 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 2006²³) 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 2006²⁴) 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

²¹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²² 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.

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85(5): 365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>.
2. Alberta Health Services (AHS). Clinical Practice Guideline on Lymphoma; LYHE-002 V20 [online]. 2025 [Zugriff: 11.11.2025]. URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe002-lymphoma.pdf>.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). PROTOCOL: 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) [unveröffentlicht]. 2021a.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Statistical Analysis Plan. 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) [unveröffentlicht]. 2021b.
5. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Study Closeout Clinical Study Report for Study 01701 (MCL Cohort): A PHASE 1, MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY OF JCAR017, CD19TARGETED CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR (CAR) T CELLS, FOR RELAPSED AND REFRACTORY (R/R) B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) [unveröffentlicht]. 2024.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Fachinformation Breyanzi[®]; Stand November 2025 [online]. 2025a [Zugriff: 01.12.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/023659/breyanzi-r-1-1-70-106-zellen-ml-1-1-70-106-zellen-ml-infusionsdispersion?query=breyanzi>.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Non-interventional Study Report for Study CA082025: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW OF CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THIRD-LINE OR LATER (3L+) TREATMENTS FOR BRUTON'S TYROSINE KINASE INHIBITOR (BTKi)-EXPOSED ADULTS

- WITH RELAPSED OR REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) [unveröffentlicht]. 2025b.
8. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS). Non-interventional Study Report for Study CA0821138: INDIRECT TREATMENT COMPARISON FOR LISOCABTAGENE MARALEUCEL IN THE TREATMENT OF THIRD-LINE OR LATER (3L+) RELAPSED/REFRACTORY (R/R) MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL) [unveröffentlicht]. 2025c.
 9. Bundesministerium der Justiz und Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen [online]. 2025 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html.
 10. Burkart M. und Karmali R. Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Beyond BTK Inhibitors. *Journal of personalized medicine* 2022; 12(3): 376. <https://doi.org/10.3390/jpm12030376>.
 11. Cheah C. Y., Chihara D., Romaguera J. E. et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2015; 26(6): 1175–1179. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv111>.
 12. Cheson B. D., Fisher R. I., Barrington S. F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 32(27): 3059–3068. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>.
 13. ClinicalTrials.gov. Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001); NCT02631044 [online]. 2024 [Zugriff: 17.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631044>.
 14. Cocks K. und Buchanan J. 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* 2015; 24(1): 1–191.
 15. Dabisch I., Dethling J., Dintsios C.-M. et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Economics Review* 2014; 4(2): 1–8. <https://doi.org/10.1186/2191-1991-4-2>.
 16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Mantelzell-Lymphom; Leitlinie Stand: Juni 2023. ICD10: C83.1 [online]. 2023 [Zugriff: 10.11.2025]. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). CAR-T Zellen: Management von Nebenwirkungen; Leitlinie Stand: Mai 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html>.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V (DGHO). Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2 Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. [online]. 2013 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf.
19. Dreyling M., Campo E., Hermine O. et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28(suppl_4): iv62-iv71. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx223>.
20. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products in man; Stand: 13. Dezember 2012; EMA/CHMP/205/95/Rev.4 [online]. 2012 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-4_en.pdf.
21. European Medicines Agency (EMA). Guideline on safety and efficacy follow-up and risk management of advanced therapy medicinal products - Scientific guideline; Stand: 25. Januar 2018; EMEA/149995/2008 rev.1 [online]. 2018 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: 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.
22. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products; Stand: 18. November 2023; EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf.
23. Eyre T. A., Bishton M. J., McCulloch R. et al. Diagnosis and management of mantle cell lymphoma: A British Society for Haematology Guideline. *British journal of haematology* 2024; 204(1): 108–126. <https://doi.org/10.1111/bjh.19131>.
24. Eyre T. A., Cwynarski K., d'Amore F. et al. Lymphomas: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal*

- of the European Society for Medical Oncology 2025; 36(11): 1263–1284.
<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2025.07.014>.
25. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics; Guidance for Industry; December 2018 [online]. 2018 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
26. Food and Drug Administration (FDA). BLA Clinical Review Memorandum: Tecartus [online]. 2020 [Zugriff: 06.11.2025]. URL: <https://www.fda.gov/media/141165/download>.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [online]. 2021a [Zugriff: 20.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-657/2021-06-21_Wortprotokoll_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633.pdf.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 [online]. 2021b [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7999/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_TrG.pdf.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 XIIa – Kombinationen von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Mosunetuzumab (Follikuläres Lymphom, nach ≥ 2 Vortherapien); Vom 15. Dezember 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9104/2022-12-15_AM-RL-XII_Mosunetuzumab_D-825_TrG.pdf.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Lisocabtagen maraleucel (D-867) [online]. 2023a [Zugriff: 09.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-869/2023-02-20_Wortprotokoll_Lisocabtagen%20maraleucel_D-867.pdf.
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lisocabtagen maraleucel (D-951) [online]. 2023b [Zugriff: 09.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-960/2023-10-09_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel%20_D-951.pdf.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Finale Niederschrift Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2025-B-056 [unveröffentlicht]. 2025a.

33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Lisocabtagen maraleucel (D-1196) [online]. 2025b [Zugriff: 27.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1200/2025-08-25_Wortprotokoll_Lisocabtagen-maraleucel_D-1196.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 5. Dezember 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.03.2025 B3 in Kraft getreten am 20. März 2025 [online]. 2025c [Zugriff: 10.10.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3762/VerfO_2024-12-05_iK_2025-03-20.pdf.
35. Guyot P., Ades A. E., Ouwens M. J. N. M. et al. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC medical research methodology* 2012; 12(9): 1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-12-9>.
36. Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer* 2004; 91(3): 504–511. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601986>.
37. Hess G., Dreyling M., Oberic L. et al. Real-world experience among patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor failure in Europe: The SCHOLAR-2 retrospective chart review study. *British journal of haematology* 2023; 202(4): 749–759. <https://doi.org/10.1111/bjh.18519>.
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-NonHodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-HodgkinLymphomen; N17-02 [online]. 2019 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf.
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden; Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. 2023 [Zugriff: 02.12.2025]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
40. Jain P. und Wang M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. *American journal of hematology* 2019; 94(6): 710–725. <https://doi.org/10.1002/ajh.25487>.
41. Kaufman H. L., Andtbacka R. H. I., Collichio F. A. et al. Durable response rate as an endpoint in cancer immunotherapy: insights from oncolytic virus clinical trials. *Journal for immunotherapy of cancer* 2017; 5(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s40425-017-0276-8>.

42. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *International journal of molecular sciences* 2019; 20(18): 4417. <https://doi.org/10.3390/ijms20184417>.
43. Kumar A., Sha F., Toure A. et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood cancer journal* 2019; 9(6): 50. <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0209-5>.
44. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124(2): 188–195. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-552729>.
45. Martin P., Maddocks K., Leonard J. P. et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016; 127(12): 1559–1563. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-10-673145>.
46. McCulloch R., Lewis D., Crosbie N. et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients. *British journal of haematology* 2021; 193(2): 290–298. <https://doi.org/10.1111/bjh.17363>.
47. National Cancer Institute (NCI). Emotions and Cancer [online]. 2025 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>.
48. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) B-Cell Lymphomas; Version 3.2025 — August 18, 2025 [online]. 2025 [Zugriff: 14.11.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
49. Pickard A. S., Neary M. P. und Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes* 2007; 5(70): 1–8. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-70>.
50. Rabin R. und Charro F. de. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine* 2001; 33(5): 337–343. <https://doi.org/10.3109/07853890109002087>.
51. Schwenkglens M. und Matter-Walstra K. Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research* 2016; 16(2): 207–219. <https://doi.org/10.1586/14737167.2016.1146594>.
52. Visco C., Tisi M. C., Evangelista A. et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *British journal of haematology* 2019; 185(5): 940–944. <https://doi.org/10.1111/bjh.15643>.
53. Wang M., Munoz J., Goy A. et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *The New England journal of medicine* 2020; 382(14): 1331–1342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1914347>.

54. Wang M., Siddiqi T., Gordon L. I. et al. Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis of the Mantle Cell Lymphoma Cohort From TRANSCEND NHL 001, a Phase I Multicenter Seamless Design Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2024; 42(10): 1146–1157. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02214>.

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 ²⁵] – 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

²⁵ 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 (vergleiche Anhang 4-A4).

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	17.10.2025	
Zeitsegment	1974 bis 15.10.2025	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp mantle cell lymphoma/	18489
2	((mantle cell* adj3 (lymphoma* or NHL)) or MCL).mp.	42312
3	1 or 2	42312
4	exp lisocabtagene maraleucel/	1285
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.	1373
6	4 or 5	1373
7	3 and 6	260
8	remove duplicates from 7	255

Datenbankname	MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2025	
Zeitsegment	1946 bis 16.10.2025	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Mantle-Cell/	4118
2	((mantle cell* adj3 (lymphoma* or NHL)) or MCL).mp.	52971
3	1 or 2	52971
4	(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.	224
5	3 and 4	12
6	remove duplicates from 5	12

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.10.2025	
Zeitsegment	September 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Mantle-Cell/	244
2	((mantle cell* adj3 (lymphoma* or NHL)) or MCL).mp.	1278
3	1 or 2	1278
4	(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.	41
5	3 and 4	1

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 (vergleiche Anhang 4-B4).

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	17.10.2025
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 [Im Feld Other terms]
Treffer	35

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17.10.2025
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

Studienregister	Clinical Trial Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	17.10.2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Lisocabtagene maraleucel, JCAR017, Breyanzi im Feld [Contain any of these terms:]
Treffer	4

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

ClinicalTrials.gov. *Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001); NCT02631044*. 2024 [Zugriff: 17.10.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631044>.

Ausschlussgrund: A8.

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 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 / JCAR017-BCM-001 / U1111-1209-4055 / 2017-000106-38*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03484702>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

2. ClinicalTrialsGOV 2025. *An Open-Label, Phase 1/2 Study of JCAR017 in Subjects With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma (017004): NCT03331198 / 017004 / TRANSCEND-CLL-004*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03331198>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

3. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Safety Trial of Lisocabtagene Maraleucel (JCAR017) for Relapsed and Refractory (R/R) B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in the Outpatient Setting: NCT03744676 / 017007*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03744676>, abgerufen am: 17.10.2025.
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 / 017006*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03483103>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2025. *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 / JCAR017-BCM-003 / U1111-1213-1944 / 2018-000929-32*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03575351>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2024. *Expanded Access Protocol (EAP) For Subjects Receiving Lisocabtagene Maraleucel That Is Nonconforming For Commercial Release: NCT04400591 / JCAR017-EAP-001 / U1111-1251-6894*. Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04400591>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A2.
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 / CA082-011 / 2023-507477-18*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06313996>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
8. ClinicalTrialsGOV 2025. *The CAROLYN Trial: Lisocabtagene Maraleucel as First-Line Therapy for Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) in Transplant-Ineligible Patients: NCT07015242 / CA082-1215 / 2025-521144-38 / U1111-1318-3732*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07015242>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2025. *Safety and Efficacy of the Addition of Nemtabrutinib to Lisocabtagene Maraleucel in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT07194980 / RG1125624 / NCI-2025-06406 / 20853*. Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07194980>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 2 Study of the Combination of Lisocabtagene Maraleucel, Nivolumab, and Ibrutinib in Richter's Transformation: NCT05672173 / 22040 / NCI-2022-10247 / 22040 / P30CA033572*. City of Hope Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05672173>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1/2 Open-Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of ST-067 in Combination With CD19-Directed CAR T-Cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory (R/R) Large B-Cell Lymphoma (LBCL): NCT07098364 / RG1125654 / NCI-2025-04890 / 20817*. Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07098364>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II Study Evaluating the Safety and Efficacy of the Combination of Zanubrutinib Plus Lisocabtagene Maraleucel for Richter's Syndrome: NCT05873712 / OSU-22157 / NCI-2023-03669*. Aseel Alsouqi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05873712>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
13. 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 / CA082-1092*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06788639>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2 Study of Acalabrutinib in Combination With Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed/Refractory Aggressive B-cell Lymphomas: NCT05583149 / 21-422*. Patrick C. Johnson, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583149>, abgerufen am: 17.10.2025.
Ausschlussgrund: A2.
15. 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 / CA082-1093. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06788652>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A9.

16. ClinicalTrialsGOV 2025. *Non-interventional Cohort Study of Patients Treated With Liso-cel (Lisocabtagene Maraleucel) for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma in the Postmarketing Setting: NCT06794268 / CA082-1175.* Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06794268>, abgerufen am: 17.10.2025.

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 / JCAR017-BCM-002 / U1111-1201-2046.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310619>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

18. 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 / JCAR017-BCM-004 / U1111-1220-3324 / 2018-001246-34.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03743246>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

19. 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 / RG1122036 / NCI-2022-02316 / 10802.* Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05359211>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 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 (NHL): NCT04245839 / JCAR017-FOL-001 / U1111-1244-9768 / 2024-510966-18.* Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04245839>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2020. *Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated With a CAR T-Cell Product on a Juno-Sponsored Clinical Trial: NCT03436771 / LTFU001.*

Juno Therapeutics, a Subsidiary of Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03436771>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A2.

22. 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 / RG1006866 / NCI-2020-01861 / 10373*. Fred Hutchinson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04359784>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A2.

23. 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 / CA082-1170*. Juno Therapeutics, Inc., a Bristol-Myers Squibb Company (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06205290>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 3 Randomized Controlled Trial of Rondecabtagene Autoleucel, an Autologous, Dual-targeting CD19/CD20 CAR T-Cell Product Candidate, Versus Investigator's Choice of CD19 CAR T-Cell Therapy in Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma in the Second-line Setting: NCT07188558 / LYL314-102*. Lyell Immunopharma, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07188558>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2025. *Feasibility of Low Dose Radiation as Bridging Therapy for Lisocabtagene Maraleucel in Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: NCT05621096 / 0770-22-FB*. University of Nebraska (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05621096>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A2.

26. ClinicalTrialsGOV 2025. *Protocol for Transgene Assay Service: NCT06357754 / CA082-085*. Bristol-Myers Squibb (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06357754>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase I/II Trial Using E7777 to Enhance Regulatory T-Cell Depletion Prior to CAR-T Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphomas:*

NCT04855253 / 2020LS100 / MT2020-27. Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04855253>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (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 / NIT-112.* NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05075603>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (Efineptakin Alfa), a Long-acting Human IL-7, Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel) or Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma: NCT07052305 / 25-x234.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07052305>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A2.

30. 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 / S2114 / NCI-2022-07930 / S2114 / S2114 / U10CA180888.* SWOG Cancer Research Network (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633615>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II Trial of Pembrolizumab in Combination With Chimeric Antigen Receptor Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Primary Mediastinal B-cell Lymphoma: NCT05934448 / 23-179.* Jennifer Crombie, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05934448>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2022. *Multiparametric Cardiac MRI in Oncological Patients Under Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: NCT05414162 / 81/22.* University Hospital, Bonn (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05414162>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A2.

33. ClinicalTrialsGOV 2025. *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 / 18-255-01*. Nektar Therapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05664217>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2025. *Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies: NCT03642626 / 2017LS118 / MT2017-45 / NCI-2020-04527*. Masonic Cancer Center, University of Minnesota (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03642626>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

35. CTIS 0000. *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): EUCT-2024-510966-18-00*. Celgene Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510966-18-00>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

36. CTIS 0000. *LONG-TERM FOLLOW-UP PROTOCOL FOR SUBJECTS TREATED WITH GENE-MODIFIED T CELLS: EUCT-2023-504201-36-00*. Celgene Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504201-36-00>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A2.

37. CTIS 0000. *CARMOD - Golcadomide (BMS-986369) post-CAR T-cell in R/R Aggressive large B-cell lymphoma patients with high risk of relapse: EUCT-2023-506705-20-00*. Lymphoma Academic Research Organisation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506705-20-00>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A2.

38. CTIS 0000. *Temporal characterization of Extracellular Vesicles during cellular therapy using CAR-T cells and during the occurrence of Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome : the VESICANS study: EUCT-2024-515328-35-00*. Centre Hospitalier Universitaire De Saint Etienne (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515328-35-00>, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A4.

39. EU-CTR 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-*

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

Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND WORLD): 2017-000106-38 / JCAR017-BCM-001.
Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000106-38, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

40. EU-CTR 0000. *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): 2019-004081-18 / JCAR017-FOL-001.* Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004081-18, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

41. EU-CTR 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 aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas (TRANSFORM): 2018-000929-32 / JCAR017-BCM-003.* Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000929-32, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

42. EU-CTR 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 / JCAR017-BCM-004.* Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34, abgerufen am: 17.10.2025.

Ausschlussgrund: A1.

43. EU-CTR 0000. *Long-Term Follow-up Protocol for Subjects Treated with Gene-Modified T cells: 2017-001465-24 / GC-LTFU-001.* Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001465-24, abgerufen am: 17.10.2025.

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 4-69 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 4-69 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-69 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie TRANSCEND-NHL-001

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>A Phase I, 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)</p> <p>Ziel dieser offenen, multizentrischen, multikohorten nahtlosen („seamless“) Phase I-Studie war es, die Sicherheit, Verträglichkeit, antitumorale Aktivität und Pharmakokinetik von JCAR017 (Liso-Cel) bei erwachsenen Patient:innen mit r/r B-Zell NHL zu evaluieren. Hierzu wurden 2 Kohorten eingeschlossen: Eine Kohorte mit Patient:innen mit DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert, einschließlich transformiertem DLBCL aus indolenter Histologie (tDLBCL), HGBCL mit MYC und B-Zell-Lymphom-Gen 2 und/oder 6 (BCL2 und/oder BCL6) Umstrukturierungen und jeweils mit DLBCL-Histologie, PMBCL und FL3B sowie eine Kohorte mit Patient:innen mit MCL. Um ein empfohlenes Dosierungsschema für Liso-Cel in beiden Kohorten festzulegen, umfasste das Studiendesign DF-Gruppen, gefolgt von DE- und DC-Gruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die DF-Gruppen evaluierten und optimierten die Dosis und das Schema von Liso-Cel, welche für eine angemessene Sicherheit und eine optimale antitumorale-Aktivität erforderlich sind. • Die DE-Gruppen untersuchten weiter die Wirksamkeit und Sicherheit von Liso-Cel. • In Übereinstimmung mit den Grundsätzen der nahtlosen onkologischen Studien für Therapien mit ausreichender vorläufiger Evidenz für ein erfolgsversprechendes Nutzen-Risiko-Profil hat eine DC-Gruppe (oder Gruppen) die Sicherheit und Wirksamkeit von Liso-Cel in der empfohlenen Dosierung und dem empfohlenen Verabreichungsschema weiter untersucht. <p>Studiensponsor ist Juno Therapeutics, ein Unternehmen von 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 2 große Gruppen von Neoplasien unterteilt: das NHL und das Hodgkin-Lymphom. Das MCL ist ein seltenes reifes B-Zell-NHL mit historisch schlechten Prognosen. Mit einem Anteil von etwa 5 – 7 % der malignen Lymphome stellt das MCL einen seltenen Subtyp der B-Zell-NHL dar. Obwohl es histologisch als indolentes Lymphom klassifiziert ist, zeigt das MCL einen heterogenen Verlauf. Bei einem Großteil der Patient:innen wird ein aggressiver Verlauf beobachtet, während nur 10 – 15 % der Patient:innen einen tatsächlich indolenten Verlauf zeigen. Die Erkrankung verläuft in der Frühphase oft a- oder oligosymptomatisch, was dazu führt, dass sich ein Großteil der Patient:innen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits im fortgeschrittenen Stadium befindet. Zu diesem Zeitpunkt der Erkrankung liegt bei konventionellen Therapien keine kurative Intention vor, weshalb die Erkrankung in der Regel nicht heilbar ist. Das Überleben wird maßgeblich von anfänglichen Prognosefaktoren und Hochrisikomerkmale beeinflusst. Bei der Mehrzahl der Patient:innen entwickelt sich innerhalb weniger Jahre nach der 1. Therapielinie eine r/r Erkrankung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anti-CD19-CAR</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p> <p>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 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 14 Zentren in den USA durchgeführt.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <p>Die Patient:innen mussten alle der folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie eingeschlossen werden zu können:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Unterzeichnete schriftliche Einverständniserklärung, die vor jeglichem Studienvorgang eingeholt wurde, • r/r B-Zell-NHL mit einer der folgenden Histologien: <ul style="list-style-type: none"> - LBCL-Kohorte: DLBCL, nicht anderweitig spezifiziert (einschließlich transformiertes DLBCL aus indolenter Histologie, hochmalignes B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL2- und/oder BCL6-Umlagerung mit DLBCL-Histologie, PMBCL und FL3B. Die Patient:innen mussten mit einem Anthrazyklin und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) behandelt worden sein und eine r/r Erkrankung nach mindestens 2 systemischen Therapielinien oder nach einer autoSZT aufweisen. - MCL-Kohorte: MCL (die Diagnose muss durch Cyklin D1-Expression oder den Nachweis von t(11;14) mittels Zytogenetik, FISH oder PCR bestätigt werden) mit einer r/r Erkrankung nach mindestens 2 vorangegangenen systemischen MCL-Therapielinien. Die Patient:innen müssen mit einem Alkylierungsmittel, einem BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) behandelt worden sein. • PET-positive Erkrankung gemäß den „Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification“ („Empfehlungen für die Initiale Bewertung, Stadieneinteilung und Beurteilung des Ansprechens bei Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen: Die Lugano-Klassifikation“), • Verfügbarkeit von archiviertem Tumorbiopsie-Gewebe aus dem letzten Rezidiv sowie Vorliegen des entsprechenden Pathologieberichts, oder, falls zum Zeitpunkt des Screenings mindestens eine tumorbefallene Stelle als zugänglich erachtet wurde, Bereitschaft des Patienten / der Patientin, sich vor Beginn der Behandlung einer Biopsie zu unterziehen (wenn möglich exzisional), um die Erkrankung zu bestätigen. Wenn der Patient / die Patientin noch nie ein CR erreicht hatte, war eine Probe aus der letzten Biopsie akzeptabel, • ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 (Anmerkung: ein ECOG-Status von 2 war bis zum Protokoll Amendment 5 ebenfalls erlaubt), • Ausreichende Organfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - von Prüfer:innen beurteilte, ausreichende Knochenmarkfunktion, um eine LDC zu erhalten, - Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ altersadjustierte Obergrenze des ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft und Gault) > 30 ml/min/1,73 m², - Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 5 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $< 2,0$ mg/dl (oder $< 3,0$ mg/dL bei Patient:innen mit Gilbert-Syndrom oder lymphomatöser Infiltration der Leber), - ausreichende Lungenfunktion, definiert als Dyspnoe CTCAE Grad ≤ 1 und eine Sauerstoffsättigung (SaO₂) ≥ 92 % bei Raumluft, - ausreichende Herzfunktion, definiert als LVEF ≥ 40 %, beurteilt durch ein Echokardiogramm oder einen MUGA-Scan, die innerhalb eines Monats nach Feststellung der Studieneignung durchgeführt wurden,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Adäquater vaskulärer Zugang für die Leukapherese (entweder peripherer Zugang oder chirurgisch platzierter Zugang), • Bei Patient:innen, die zuvor eine Anti-CD19-Therapie erhalten haben, musste ein CD19-positives Lymphom durch eine Biopsie nach Abschluss der vorherigen CD19-gerichteten Therapie bestätigt worden sein, • Patient:innen 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 12 Monate postmenopausal sind – Amenorrhö nach Krebstherapie schließt Gebärfähigkeit nicht aus (d. h. in den vorangegangenen 12 aufeinanderfolgenden Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt eine Menstruation hatten)) mussten: <ul style="list-style-type: none"> - 2 negative Schwangerschaftstests vorweisen, die von Prüfärzt:innen verifiziert wurden (ein negatives Serum-β-humanes Choriongonadotropin-Schwangerschaftstestergebnis beim Screening und innerhalb von 48 Stunden vor der 1. Dosis der LDC). Dies galt auch dann, wenn die Patientin echte Abstinenz^a bei heterosexuellen Kontakten praktiziert. - entweder sich zu echter Abstinenz^a von heterosexuellen Kontakten verpflichten 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 12 Monate nach der LDC angewendet wird. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Als hochwirksame Verhütungsmethoden galten solche, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine niedrige Ausfallrate (d. h. weniger als 1 % pro Jahr) haben. Im Folgenden sind Beispiele für hochwirksame Verhütungsmethoden benannt: Intrauterinpessar, hormonelle Methoden (Antibabypille, Injektionen, Implantate), Eileiterunterbindung, Vasektomie des Partners. - sich dazu bereit erklären, während der Studienteilnahme und für mindestens 12 Monate nach der LDC nicht zu stillen. - 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. • Männer, die weibliche Partnerinnen im gebärfähigen Alter haben, mussten: <ul style="list-style-type: none"> - sich zu echter Abstinenz^a verpflichten 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. - 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p style="text-align: center;">Liso-Cel sollte mit dem behandelnden Arzt / der behandelnden Ärztin besprochen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mussten sich verpflichten, für mindestens ein Jahr nach der LDC kein Blut, keine Organe, kein Sperma oder Samen und keine Eizellen zur Verwendung bei anderen Personen zu spenden. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung für die Dauer des Verzichts auf Gewebespenden nach der Behandlung mit Liso-Cel abzugeben. Daher sollten Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, kein Blut, keine Organe, Gewebe und Zellen für eine Transplantation spenden. <p>^a Die echte Abstinenz wurde akzeptiert, wenn sie mit dem bevorzugten und üblichen Lebensstil des Patienten / der Patientin übereinstimmte. Im Gegensatz dazu waren die periodische Abstinenz (z. B. Kalender-, Ovulations-, Symptothermal-, Postovulationsmethoden) und Entzug keine akzeptablen Methoden der Kontrazeption.</p> <p>Ausschlusskriterien: Patient:innen, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Teilnahme an dieser Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit ausschließlicher Beteiligung des ZNS durch eine maligne Erkrankung (Anmerkung: Patient:innen mit sekundärer ZNS-Beteiligung wurden für die Studie zugelassen), • Vorgeschichte eines weiteren primären Malignoms, das seit mindestens 2 Jahren nicht in Remission war. Von der 2-Jahres-Grenze ausgenommen waren: Hautkrebs ohne Melanom, definitiv behandelte Tumor im Stadium 1 mit geringem Rezidivrisiko, kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom und Gebärmutterhalskrebs in situ bei Biopsie oder einer squamösen intraepithelialen Läsion auf PAP-Abstrich (Papanicolaou-Test), • Behandlung mit Alemtuzumab innerhalb von 6 Monaten vor der Leukapherese oder Behandlung mit Fludarabin oder Cladribin innerhalb von 3 Monaten vor der Leukapherese, • Ausgeschlossen sind Patient:innen, bei denen das HIV in der Anamnese aufgetreten ist oder aktiv ist. Patient:innen mit aktiver Hepatitis-B oder aktiver Hepatitis-C sind ebenfalls ausgeschlossen. Patient:innen mit einem negativen PCR-Test für die Viruslast von Hepatitis-B oder -C sind zugelassen. Patient:innen mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core Antigen und negativer Viruslast waren zugelassen und sollten für eine prophylaktische, antivirale Therapie in Betracht gezogen werden, • Patient:innen mit unkontrollierter systemischer Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderer Infektion trotz geeigneter Antibiotika oder anderer Behandlung zum Zeitpunkt der Leukapherese oder der Infusion mit Liso-Cel, • Vorliegen einer akuten oder chronischen GvHD, • Vorgeschichte einer der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate: Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß Definition der NYHA, Koronarangioplastie oder Stents, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorgeschichte oder Vorliegen einer klinisch relevanten Pathologie des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfälle, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose, • Schwangere oder stillende Frauen (Hinweis: Bei gebärfähigen Frauen musste innerhalb von 48 Stunden nach Beginn der LDC ein negativer Serum-Schwangerschaftstest durchgeführt worden sein), • Verwendung von: <ul style="list-style-type: none"> - therapeutischen Dosen von Kortikosteroiden (definiert als > 20 mg/Tag Prednison oder Prednison-Äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor der Leukapherese oder 72 Stunden vor der Verabreichung von Liso-Cel. Physiologischer Ersatz, topische und inhalative Steroide waren erlaubt. - einer niedrig dosierten Chemotherapie (z. B. Vincristin, Rituximab, Cyclophosphamid ≤ 300 mg/m²), die nach der Leukapherese zur Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle verabreicht wurde, musste ≥ 7 Tage vor der LDC eingestellt worden sein. - zytotoxischen Chemotherapeutika, die nicht als lymphotoxisch (siehe unten) gelten, innerhalb von 1 Woche vor der Leukapherese. Orale Chemotherapeutika, einschließlich Lenalidomid und Ibrutinib, waren erlaubt, wenn vor der Leukapherese mindestens 3 Halbwertszeiten verstrichen waren. - lymphotoxischen Chemotherapeutika (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Bendamustin) innerhalb von 2 Wochen vor der Leukapherese. - experimentellen Wirkstoffen innerhalb von 4 Wochen vor der Leukapherese, es sei denn, es wurde ein Fortschreiten oder kein Ansprechen der Krankheit auf die experimentelle Therapie dokumentiert und vor der Leukapherese waren mindestens 3 Halbwertszeiten verstrichen. - immunsuppressiven Therapien innerhalb von 4 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- TNF, Anti-IL 6 oder Anti-IL6R). - Spender-Lymphozyten-Infusionen innerhalb von 6 Wochen vor der Infusion mit Liso-Cel. - einer Strahlentherapie innerhalb von 6 Wochen vor der Leukapherese. Patient:innen mussten eine PD in den bestrahlten Läsionen aufweisen oder zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen haben, um für die Studie infrage zu kommen. Die Strahlentherapie einer einzelnen Läsion, wenn zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen vorhanden sind, war bis zu 2 Wochen vor der Leukapherese erlaubt. - einer alloSZT innerhalb von 90 Tagen vor Leukapherese. • Unkontrollierte medizinische, psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Bedingungen, die nach Einschätzung der Prüfarzt:innen die Einhaltung des Prüfplans nicht zulassen, oder die Unwille oder Unfähigkeit der Patient:innen die im Prüfplan vorgeschriebenen Verfahren zu befolgen erzeugen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Vorherige CAR-T-Zell- oder andere Therapie mit genetisch modifizierten T-Zellen, mit Ausnahme einer vorherigen Liso-Cel-Behandlung in diesem Protokoll für Patient:innen, die eine erneute Behandlung erhalten, • Fortschreitende vaskuläre Tumorerkrankung, Thrombose oder Embolie, • Venöse Thrombose oder Embolie, die nicht durch stabile Antikoagulation behandelt wurde. <p>Im Laufe der Studie wurden folgende relevante Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 3 (genehmigt am 29.06.2016): Patient:innen, die innerhalb eines Jahres nach der Erstlinien-Chemotherapie ein Rezidiv erleiden und nicht für eine autoSZT geeignet waren, waren nicht länger zur Aufnahme in die Studie erlaubt (d. h. Ausschluss von Patient:innen in der 2. Therapielinie, die nicht für eine Transplantation geeignet sind). • Amendment 3 (genehmigt am 29.06.2016): Eine vorausgegangene CAR-T-Zelltherapie oder andere Therapie mit genetisch modifizierten T-Zellen wurde als Ausschlusskriterium aufgenommen. • Amendment 4 (genehmigt am 05.01.2017): Patient:innen mit sekundärer ZNS-Beteiligung ihres Lymphoms waren zur Aufnahme in die Studie berechtigt, während Patient:innen mit primärem ZNS-Lymphom ausgeschlossen wurden. • Amendment 5 (genehmigt am 14.08.2017): Patient:innen mit einem ECOG-Status von 2 zum Zeitpunkt des Screenings durften nicht mehr in die Studie aufgenommen werden. • Amendment 7 (genehmigt am 19.12.2019): Es wurde festgelegt, dass nur diejenigen Patient:innen in die MCL-Kohorte aufgenommen werden dürfen, die auf 2 vorangegangene systemische Therapien nicht angesprochen haben und mit einem Alkylierungsmittel, einem BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) behandelt worden waren.
4	Intervention	<p><u>Vorbehandlung:</u></p> <p><u>Leukapherese:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gewinnung einer ausreichenden Menge an PBMC für die Herstellung des Prüfpräparats Liso-Cel nach erfolgreichem Screening. • Falls eine Herstellung von Liso-Cel nicht möglich war, konnten die Patient:innen eine zusätzliche Leukapherese durchführen lassen. Die Patient:innen mussten weiterhin die Eignungskriterien für eine zusätzliche Leukapherese erfüllen; es war jedoch nicht notwendig, PET-Scans, ECHO- oder EKG-Untersuchungen zu wiederholen. <p><u>Anti-Krebstherapie zwischen Screening und LDC (Bridging Therapie):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls vom behandelnden Arzt / von der behandelnden Ärztin als notwendig erachtet, war eine Bridging-Therapie während der Herstellung von Liso-Cel (d. h. nach Screening und vor Leukapherese oder nach Leukapherese und vor LDC) erlaubt. • Dies beinhaltet eine niedrig dosierte Chemotherapie (z. B. Vincristin, Rituximab, Cyclophosphamid ≤ 300 mg/m²), sofern diese mindestens 7 Tage vor dem Start der LDC abgeschlossen war, sowie eine lokale Bestrahlung für eine einzelne Läsion oder eine Teilmenge von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Läsionen, sofern andere nicht bestrahlte PET-positive Lymphom-Läsionen vorlagen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wenn andere Wirkstoffe verwendet wurden, mussten die in den Ausschlusskriterien angegebenen Auswaschzeiten eingehalten werden. • Wurde eine Bridging-Therapie durchgeführt, mussten die PET- und CT-Untersuchungen, sowie andere Untersuchungen, die vor Beginn der Studienbehandlung durchgeführt werden, nach Abschluss der Bridging-Therapie und vor der LDC durchgeführt werden. • Vor Beginn der LDC-Behandlung mussten die Patient:innen weiterhin an einer PET-positiven Erkrankung leiden und die Eignungskriterien zur Teilnahme an der Studie hinsichtlich ausreichender Organfunktion, aktiver Infektionen, Schwangerschaft und Absetzen vorheriger Therapien erfüllen. <p>Kriterien für die Einleitung einer LDC und einer Behandlung mit Liso-Cel</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen durften nicht mit Liso-Cel behandelt werden, wenn sich ihr klinischer Zustand im Vergleich zum Zeitpunkt der Feststellung der Studieneignung erheblich verschlechtert hatte, einschließlich der Entwicklung einer aktiven Infektion, Fieber, fortschreitenden Veränderungen im Röntgenbild des Brustkorbs, zusätzlichem Sauerstoffbedarf, unkontrollierter Herzrhythmusstörung, Hypotonie, die eine vasopressive Unterstützung erforderte, oder neu auftretender oder sich verschlimmernder anderer nicht-hämatologischer Organfunktionsstörungen des Grades ≥ 3. • Die Infusion von Liso-Cel war zulässig, sobald die aktive Infektion abgeklungen war (Patient:innen mit Verdacht auf oder aktiver Infektion mussten mindestens 24 Stunden lang unter geeigneten Antibiotika negative Kulturen oder negative Virus-Schnelltests aufweisen) oder sich die Organtoxizität auf Grad ≤ 2 erholt hatte. • Im Falle einer verzögerten Infusion aufgrund klinischer Instabilität konnte die LDC gegebenenfalls wiederholt werden. <p>Behandlung: Nach der Herstellung von Liso-Cel begannen die Patient:innen die Behandlungsphase, welche mit der LDC begann und mit der Erhebung an Tag 29 endete.</p> <p><u>LDC:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gabe von Fludarabin i.v. (30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid i.v. (300 mg/m²/Tag) an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der Infusion mit Liso-Cel. • Dosisreduktionen eines Wirkstoffs oder beider Wirkstoffe waren nach Ermessen der Prüffärzt:innen und/oder im Hinblick auf das zugelassene AWG erlaubt. • Abschluss der LDC zwischen 2 und 7 Tagen vor Infusion mit Liso-Cel. <p><u>Prämedikation vor Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen erhielten eine Prämedikation von 650 mg Paracetamol po. und 25 – 50 mg Diphenhydraminhydrochlorid oder ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>äquivalentes Antihistaminikum (po. oder i.v.) 30 – 60 Minuten vor der Infusion mit Liso-Cel. Diese Medikation sollte alle 6 Stunden nach Bedarf basierend auf der Symptombewertung der Prüfvärzt:innen wiederholt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Prämedikation mit Steroiden war nicht erlaubt. <p><u>Infusion mit Liso-Cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen konnten laut Studienprotokoll je nach Behandlungsgruppe entweder 1 oder 2 Dosen Liso-Cel pro Behandlungszyklus erhalten. In der MCL-Kohorte wurden nur die Einzeldosis-Schemata zugewiesen. • Im Einzeldosis-Schema wurde Liso-Cel 2 – 7 Tage nach Abschluss der LDC verabreicht. • Im Doppeldosis-Schema wurde Liso-Cel an Tag 1 (2 – 7 Tage nach Abschluss der LDC) und erneut 14 Tage später (d. h. an Tag 15) verabreicht. Vor Verabreichung der 2. Dosis wurde keine LDC appliziert. • Im ursprünglichen Studienprotokoll sowie in den Amendments 1 – 5 konnten Patient:innen zusätzliche Liso-Cel-Zyklen erhalten, wenn eine SD oder eine PD nach der Erstbeurteilung des Ansprechens das BOR waren. Während der gesamten Studie konnten Patient:innen eine Wiederbehandlung erhalten, wenn eine PD nach CR nach der Infusion mit Liso-Cel auftrat. • Liso-Cel wurde als separate i.v.-Infusionen in den Dosisstufen DL1S (50×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen), DL2S (100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen), DL3S (150×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen) oder im Doppeldosis-Schema (DL1D, 2 Mal 50×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen) verabreicht. Die zugelassene Zieldosis lag bei $44 - 120 \times 10^6$ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Jede Infusion bestand aus CD8+ CAR-positiven und CD4+ CAR-positiven T-Zellen. Die Liso-Cel CD8+ Komponente wurde zuerst verabreicht, gefolgt von der Liso-Cel CD4+ Arzneimittelkomponente. • Die Vitalparameter (Temperatur, Atemfrequenz, Puls, Blutdruck und Sauerstoffsättigung) der Patient:innen wurden vor, während und nach Infusionen mit jeder der Liso-Cel-Komponenten überwacht. • Liso-Cel wurde nach Ermessen der Prüfvärzt:innen ambulant verabreicht. Die Patient:innen wurden zweimal pro Woche in Woche 1 und 2 nach der Behandlung in der Klinik untersucht. Weitere Klinikbesuche lagen im Ermessen der Prüfvärzt:innen. Eine ambulante Überwachung nach Verabreichung von Liso-Cel wurde für die folgenden Patient:innen nicht empfohlen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Patient:innen, die keine adäquate Unterstützung durch das Pflegepersonal bzw. pflegende Angehörige hatten ○ Patient:innen, die sich zum Zeitpunkt der Behandlung länger als 60 Minuten vom Studienzentrum entfernt befanden

		<p><i>Dosierungsgruppen:</i></p> <p>Die Dosisstufen in dieser Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DL-1: 25×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen • DL1: 50×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen • DL2: 100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen • DL3: 150×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen <p>Die Dosierung in der Studie begann bei DL1 (DL-1 wurde nie verwendet). Jede Dosisstufe begann mit einem Einzeldosis-Schema. Ein Doppeldosis-Schema hätte durch die mCRM begonnen werden können, wurde aber in der Studie nur für DL1 begonnen. Innerhalb jedes Dosierungsschemas konnten die Patient:innen nach der Leukapherese in DF-, DE- oder DC-Gruppen aufgenommen werden.</p> <p>Im Laufe der Studie wurden folgende relevante Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 2 (genehmigt am 14.03.2016): Eine 2. Gruppe von Patient:innen kann in die Studie eingeschlossen und mit einer höheren Dosis von Liso-Cel (100×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen) nach dem Einzeldosis- und Doppeldosis-Schema behandelt werden, wenn bei mindestens 6 Patient:innen, die mit 50×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (Gruppe A) nach einem Einzeldosis-Schema behandelt werden, eine akzeptables Sicherheitsprofil beobachtet wird. • Amendment 3 (genehmigt am 29.06.2016): Erlaubnis zur Aufnahme einer 3., höheren Dosisstufe von Liso-Cel (150×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen). • Amendment 4 (genehmigt am 05.01.2017): Aufnahme einer Regelung für eine DC-Gruppe, um die Sicherheit und Wirksamkeit bei einer empfohlenen Dosierung, die bereits als sicher und wirksam eingeschätzt wird, weiter zu testen. • Amendment 5 (genehmigt am 14.08.2017): DL-1 wurde von ursprünglich 10×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen auf 25×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen erhöht. • Amendment 6 (genehmigt am 13.04.2018): Die Möglichkeit von zusätzlichen Zyklen mit Liso-Cel für Patient:innen, die auf Liso-Cel angesprochen aber kein CR erreicht hatten, wurde entfernt. <p><i>Dosisfindungsgruppe:</i></p> <p>Innerhalb jeder Krankheitskohorte wurden die Patient:innen beginnend mit einem Dosisschema von 50×10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (DL1), Einzeldosis-Schema (DL1S), behandelt. Eine mCRM wurde verwendet, um die Wahrscheinlichkeiten der dosisbegrenzenden Toxizität (p[DLT]) und der CR (p[CR]) auf der Grundlage der Bewertungen der Prüfarzt:innen abzuschätzen, um die Dosiszuordnung des nächsten Patient:innen zu bestimmen.</p> <p><i>Dosisexpansionsgruppen:</i></p> <p>Ein Dosierungsschema wurde zur weiteren Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertung von der DF-Phase in die DE-Phase übergeleitet,</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wenn es die folgenden Erfolgskriterien für eine Aussetzung der Rekrutierung erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • $p[\text{DLT} < 0,33] > 0,7$ und $p[\text{CR} > 0,25] > 0,9$ in mindestens 12 Patient:innen mit vollständigen DLT- und CR-Informationen für dieses Dosierungsschema. <p>Wenn mehrere Schemata in die DE-Phase übergeleitet wurden, wurde der Einschluss in die DE-Gruppen mit der höchsten Dosis priorisiert, es sei denn, die Reihenfolge der Priorisierung wurde geändert oder der Einschluss in eine Expansionsgruppe wurde in Absprache mit dem SC gestoppt. Die DE wurden mit Amendment 3, das am 29.06.2016 genehmigt wurde, in die Studie aufgenommen.</p> <p><i>Dosisbestätigungsgruppen:</i></p> <p>Auf der Grundlage der kumulativen Daten aus den DF- und DE-Phasen der Studie wurde in Absprache mit dem SC ein empfohlenes Schema für die MCL-Kohorte für weitere Tests in einer DC-Gruppe ausgewählt. Nachdem ein empfohlenes Schema für die MCL-Kohorte festgelegt worden war, nahm die Studie Patient:innen mit diesem Schema zur DC auf. Die DC wurden mit Amendment 4 des Studienprotokolls in die Studie mit aufgenommen. Mit Amendment 5 des Studienprotokolls wurde festgelegt, dass auch mehr als eine DC erlaubt war. Amendment 7 des Studienprotokolls definierte und erlaubte die Aufnahme in die DC für die MCL-Kohorte.</p> <p>Nachbehandlung:</p> <p><u>Follow-up nach der Behandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nach Tag 29 traten die Patient:innen in die Nachbeobachtungsphase nach der Behandlung ein und wurden hinsichtlich Sicherheit, Fortschreiten der Erkrankung und Überleben 2 Jahre lang nach der letzten Dosis von Liso-Cel beobachtet, etwa 3, 6, 9, 12, 18 und 24 Monate nach der letzten Dosis. • Die Patient:innen wurden auch nach dem Fortschreiten der Erkrankung und/oder der Einleitung zusätzlicher Anti-Krebstherapien weiterverfolgt. Die Follow-up-Zeit wurde mit Amendment 3 des Studienprotokolls auf 2 Jahre verlängert, bevor die Patient:innen in die LTFU-Studie aufgenommen wurden. Entsprechende Bewertungen für diesen Zeitraum wurden hinzugefügt. <p><u>Langzeit Follow-up:</u></p> <p>Nach Beendigung der Studie wird die LTFU für das Überleben, die Langzeittoxizität und die Sicherheit der viralen Vektoren in einem separaten Protokoll (Studie GC-LTFU-001) für bis zu 15 Jahre nach der letzten Dosis von Liso-Cel gemäß FDA-Leitlinien für Gentherapieprodukte auf der Basis viraler Vektoren fortgesetzt.</p>
5	Ziele	<p>Primäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Sicherheit von Liso-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit r/r B-Zell-NHL, • Bewertung der Antitumoraktivität von Liso-Cel.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der CRR und der Beständigkeit der Antitumoraktivität von Liso-Cel, • Evaluierung des PFS und des OS von Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, • Charakterisierung des PK-Profiles von Liso-Cel, • Bewertung der HRQoL, Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung. <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirkung von Liso-Cel auf die Antitumoraktivität mithilfe der Bayes'schen Methoden, • Beurteilung von Immunreaktionen auf Liso-Cel, • Bewertung der pharmakodynamischen Effekte von Liso-Cel, • Bewertung der Auswirkung von Liso-Cel-Attributen auf die Sicherheit, PK und Antitumoraktivität, • Bewertung des Effekts des Tumors und der Tumormikroumgebung auf die Liso-Cel PK und Pharmakodynamik. <p>Im Laufe der Studie wurden folgende relevante Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 4 (genehmigt am 05.01.2017): Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Gesundheitsökonomie und Versorgungsforschung wurden als sekundäre Ziele aufgenommen. • Amendment 6 (genehmigt am 13.04.2018): Die Bewertung der PK wurde von einem primären zu einem sekundären Ziel geändert.
6	Zielkriterien	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE: Art, Häufigkeit und Schweregrad von UE und Laboranomalien, • p[DLT]: Geschätzt durch die mCRM, • ORR: CR und PR. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRR, • DOR: Zeit ab dem 1. Ansprechen als CR oder PR bis zu einer PD oder zum Tod, • PFS: Zeit von der 1. Infusion mit Liso-Cel bis zu einer PD oder zum Tod, • PFS-Ratio: Verhältnis des PFS der zuletzt vorausgegangenen Therapielinie vor Liso-Cel im Vergleich zum PFS mit Liso-Cel, • OS: Zeit von der 1. Infusion mit Liso-Cel bis zum Tod, • PK: Maximale Konzentration (C_{max}), Zeit bis zum Konzentrationsmaximum (t_{max}), AUC und andere relevante PK-Parameter von Liso-Cel im Blut,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatik/HRQoL: Änderungen der HRQoL erfasst anhand des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D-5L-Instruments, • Hospitalisierung: Anzahl der stationären Tage auf der Intensivstation und der stationären Tage außerhalb der Intensivstation und Gründe für einen Krankenhausaufenthalt. <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • p[CR]: Geschätzt durch mCRM mit Bayes'schen Methoden, • Antitherapeutische Antikörper: Messung von antitherapeutischen Antikörpern gegen Liso-Cel, • PD: Messung der B-Zellzahl, der Plasmazytokine und -chemokine sowie der Veränderungen von Faktoren des Tumors und der Tumormikroumgebung einschließlich aber nicht beschränkt auf das Vorhandensein regulatorischer T-Zellen und die Expression von Tumor-Immun-Checkpoint-Markern, • Liso-Cel-Produktmerkmale: z. B. T-Zell-Subpopulationen, Transduktionseffizienz, Immunphänotyp und Genexpression zum Zeitpunkt der Verabreichung und nach der Verabreichung, • Auswertung von Tumorbiopsien: Hinsichtlich einer CD19-Expression und Eigenschaften des Tumors und der Tumormikroumgebung, einschließlich aber nicht beschränkt auf das Vorhandensein von regulatorischen T-Zellen und die Expression von Tumor-Immun-Checkpoint-Markern <p>Im Laufe der Studie wurden folgende relevante Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 3 (genehmigt am 29.06.2016): Wirksamkeit wurde als primärer Endpunkt, statt als sekundärer Endpunkt, definiert. • Amendment 4 (genehmigt am 05.01.2017): CR und DOR wurden von primären in sekundäre Endpunkte geändert. Weiterhin wurde die Beurteilung des CR mithilfe der Bayes'schen Methoden zu einem explorativen Endpunkt geändert und das PFS-Ratio als sekundärer Endpunkt mit aufgenommen.
7	Fallzahlbestimmung	<p>Fallzahlbestimmung (MCL-Kohorte)</p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse erfolgte auf Basis des PAS. Dieses umfasste Patient:innen in den DF-, DE- und DC-Gruppen, bei denen mindestens 2 Therapien, einschließlich eines Alkylierungsmittels, eines BTKi und Rituximab (oder eines anderen Anti-CD20-Wirkstoffs) fehlgeschlagen waren und die mit dem empfohlenen Dosierungsschema behandelt wurden (DL2S). Weiterhin musste bei Patient:innen des PAS zur Baseline eine PET-positive Erkrankung nachgewiesen werden.</p> <p>Für die MCL-Kohorte basierend auf der Nullhypothese (H_0) des primären Wirksamkeitsendpunkts $ORR \leq 40\%$ und einer Alternativhypothese (H_1) von $ORR > 40\%$, mit der Power für $ORR = 65\%$, bietet eine Stichprobengröße von 50 Patient:innen in der MCL-PAS aus den DF-, DE- und DC-Gruppen eine Power von 93 %, um statistische Signifikanz auf der Grundlage eines exakten Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für den wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkt der CRR, basierend auf der Nullhypothese (H_0) einer CRR $\leq 18\%$ und einer Alternativhypothese (H_1) einer CRR $> 18\%$, mit der Power für CR = 40 %, bieten 50 Patient:innen eine Power von 90 %, um statistische Signifikanz basierend auf einem exakten Test auf einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 nachzuweisen. Die wichtige sekundäre Hypothese (bezüglich der CRR) wird nur dann auf demselben Signifikanzniveau wie für die ORR getestet, wenn die primäre Hypothese für die ORR abgelehnt wird.</p> <p>Es ist keine Interimsanalyse geplant. Die primäre Analyse für MCL wird durchgeführt, nachdem mindestens 50 Patient:innen in der PAS aus den Gruppen DF, DE und DC von MCL mit den empfohlenen Regimen behandelt wurden und diese Patient:innen mindestens 6 Monate ab dem 1. Ansprechen oder bis zum Tod, PD oder Abbruch der Studie nachbeobachtet wurden.</p> <p>Die finalen Analysen werden durchgeführt, nachdem alle Patient:innen die Studie abgeschlossen oder aus irgendeinem Grund abgebrochen haben. Bei der finalen Analyse werden keine formellen Hypothesentests durchgeführt.</p> <p>Im Laufe der Studie wurden folgende Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 2 (14.03.2016): Die geplante maximale Fallzahl wurde von 70 auf 90 Patient:innen erhöht • Amendment 3 (29.06.2016): Die Fallzahl der Studie und andere statistische Methoden wurden aufgrund weiterer Änderungen aktualisiert (eine 3., höhere Liso-Cel-DL wurde zugelassen (150×10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen)) • Amendment 7 (19.12.2019): Die Definition des MCL PAS, die Studiendauer, der Zeitpunkt der Analyse, die statistischen Methoden, die Fallzahl und die Berechnungen der Power wurden aktualisiert.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Es handelte sich um eine einarmige, offene Studie, in der die Patient:innen als Intervention Liso-Cel erhielten.</p> <p>Zuordnung der Dosierung</p> <p>Die Auswahl der Dosis für jeden Patienten / jede Patientin erfolgte nach der Leukapherese und war abhängig von den zum Zeitpunkt der Zuweisung offenen Dosierungsgruppen (z. B. DL1S DE-Gruppe und DL2S DF-Gruppe) und anderen Faktoren, wie z. B. dem Gating der Patient:innen für die DLT-Informationssammlung. (Siehe Punkt 4 sowie Punkt 7)</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 ist der Patient / die Patientin. Jeder Patient / jede Patientin wurde in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	Alle statistischen Analysen wurden mit SAS [®] Version 9.4 oder höher durchgeführt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die ORR, bewertet durch IRC nach der letzten Infusion mit Liso-Cel des 1. Zyklus (d. h. Dosis 1 für Patient:innen, die eine Einzeldosis erhalten, und Dosis 2 für Patient:innen, die 2 Dosen erhalten).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die ORR war definiert als der Anteil der Patient:innen mit einem BOR von entweder CR oder PR auf der Grundlage der Kriterien von Lugano 2014. • BOR war das beste Ansprechen der Erkrankung, das vom Zeitpunkt der letzten Infusion mit Liso-Cel des Anfangszyklus bis zur PD, dem Ende der Studie, dem Beginn einer anderen Anti-Krebstherapie oder HSZT aufgezeichnet wurde. • Das beste Ansprechen wurde in der folgenden Reihenfolge zugeordnet: CR, PR, SD, PD, nicht auswertbar oder nicht durchgeführt. • In der IRC-Analyse konnte eine Nicht-PD vom IRC als BOR zugewiesen werden, wenn die PET nicht auswertbar war oder nicht für alle Zeitpunkte nach der Baseline-Beurteilung durchgeführt wurde und die beste Reaktion auf der Grundlage der Bewertung der CT-Stadienfolge CR, PR oder SD war. • In einem solchen Fall wurden Patient:innen bei der Berechnung der ORR als Non-Responder betrachtet. <p>Statistische Hypothese für den primären Wirksamkeitsendpunkt</p> <p>Bei der Primäranalyse wurden 2 Hypothesentests in der folgenden Reihenfolge mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 0,025 durchgeführt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nullhypothese, dass $ORR \leq 40\%$ gegenüber der Alternativhypothese, dass $ORR > 40\%$, d. h.: $H_0: ORR \leq 40\%$ gegenüber $H_1: ORR > 40\%$ 2. Nullhypothese, dass $CRR \leq 18\%$ gegenüber der Alternativhypothese, dass $CRR > 18\%$, d. h.: $H_0: CRR \leq 18\%$ gegenüber $H_1: CRR > 18\%$ <p>Das sequenzielle Testverfahren begann mit dem 1. Hypothesentest von $H_0: ORR \leq 40\%$ gegenüber $H_1: ORR > 40\%$. Die Nullhypothese wurde abgelehnt, wenn der p-Wert kleiner als 0,025 war. Das Verfahren wurde erst nach Ablehnung der Nullhypothese im 1. Hypothesentest mit dem 2. Hypothesentest fortgesetzt. Es wurden ein p-Wert und das zweiseitige exakte 95 %-KI auf Basis der Clopper-Pearson-Methode für die ORR- und CRR angegeben.</p> <p>Analyse der sekundären Wirksamkeitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für kategoriale Variablen umschloss die deskriptive Zusammenfassung die Anzahl der Patient:innen (N) und den entsprechenden Prozentsatz (%). • Für kontinuierliche Variablen umschloss die deskriptive Zusammenfassung den Stichprobenumfang, MW, Median, Standardabweichung, Minimum und Maximum. • Die Analyse von PFS, OS, DOR erfolgte durch die Kaplan-Meier Methode. Der Median mit einem 95 %-KI wurde dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die OS-Analyse umfasste alle verfügbaren Überlebensdaten, einschließlich der LTFU-Daten aus der Studie GC-LTFU-001. • UE wurden anhand des MedDRA Version 26.0 kodiert. Der Schweregrad der UE wurde von Prüfärzt:innen anhand von NCI CTCAE Version 4.03 eingestuft. <p>Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapheresed (ITT) Set: Umfasste alle Patient:innen, die eine Einverständniserklärung unterschrieben haben, alle Einschluss- und keines der Ausschlusskriterien erfüllen und sich einer Leukapherese unterziehen. • Liso-Cel-treated Analysis Set: Umfasste alle Patient:innen der ITT-Population, die mindestens eine Dosis eines Liso-Cel-konformen Zellprodukts erhalten haben. • Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set: Umfasste alle Patient:innen der MCL-Kohorte und des Liso-Cel-treated Analysis Set, die vor der Verabreichung von Liso-Cel eine PET-positive Erkrankung, basierend auf der IRC-Bewertung, aufwiesen. Patient:innen, bei denen die Baseline PET/CT-Beurteilung nach der Bridging-Therapie und vor der Verabreichung von Liso-Cel nicht wiederholt wurde, wurden aus dem MCL Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set ausgeschlossen. Es waren Patient:innen eingeschlossen, die mit DL1S und DL2S behandelt wurden. • Primary Analysis Set: Umfasste Patient:innen in DF-, DE- und DC-Gruppen, die nach dem empfohlenen Schema mit einem konformen Produkt behandelt wurden, zu Baseline eine PET-positive Erkrankung aufwiesen und bei denen mindestens 2 vorangegangene systemische Therapielinien mit einem Alkylierungsmittel, einem BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) fehlgeschlagen sind. Das/die Liso-Cel-Dosierungsschema(s) wird/wurden in der DC-Gruppe für die MCL-Kohorte getestet. Es waren nur Patient:innen eingeschlossen, die mit DL2S behandelt wurden. • PRO/QoL QLQ-C30 Evaluable Set: Umfasste alle Patient:innen des Liso-Cel-treated Set, die eine Baseline- und mindestens eine Post-Baseline-Bewertung hatten, die analysiert werden konnte. <p>Alle Wirksamkeitsanalysen wurden auf der Basis des Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set und des PAS durchgeführt. Das Liso-Cel-treated Analysis Set wurde für Analysen zur Verträglichkeit herangezogen. PRO wurden anhand des PRO/QoL QLQ-C30 Evaluable Set analysiert.</p> <p>Interimsanalyse: Eine formelle Interimsanalyse war nicht geplant.</p> <p>Subgruppenanalysen: <u>Wirksamkeits-Subgruppenanalyse</u> Im Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set und PAS wurden die Wirksamkeits-Subgruppenanalysen für die folgenden Variablen durchgeführt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Alter: (1) < 40, ≥ 40 bis < 65, ≥ 65 Jahre; (2) < 65, ≥ 65 Jahre, (3) < 75, ≥ 75 Jahre zum Zeitpunkt der 1. Infusion mit Liso-Cel • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht hispanisch oder lateinamerikanisch) • Abstammung (weiß, andere Abstammungen) • Vorheriger HSZT-Status (ja, nein) • Status des vorherigen Ansprechens (refraktär, rezidiert auf letzte Therapie). Der Status ist refraktär, wenn Patient:innen weniger als ein CR auf die letzte Therapie erreicht haben; ansonsten ist der Status rezidiert. • Status des vorherigen Ansprechens auf eine Chemotherapie (chemotherapie-refraktär, chemotherapie-sensitiv auf letzte Chemotherapie). Der Status ist chemotherapie-refraktär, wenn Patient:innen eine SD oder PD auf die letzte chemotherapie-haltige Behandlung erreicht haben oder < 12 Monate nach autoSZT ein Rezidiv erlitten haben; andernfalls ist der Status chemotherapie-sensitiv. Diese Subgruppe wurde mit Amendment 4 in die Studie mit aufgenommen. • Krankheitsstatus des ZNS (bekannte ZNS-Erkrankung, keine bekannte ZNS-Erkrankung zum Zeitpunkt der 1. Infusion mit Liso-Cel) • Ki67-Proliferationsmarker (≥ 30 %, < 30 %) • TP53-Mutation (ja, nein) • Morphologie des Blastoids (ja, nein) <p>Für die primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte, einschließlich ORR, CRR, DOR, PFS und OS (nur im PAS), wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Forest Plots wurden für ORR und CR erstellt. Eine gewisse Gruppierung der Klassen wurde in Betracht gezogen, wenn es in einigen Subgruppen zu wenige Patient:innen gab. Andere Subgruppenanalysen wurden ebenfalls durchgeführt, wenn dies als angemessen erachtet wurde.</p> <p><u>Sicherheits-Subgruppenanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Liso-Cel-treated Analysis Set wurden Subgruppenanalysen für die Sicherheit auf Basis derselben Variablen durchgeführt, wie in den Wirksamkeits-Subgruppenanalysen. • Subgruppenanalysen wurden für wichtige Sicherheitszusammenfassungen durchgeführt. Eine gewisse Gruppierung der Subgruppenausprägungen wurde in Betracht gezogen, wenn es in einigen Subgruppen zu wenige Patient:innen gab. Andere Subgruppenanalysen wurden ebenfalls durchgeführt, wenn dies als angemessen erachtet wurde. <p>Im Laufe der Studie wurden folgende Protokolländerungen vorgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 3 (genehmigt am 29.06.2016): <ul style="list-style-type: none"> - Erweiterung der Definition der Relation zur Studienmedikation. Die bisherigen Definitionen der Relation zur Studienmedikation

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>konzentrierten sich auf den zeitlichen Verlauf des Ereignisses im Hinblick auf die Liso-Cel Behandlung. Die aktualisierten Definitionen lassen einen kausalen Zusammenhang aus jeglichem Grund zu. Mit der längeren Dauer dieser Studie ermöglicht diese Änderung eine genauere Beurteilung von Langzeitfolgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amendment 4 (genehmigt am 05.01.2017): <ul style="list-style-type: none"> - Subgruppenanalysen für Sicherheit und Wirksamkeitsanalysen wurden in die Studie aufgenommen. - Aktualisierung der Regeln für die Berichterstattung der Sicherheit: Der Berichtszeitraum für alle UE nach der Infusion mit Liso-Cel wurde von 30 auf 90 Tage erhöht. Weiterhin wurde spezifiziert, dass alle UE und schwere UE für 30 Tage nach der Initiierung einer neuen nicht-zytotoxischen Krebstherapie gesammelt werden.
	Resultate	
12	Patient:innenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Patient:innenfluss zum Datenschnitt am 16.05.2024:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MCL-Kohorte – Gesamt <ul style="list-style-type: none"> - Gescreent: 105 - Leukapheresed: 104 (DL1S: 10; DL2S: 94) - LDC erhalten: 93 (DL1S: 7; DL2S: 86) - Patient:innen mit Liso-Cel-Infusion: 92 (DL1S: 7; DL2S: 85) <p>Das Flow-Chart ist in Abbildung 22 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 der LBCL-Kohorte hatte die erste Visite am 06.01.2016. Der erste Patient / die erste Patientin der MCL-Kohorte hatte die erste Visite am 28.03.2016. • Die Studie ist abgeschlossen. Der letzte Patient / die letzte Patientin der MCL-Kohorte hatte die letzte Visite am 16.05.2024.
14	Patient:innencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Die Baseline-Charakteristika spiegeln eine stark vorbehandelte und refraktäre Patientenpopulation mit einer hohen Krankheitslast und einem fortgeschrittenen Krankheitsbild wider. Alle Baseline-Patientencharakteristika können Modul 4 entnommen werden (siehe Tabelle 4-38 / Modul 4).
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 / Probanden	<ul style="list-style-type: none"> Insgesamt haben 104 Patient:innen eine Leukapherese erhalten (ITT). Insgesamt wurden 88 Patient:innen mit mind. einer zugelassenen Dosis von Liso-Cel behandelt.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Für die Darstellung der Ergebnisse und Schätzmethoden siehe Abschnitt 4.3.2 / Modul 4.
18	Zusätzliche Analysen	Die primäre Analyse für die MCL-Kohorte wurde so geplant, dass mindestens 50 Patient:innen im PAS aus einer DE-, DF- und DC-Gruppe behandelt wurden und dass diese Patient:innen mindestens 6 Monate oder bis zum Tod, dem Krankheitsprogress oder dem Abbruch der Studie verfolgt wurden. Die Ergebnisse dieser Primäranalyse wurden im klinischen Studienreport 017001 mit dem Datenschnitt vom 19.01.2023 präsentiert. Auf Grundlage der Rückmeldung der Gesundheitsbehörde vom April 2021, Daten für die Zulassung von mindestens 60 mit Liso-Cel behandelten Patient:innen vorzulegen, die mindestens 6 Monate nach dem 1. objektiven Ansprechen nachbeobachtet wurden, wurde prospektiv beschlossen, die Primäranalyse durchzuführen, sobald mindestens 70 Patient:innen behandelt worden waren und mindestens 6 Monate nach dem 1. objektiven Ansprechen nachbeobachtet worden waren. Die finale Analyse mit dem Datenschnitt vom 16.05.2024 wurde durchgeführt, nachdem alle Patient:innen die Studie abgeschlossen oder aus jeglichem Grund abgebrochen hatten und für mindestens 24 Monate nachbeobachtet wurden. Bei der abschließenden Analyse wurde keine formale Hypothesenprüfung durchgeführt.
19	Unerwünschte Wirkungen	Eine ausführliche Darstellung der UE erfolgte in Modul 4 (siehe Tabelle 4-61 / Modul 4).
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit aus der finalen Analyse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit von 19,53 Monaten (Bereich von 0,4 bis 72,0) zeigten weiterhin ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil, einschließlich einer hohen ORR und CRR mit anhaltendem dauerhaftem Ansprechen, dauerhaftem PFS und klinisch bedeutsamen Überlebensdaten sowie einem gut handhabbaren Sicherheitsprofil ohne neue oder unerwartete Sicherheitssignale für die Patient:innen der MCL-Kohorte. Insgesamt zeigen die Daten, dass die Behandlung mit Liso-Cel ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil bei dieser stark vorbehandelten Hochrisikopopulation von Patient:innen mit 3L+ r/r MCL aufweist.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie TRANSCEND-NHL-001 wurde in 14 US-amerikanischen Studienzentren durchgeführt. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus einem westlichen Industrieland vor, dessen medizinischer 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eingeschlossenen Patient:innen grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Liso-Cel wurde unter Aufsicht des Personals vor Ort i.v. verabreicht, so dass Messungen zur Compliance für diese Studie nicht anwendbar sind.
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>		

Stellen Sie für jede Studie den Patient:innenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

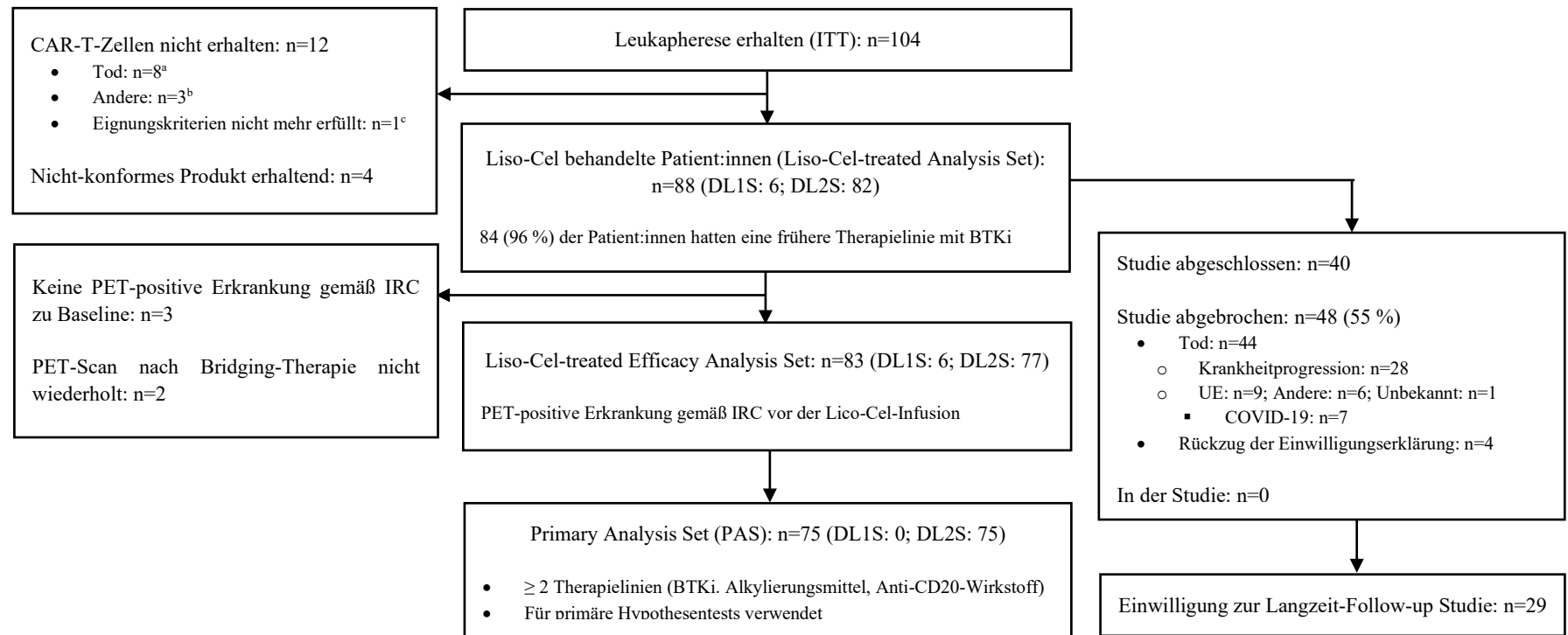


Abbildung 22: Flow Chart der MCL-Kohorte der Studie TRANSCEND-NHL-001 (Datenschnitt 16.05.2024)

- a) 6 Patient:innen starben aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung, ein/eine aufgrund eines UE (retroperitoneale Blutung) und ein/eine aus anderen Gründen (Sepsis und Lungenentzündung).
- b) 1 Patient:in war aufgrund eines 2. primären Malignoms vor LDC ungeeignet und 2 Patient:innen befanden sich nach einer Bridging-Therapie weiterhin in CR.
- c) 1 Patient:in unterzog sich einer Leukapherese und es wurde retrospektiv festgestellt, dass er/sie die Ausschlusskriterien 2 bezüglich früherer Malignome erfüllte (dieser Patient / diese Patientin wurde vor LDC und Liso-Cel-Infusion ausgeschlossen).
- d) Definiert als jedes Produkt, bei dem eine der CD8- oder CD4-Zellkomponenten eine der Anforderungen für die Einstufung als Liso-Cel nicht erfüllt, aber als für die Infusion geeignet angesehen wurde.

Abkürzungen: BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); DL: Dosisstufe (Dose Level); IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Lymphodepletierende Chemotherapie; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); n: Anzahl der Patient:innen; PAS: Primary Analysis Set; PET: Positronenemissionstomographie; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA0821138

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) Mantle Cell Lymphoma (MCL)</p> <p>Ziel der nicht-interventionellen Studie CA0821138 war es, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel aus der klinischen Studie TRANSCEND-NHL-001 im Vergleich zu Brexu-Cel aus der klinischen Studie ZUMA-2 und zu Pirtobrutinib aus der klinischen Studie BRUIN mithilfe von ITC unter Anwendung von MAIC-Analysen zu bewerten.</p> <p>Da BMS für Liso-Cel Brexu-Cel als einzige adäquate zVT ansieht, wird im Folgenden Studiendesign und -methodik der Studie CA0821138 von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel dargestellt.</p> <p>Der Studienzeitraum umfasst den 11.05.2023 – 30.11.2024.</p>
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Das MCL gehört zu den B-Zell-Neoplasien und wird den reifen B-Zell-NHL zugeordnet. Es handelt sich um einen seltenen Subtyp der B-Zell-NHL, der etwa 5 – 7 % der malignen Lymphome ausmacht. Obwohl das MCL histologisch als indolentes Lymphom klassifiziert ist, weist es einen heterogenen Verlauf auf. Bei einem Großteil der Patient:innen wird ein aggressiver Verlauf beobachtet, während nur etwa 10 – 20 % der Patient:innen einen tatsächlich indolenten Verlauf zeigen. Vor der Markteinführung neuer, zielgerichteter Therapien war die Prognose für Patient:innen mit MCL aufgrund des geringen OS schlecht.</p> <p>Konventionelle Therapien erzielten lediglich niedrige Ansprechraten von kurzer Dauer. In den letzten Jahren hat sich die Situation jedoch durch Zulassungen neuer, zielgerichteter Therapien mit verbesserter Wirksamkeit grundlegend verändert. Das Therapieziel ist nun das Erreichen einer Langzeitremission und eine Verlängerung des OS. Als therapeutischer und innovativer Durchbruch sowie wesentlicher Treiber der klinisch relevanten Verbesserung der Prognose des r/r MCL in der 3L+ nach BTKi gilt dabei insbesondere die CAR-T-Zelltherapie. Die CAR-T-Zelltherapie Brexu-Cel wurde von der FDA und der EMA basierend auf den Ergebnissen der Studie ZUMA-2 zugelassen.</p> <p>Wie Brexu-Cel ist auch Liso-Cel 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 r/r DLBCL, PMBCL, FL Grad 3B und r/r FL zugelassen. Die Indikationserweiterung von Liso-Cel für das r/r MCL (Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie, die einen BTK-Inhibitor einschließen) basiert auf den Ergebnissen der einarmigen Studie TRANSCEND-NHL-001. Supportiv wurden an die EMA auch Daten der nicht-interventionellen Studie CA0821138 eingereicht (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).</p> <p>Bisher wurden keine direkten Vergleiche zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel durchgeführt. Die Studie CA0821138 wurde mit dem Ziel initiiert, die Wirksamkeit und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verträglichkeit von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel in erwachsenen Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+ nach BTKi mittels ITC-Methoden zu vergleichen.
3	Zielsetzungen	<p>Primäres Ziel: Die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Liso-Cel im Vergleich zu Brexu-Cel bei erwachsenen Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+, unter Anwendung von MAIC.</p> <p>Sekundäres Ziel: Nicht zutreffend.</p>
Methoden		
4	Studiendesign	<p>Es wurden ITC von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel 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-NHL-001 für Liso-Cel) und publizierte, aggregierte Daten für den Komparator (veröffentlichte Daten der Studie ZUMA-2 für Brexu-Cel). Durch die Nutzung von patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 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-NHL-001 als auch bei der Vergleichsstudie ZUMA-2 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 Effektmotifikatoren 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 (ZUMA-2) bestmöglich anzugleichen. Mittels dieser ITC-Methode wurden die relativen Behandlungseffekte von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel berechnet.</p>
5	Rahmen	<p>Die Vergleichsstudie ZUMA-2 wurde durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert und ausgewählt. Die aggregierten Daten wurden aus den relevanten Publikationen dieser Studie extrahiert und in dem MAIC verwendet.</p> <p>Für die zugrundeliegenden Studien wurden für die Hauptanalysen jeweils die folgenden Datenschnitte und Populationen verwendet:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Studie (Behandlungs-arm)	Daten-schnitt	Mediane Follow-up Zeit in Monaten (Interquar-tilsabstand)	Population
		Wirksamkeitsendpunkte			
		TRANSCEND-NHL-001 (Liso-Cel)	16.05.2024	36,6 (25,5; 43,3)	Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set
		ZUMA-2 (Brexu-Cel)	23.07.2022 (für OS) 24.07.2021 (außer OS)	47,5 (OS) 35,6 (25,9-56,3) (außer OS)	Modified ITT-Population
		Verträglichkeitsendpunkte			
		TRANSCEND-NHL-001 (Liso-Cel)	16.05.2024	36,5 (25,7; 43,3)	Liso-Cel-treated Analysis Set
		ZUMA-2 (Brexu-Cel)	24.07.2019 31.12.2019	12,3 (7-32,3)	Safety Analysis Set
					Overall Set für länger anhaltende Zytopenie, länger anhaltende Neutropenie, und länger anhaltende Thrombozytopenie
6	Studienteilnehmer	<p>Die Zielpopulation umfasste erwachsene Patient:innen mit r/r MCL in der 3L+, die mit Liso-Cel oder Brexu-Cel, entsprechend der jeweiligen Zulassungsstudie, behandelt wurden. Gemäß dem Matching des MAIC konnten Patient:innen, die die Einschlusskriterien der Studie TRANSCEND-NHL-001 erfüllten, ausgeschlossen werden, um die Einschlusskriterien der Vergleichsstudie ZUMA-2 zu erfüllen. Die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 bildeten die Vergleichsbasis vor dem Matching.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alter \geq 18 Jahre, 2) r/r MCL, bestätigt durch Cyklin D1-Expression oder den Nachweis von t(11;14) mittels Zytogenetik, FISH oder PCR mit PET-positiver Erkrankung gemäß Lugano-Klassifikation, 3) Refraktär: Bestes Ansprechen auf die letzte Therapie als PD, SD oder PR Rezidiv: Bestes Ansprechen auf die letzte Therapie als CR, 4) PET-positive Erkrankung gemäß Lugano-Klassifikation. Verfügbarkeit von archiviertem Tumorbiopsie-Gewebe aus dem 			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten Rezidiv sowie Vorliegen des entsprechenden Pathologieberichts, oder, falls zum Zeitpunkt des Screenings mindestens eine tumorbefallene Stelle als zugänglich erachtet wurde, Bereitschaft der Patient:innen, sich vor Beginn der Behandlung einer Biopsie zu unterziehen (wenn möglich exzisional), um die Erkrankung zu bestätigen. Wenn der Patient / die Patientin noch nie ein CR erreicht hatte, war eine Probe aus der letzten Biopsie akzeptabel.</p> <p>5) Mindestens 2 vorherige systemische MCL-Therapien. Die Patient:innen mussten mit einem Alkylierungsmittel, einem BTKi und Rituximab (oder einem anderen Anti-CD20-Wirkstoff) behandelt worden sein,</p> <p>6) ECOG von 0 oder 1,</p> <p>7) Von Prüfärzt:innen beurteilte, ausreichende Knochenmarkfunktion, um eine LDC zu erhalten,</p> <p>8) Sekundäre ZNS-Beteiligung zulässig,</p> <p>9) Bei Patient:innen, die zuvor eine Anti-CD19-Therapie erhalten haben, musste ein CD19-positives Lymphom durch eine Biopsie nach Abschluss der vorherigen CD19-gerichteten Therapie bestätigt worden sein,</p> <p>10) Ausreichende Organfunktion, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ altersadjustierte ULN oder berechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft und Gault) > 30 mL/min/1,73 m², ○ ALT $\leq 5 \times$ ULN und Gesamtbilirubin $< 2,0$ mg/dL (oder $< 3,0$ mg/dL bei Patient:innen mit Gilbert-Syndrom oder lymphomatöser Infiltration der Leber), ○ ausreichende Lungenfunktion, definiert als Dyspnoe CTCAE Grad ≤ 1 und eine SaO₂ ≥ 92 % bei Raumluft, ○ ausreichende Herzfunktion, definiert als LVEF ≥ 40 %, beurteilt durch ein Echokardiogramm oder einen MUGA-Scan, die innerhalb eines Monats nach Feststellung der Studieneignung durchgeführt wurden, ○ adäquater vaskulärer Zugang für die Leukapherese (entweder peripherer Zugang oder chirurgisch platzierter Zugang), <p>11) Frauen im gebärfähigen Alter mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 2 negative Schwangerschaftstests vorweisen, die von Prüfärzt:innen verifiziert wurden (ein negatives Serum-β-humanes Choriongonadotropin-Schwangerschaftstestergebnis beim Screening und innerhalb von 48 Stunden vor der 1. Dosis der LDC). Dies galt auch dann, wenn die Patientin echte Abstinenz bei heterosexuellen Kontakten praktiziert. ○ entweder sich zu echter Abstinenz von heterosexuellen Kontakten verpflichten 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 12 Monate nach der LDC angewendet wird. ○ sich dazu bereit erklären, während der Studienteilnahme und für mindestens 12 Monate nach der LDC nicht zu stillen.

		<p>12) Männer, die Partnerinnen im gebärfähigen Alter haben, mussten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ sich zu echter Abstinenz verpflichten 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>13) Patient:innen mussten sich verpflichten, für mindestens 1 Jahr nach der LDC kein Blut, keine Organe, kein Sperma oder Samen und keine Eizellen zur Verwendung bei anderen Personen zu spenden. Es liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor, um eine Empfehlung für die Dauer des Verzichts auf Gewebespenden nach der Behandlung mit Liso-Cel abzugeben. Daher sollten Patient:innen, die mit Liso-Cel behandelt wurden, kein Blut, keine Organe, Gewebe und Zellen für eine Transplantation spenden. Samenspenden sind während der Teilnahme an diesem Protokoll und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis eines Studienmedikaments verboten.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1) Patient:innen mit ausschließlicher Beteiligung des ZNS durch eine maligne Erkrankung. Vorgeschichte eines weiteren primären Malignoms, das seit mindestens 2 Jahren nicht in Remission war. Von der 2-Jahres-Grenze ausgenommen waren: Hautkrebs ohne Melanom, definitiv behandelte solider Tumor im Stadium 1 mit geringem Rezidivrisiko, kurativ behandeltes lokalisiertes Prostatakarzinom und Gebärmutterhalskrebs in situ bei Biopsie oder einer squamösen intraepithelialen Läsion auf PAP-Abstrich.</p> <p>2) alloSZT innerhalb von 90 Tagen vor Leukapherese,</p> <p>3) Vorherige CAR-T-Zell- oder andere Therapie mit genetisch modifizierten T Zellen, mit Ausnahme einer vorherigen Liso-Cel-Behandlung in diesem Protokoll für Patient:innen, die eine erneute Behandlung erhalten,</p> <p>4) Infektionen/Krankheiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausgeschlossen waren Patient:innen, bei denen HIV in der Anamnese aufgetreten ist oder aktiv war. Patient:innen mit aktiver Hepatitis-B oder aktiver Hepatitis-C wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patient:innen mit einem negativen PCR-Test für die Viruslast von Hepatitis-B oder -C sind zugelassen. Patient:innen mit positivem Hepatitis-B-Oberflächenantigen und/oder Antikörper gegen das Hepatitis-B-Core Antigen und negativer Viruslast waren zugelassen und sollten für eine prophylaktische antivirale Therapie in Betracht gezogen werden. ○ Patient:innen mit unkontrollierter systemischer Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderer Infektion trotz geeigneter Antibiotika oder anderer Behandlung zum Zeitpunkt der Leukapherese oder der Infusion mit Liso-Cel, ○ Vorliegen einer akuten oder chronischen GvHD. <p>5) Vorherige Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Behandlung mit Alemtuzumab innerhalb von 6 Monaten vor der Leukapherese oder Behandlung mit Fludarabin oder Cladribin innerhalb von 3 Monaten vor der Leukapherese, ○ Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden (definiert als > 20 mg/Tag Prednison oder Prednison-Äquivalent) innerhalb von 7 Tagen vor der Leukapherese oder 72 Stunden vor der
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Verabreichung von Liso-Cel. Physiologischer Ersatz, topische und inhalative Steroide waren erlaubt,</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Niedrig dosierte Chemotherapie (z. B. Vincristin, Rituximab, Cyclophosphamid $\leq 300 \text{ mg/m}^2$), die nach der Leukapherese zur Aufrechterhaltung der Krankheitskontrolle verabreicht wurde, musste ≥ 7 Tage vor der LDC eingestellt worden sein, ○ Zytotoxische Chemotherapeutika, die nicht als lymphotoxisch (siehe unten) gelten, innerhalb von 1 Woche vor der Leukapherese. Orale Chemotherapeutika, einschließlich Lenalidomid und Ibrutinib, waren erlaubt, wenn vor der Leukapherese mindestens 3 Halbwertszeiten verstrichen waren, ○ Lymphotoxische Chemotherapeutika (z. B. Cyclophosphamid, Ifosfamid, Bendamustin) innerhalb von 2 Wochen vor der Leukapherese, ○ Experimentelle Wirkstoffe innerhalb von 4 Wochen vor der Leukapherese, es sei denn, es wurde ein Fortschreiten oder kein Ansprechen der Krankheit auf die experimentelle Therapie dokumentiert und vor der Leukapherese waren mindestens 3 Halbwertszeiten verstrichen, ○ Immunsuppressive Therapien innerhalb von 4 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-TNF, anti-IL6 oder anti-IL6R), ○ Spender-Lymphozyten-Infusionen innerhalb von 6 Wochen vor der Infusion mit Liso-Cel, ○ Strahlentherapie innerhalb von 6 Wochen vor der Leukapherese. Patient:innen mussten eine PD in den bestrahlten Läsionen aufweisen oder zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen haben, um für die Studie infrage zu kommen. Die Strahlentherapie einer einzelnen Läsion, wenn zusätzliche nicht bestrahlte, PET-positive Läsionen vorhanden sind, war bis zu 2 Wochen vor der Leukapherese erlaubt. <p>6) Vorgeschichte oder Vorliegen einer klinisch relevanten Pathologie des ZNS wie Epilepsie, Krampfanfälle, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose,</p> <p>7) Vorgeschichte einer der folgenden Herz-Kreislauf-Erkrankungen innerhalb der letzten 6 Monate: Herzinsuffizienz der Klasse III oder IV gemäß Definition der NYHA, Koronarangioplastie oder Stents, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris oder eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung.</p> <p>Relevante und verfügbare Ein- und Ausschlusskriterien der Vergleichsstudie ZUMA-2, die für das Matching herangezogen wurden:</p> <p>Studie ZUMA-2</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Alter ≥ 18 Jahre, 2) Histologisch bestätigtes r/r MCL mit entweder Cyklin D1-Überexpression oder Nachweis von t(11;14),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>3) Refraktär: Bestes Ansprechen auf die letzte Therapie als PD oder SD Rezidiv: Bestes Ansprechen auf die letzte Therapie als PR oder CR,</p> <p>4) 1 – 5 vorherige Therapien. Die vorherige Therapie muss eine Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, eine Anti-CD20-monoklonale Antikörpertherapie und eine BTKi-Therapie mit Ibrutinib oder Acalabrutinib umfasst haben. Induktion plus Konsolidierung/Erhaltung und/oder alle Behandlungen, die zwischen aufeinanderfolgenden vollständigen Remissionen erfolgten, wurden als eine Therapie gezählt.</p> <p>5) Mindestens 1 messbare Läsion. Zuvor bestrahlte Läsionen gelten nur dann als messbar, wenn nach Abschluss der Strahlentherapie eine Progression dokumentiert wurde. Wenn die einzige messbare Erkrankung eine Lymphknotenerkrankung ist, sollte mindestens 1 Lymphknoten ≥ 2 cm groß sein.</p> <p>6) ECOG von 0 oder 1,</p> <p>7) Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1000/\mu\text{L}$,</p> <p>8) Thrombozytenzahl $\geq 75000/\mu\text{L}$,</p> <p>9) Absolute Lymphozytenzahl von mindestens 100 Zellen pro Kubikmillimeter,</p> <p>10) Sekundäre ZNS-Beteiligung nicht zulässig,</p> <p>11) Keine vorherige Anti-CD19-Therapie, mit Ausnahme von Patient:innen, die in dieser Studie Brexu-Cel erhalten haben und für eine erneute Behandlung infrage kommen,</p> <p>12) Ausreichende Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin-Clearance (nach Cockcroft und Gault) ≥ 60 cc/min (oder Serumkreatinin $\leq 1,5$ mg/dL), ○ Serum-Alaninaminotransferase/Aspartataminotransferase $\leq 2,5$ ULN, ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ mg/dL, außer bei Patient:innen mit Gilbert-Syndrom, ○ Ejektionsfraktion ≥ 50 %, kein Hinweis auf Perikarderguss gemäß Echokardiogramm und keine klinisch signifikanten Befunde im Elektrokardiogramm ○ kein klinisch signifikanter Pleuraerguss, ○ Baseline-Sauerstoffsättigung > 92 % bei Raumluft. <p>13) Zum Zeitpunkt, an dem die Patient:innen für die Leukapherese geplant waren, mussten seit einer vorherigen systemischen Therapie oder BTKi-Behandlung (Ibrutinib oder Acalabrutinib) mindestens 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum kürzer ist, vergangen sein, mit Ausnahme einer systemischen inhibitorischen/stimulatorischen Immun-Checkpoint-Therapie. Zum Zeitpunkt der geplanten Leukapherese der Patient:innen mussten mindestens 3 Halbwertszeiten seit einer vorherigen systemischen inhibitorischen/stimulatorischen Immun-Checkpoint-Molekültherapie (z. B. Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, OX40-Agonisten, 4-1BB-Agonisten) vergangen sein,</p> <p>14) Toxizitäten aufgrund einer vorherigen Therapie mussten stabil sein und sich auf \leq Grad 1 zurückgebildet haben (mit Ausnahme von klinisch nicht signifikanten Toxizitäten wie Alopezie),</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>15) Schwangerschaft/Stillen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Frauen im gebärfähigen Alter mussten einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen, ○ Frauen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben oder seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, gelten nicht als gebärfähig, ○ Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht schwanger sind und nicht stillen, ○ Patient:innen beider Geschlechter, die bereit sind, vom Zeitpunkt der Einwilligung bis 6 Monate nach Abschluss der Brexu-Cel-Infusion Verhütungsmittel anzuwenden. <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Vorgeschichte einer malignen Erkrankung außer nicht-melanomatösem Hautkrebs oder Carcinoma in situ (z. B. Gebärmutterhals, Blase, Brust), sofern nicht seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei. Patient:innen mit nachweisbaren malignen Zellen im Hirnwasser oder Hirnmetastasen oder mit einer Vorgeschichte von ZNS-Lymphomen, malignen Zellen im Hirnwasser oder Hirnmetastasen, 2) Auto-SZT innerhalb von 6 Wochen nach geplanter Infusion von Brexu-Cel oder Axicabtagene Ciloleucel. AlloSZT in der Anamnese, 3) Vorherige CAR-T- oder andere genetisch modifizierte T-Zell-Therapie, 4) Infektionen/Krankheiten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorgeschichte einer HIV-Infektion oder einer akuten oder chronisch aktiven Hepatitis-B- oder -C-Infektion. Bei Patient:innen mit einer Vorgeschichte einer Hepatitis-Infektion muss die Infektion anhand von serologischen und genetischen Standardtests als ausgeheilt bestätigt worden sein. ○ Vorhandensein von Verweilkathetern oder Drainagen (z. B. perkutaner Nephrostomiekatheter, Verweilkatheter nach Foley, Gallendrainage oder Pleura-/Peritoneal-/Perikardkatheter). Ommaya-Reservoirs und spezielle zentralvenöse Zugangskatheter, wie Port-a-Cath- oder Hickman-Katheter, sind zulässig. 5) Vorherige Medikation: <ul style="list-style-type: none"> ○ Lebendimpfung ≤ 6 Wochen vor geplantem Beginn der Konditionierungstherapie, ○ Mögliche Notwendigkeit einer dringenden Therapie aufgrund eines bestehenden oder drohenden onkologischen Notfalls (z. B. Tumormasseeffekt, Tumorlysesyndrom), 6) Vorgeschichte oder Vorliegen einer Erkrankung des ZNS, wie z. B. Krampfanfälle, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnerkrankung, Hirnödem, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom oder jede Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS, 7) Myokardinfarkt, Herzangioplastie oder Stentimplantation, instabile Angina pectoris, aktive Arrhythmien oder andere klinisch signifikante Herzerkrankungen innerhalb von 12 Monaten nach der Aufnahme in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		die Studie. Patient:innen mit Herzbeschwerden oder Herzbeschwerden aufgrund eines Lymphoms.
7	Variablen	<p>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> <p>Basierend auf der Datenverfügbarkeit und dem Input von klinischen Expert:innen wurden folgende Wirksamkeitsendpunkte, die in der Studie TRANSCEND-NHL-001 definiert sind, zwischen Liso-Cel und Brexu-Cel verglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS: definiert als Zeitraum von der Leukapherese bis zum Tod der Patient:innen jeglicher Ursache, • ORR: 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 dem 1. Zyklus von Liso-Cel bis zur Progression, dem Ende der Studie, dem Start einer nachfolgenden Anti-Krebsbehandlung oder einer HSZT, • CRR: definiert als der Anteil der Patient:innen, die ein CR als BOR erreicht haben. Die Operationalisierungen von BOR erfolgte analog zur ORR, • DOR: definiert als die Zeit seit dem 1. dokumentierten Ansprechen (CR oder PR) bis zur 1. Dokumentation einer PD oder zum Tod jeglicher Ursache; je nachdem, was zuerst auftrat, • PFS: definiert als der Zeitraum von der Leukapherese bis zum Zeitpunkt der 1. dokumentierten PD oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst auftrat. <p>Folgende Ergebnisse der Verträglichkeit wurden für jeglichen Schweregrad oder Schweregrad ≥ 3 verglichen, gemäß den Raten in der Studie TRANSCEND-NHL-001 und der Studie ZUMA-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UESI: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytokin-Freisetzungssyndrom, ○ Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, ○ Verwendung von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, ○ Verwendung von Vasopressoren zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms, ○ Von Prüffärzt:innen identifizierte Neurologische Toxizität oder gemäß Studienprotokoll Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung der Neurologischen Toxizität, ○ Verwendung von Tocilizumab zur Behandlung der Neurologischen Toxizität, ○ Infektionen, ○ Länger anhaltende Zytopenie, ○ Länger anhaltende Thrombozytopenie, ○ Länger anhaltende Neutropenie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Kovariaten/Kontrollvariablen:</p> <p>Folgende Baseline-Charakteristika waren für den Vergleich von Liso-Cel gegenüber der Studie ZUMA-2 der Vergleichstherapie Brexu-Cel verfügbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demografie <ul style="list-style-type: none"> ○ Alter • Krankheitscharakteristika <ul style="list-style-type: none"> ○ sMIPI, ○ Ki67-Proliferationsmarker, ○ Morphologie des Blastoids. • Vorausgegangene Therapien <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl vorheriger Therapielinien ≥ 6, ○ Bridging-Therapie, ○ Vorausgegangene autoSZT, ○ Anzahl vorheriger Therapielinien, ○ Refraktär auf die letzte Therapie.
8	Datenquellen / Messmethoden	<p>Bei der Studie CA0821138 handelt es sich um eine Sekundärdatenanalyse klinischer Studien aus den bestehenden Quellen TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2. 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 patientenindividuelle Daten von Liso-Cel aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit publizierten, aggregierten Daten von Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-2 verglichen. Die Datenquelle des Studiendesigns und der Eignungskriterien der Studie TRANSCEND-NHL-001 war das Studienprotokoll (Datenschnitt: 16.05.2024), während für die Baseline-Charakteristika, die Wirksamkeits- und die Verträglichkeitsergebnisse patientenindividuelle Daten (Datenschnitt: 16.05.2024) genutzt wurden.</p> <p>Bei den Datenquellen der Vergleichsstudie ZUMA-2 handelte es sich um die Primärpublikationen Wang 2020 und Wang 2023 (Datenschnitt: 24.07.2021). Zusätzlich wurde für die Wirksamkeitsergebnisse die Publikation Salles 2024 (Datenschnitt: 23.07.2022) und für die Verträglichkeitsergebnisse der European Public Assessment Report zu Tecartus (Datenschnitt: 31.12.2019) herangezogen.</p>
9	Bias	<p>In der Studie CA0821138 wurden unanchored MAIC aufgrund des Fehlens eines gemeinsamen Brückenkomparators durchgeführt. Um Verzerrungen zu minimieren und sich einer Strukturgleichheit zwischen den zu vergleichenden Studien anzunähern, wurden die folgenden Maßnahmen ergriffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zur Prüfung der Durchführbarkeit der ITC wurde die Vergleichsstudie ZUMA-2 gegenüber der Studie TRANSCEND-NHL-001 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

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																							
		<p>qualitative Überprüfung erfolgte in Bezug auf die folgenden Komponenten:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Charakteristika 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 der Analysepopulationen der Wirksamkeit und Sicherheit, 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 eingeschlossen zu werden. • Durch die Adjustierung wurden die Patient:innen aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 gewichtet, um eine der Vergleichsstudie ZUMA-2 ähnelndere Patientenpopulation zu erhalten. Hierzu wurden die vorab identifizierten, relevanten Confounder, die am ehesten einen verzerrenden Einfluss auf den Behandlungseffekt ausüben konnten, priorisiert. 																							
10	Studiengröße	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 33%;">Studie</th> <th style="width: 33%;">Analyseset</th> <th style="width: 33%;">Stichproben- größe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Wirksamkeitsendpunkte</td> </tr> <tr> <td>TRANSCEND-NHL-001</td> <td>Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set</td> <td>83</td> </tr> <tr> <td>ZUMA-2</td> <td>Modified ITT</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Verträglichkeitsendpunkte</td> </tr> <tr> <td>TRANSCEND-NHL-001</td> <td>Liso-Cel-treated Analysis Set</td> <td>88</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ZUMA-2</td> <td>Safety Analysis Set</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>Overall Set</td> <td>82</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Analyseset	Stichproben- größe	Wirksamkeitsendpunkte			TRANSCEND-NHL-001	Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set	83	ZUMA-2	Modified ITT	68	Verträglichkeitsendpunkte			TRANSCEND-NHL-001	Liso-Cel-treated Analysis Set	88	ZUMA-2	Safety Analysis Set	68	Overall Set	82
Studie	Analyseset	Stichproben- größe																							
Wirksamkeitsendpunkte																									
TRANSCEND-NHL-001	Liso-Cel-treated Efficacy Analysis Set	83																							
ZUMA-2	Modified ITT	68																							
Verträglichkeitsendpunkte																									
TRANSCEND-NHL-001	Liso-Cel-treated Analysis Set	88																							
ZUMA-2	Safety Analysis Set	68																							
	Overall Set	82																							
11	Quantitative Variablen	<ul style="list-style-type: none"> • OS • ORR • CRR • DOR • PFS • Zytokin-Freisetzungssyndrom 																							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms • Verwendung von Tocilizumab zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms • Verwendung von Vasopressoren zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms • Neurologische Toxizität • Verwendung von Kortikosteroiden zur Behandlung der Neurologischen Toxizität • Verwendung von Tocilizumab zur Behandlung der Neurologischen Toxizität • Infektionen • Länger anhaltende Zytopenie • Länger anhaltende Thrombozytopenie • Länger anhaltende Neutropenie
12	Statistische Methoden	<p><u>Identifizierung und Ranking der Confounder für das Matching und die Adjustierung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Confounder, vor allem Baseline Charakteristika der Patient:innen (z. B. demografische Charakteristika und Krankheitsstatus), sowie spezifische Merkmale des Studienprotokolls (z. B. Einschlusskriterien und Erhalt einer Bridging-Therapie) wurden im Rahmen einer umfassenden Überprüfung identifiziert. Diese Überprüfung umfasste eine Analyse der Confounder, die in kürzlich veröffentlichten MAIC-Studien berücksichtigt wurden, eine Überprüfung der in der Studie TRANSCEND NHL-001 berichteten Faktoren sowie Erkenntnisse aus der Studie ZUMA-2 und Input von klinischen Expert:innen. • Die Identifizierung und das Ranking der relevanten Confounder berücksichtigte den Input interner und externer klinischer Expert:innen. Die Expert:innen wurden gebeten, die Confounder in der Reihenfolge ihrer klinischen Bedeutung hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit einzustufen. • Insgesamt wurden 43 potenziell wichtige Confounder und Behandlungseffekt-Modifikatoren identifiziert und von klinischen Expert:innen auf der Grundlage ihrer prognostischen Stärke oder des Grades der Modifikation des Behandlungseffekts für die interessierenden Endpunkte unabhängig von der Datenverfügbarkeit in eine Rangfolge gebracht. Ein externer / eine externe und ein interner BMS-Experte / eine interne BMS-Expertin waren in den Rankingprozess involviert und bewerteten die Confounder einzeln, bevor sie den Durchschnitt ihrer Rankings ermittelten, um das endgültige Ranking zu erstellen. Für den Komparator (Brexu-Cel) sowie für die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse wurden getrennte Confounder-Rankings erstellt. <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-NHL-001

		<p>entfernt, wenn sie die Eignungskriterien und das Behandlungsprotokoll der Vergleichsstudie ZUMA-2 nicht erfüllen.</p> <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-NHL-001 mittels Method-of-Moments Propensity Score Algorithmus gewichtet, sodass die Verteilung der Confounder fast genau denen der Vergleichsstudie ZUMA-2 entsprachen. <p><u>Schätzung des indirekten Behandlungseffekts</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Schätzungen des Behandlungseffekts von Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel wurden aus der Differenz von a) dem geschätzten Ergebnis von Interesse basierend auf den patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 für Liso-Cel (adjustiert nach den Patient:innen der Vergleichsstudie ZUMA-2) und b) dem geschätzten Ergebnis für Brexu-Cel, basierend auf publizierten, aggregierten Daten aus ZUMA-2, berechnet. Für binäre Endpunkte (d. h. ORR, CRR und Sicherheit) wurden die Schätzungen durch Anpassung eines „intercept-only“ gewichteten generalisierten linearen Modells mit binomialer Familie und Logit-Link unter Verwendung der MAIC-Anpassungsgewichte abgeleitet. Der geschätzte Intercept stellt eine Vorhersage des logarithmischen Odds Ratio für den Endpunkt von Interesse dar, wenn die Patient:innen aus der Vergleichsstudie ZUMA-2 Liso-Cel erhalten hätten. Eine Schätzung des log-OR für Liso-Cel im Vergleich zu Brexu-Cel wurde abgeleitet, indem die Differenz zwischen diesem geschätzten log-Odds für Liso-Cel und den veröffentlichten log-Odds auf Basis von publizierten, aggregierten Daten aus ZUMA-2 ermittelt wurde. Die Varianz des log-OR zwischen Liso-Cel und Brexu-Cel wurde als Summe der Varianz der log-Odds für Liso-Cel und Brexu-Cel geschätzt. Zusätzlich wurden 95 %-KI des log-OR gebildet und alle relativen Behandlungseffekte und 95 %-KI wurden für die Berichterstattung auf die natürliche Skala umgerechnet. Für Ereigniszeitanalysen (d. h. DOR, PFS und OS) wurden die gewichteten patientenindividuellen Daten aus der Studie TRANSCEND-NHL-001 mit pseudo-patientenindividuellen Daten (die Gewichtung für die Pseudo-Beobachtungen wurden als 1 definiert) die Patient:innen aus der Vergleichsstudie ZUMA-2 kombiniert. Dieser Datensatz wurde anschließend verwendet, um ein gewichtetes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit einem binären Behandlungsindikator anzupassen (d. h. Liso-Cel gegenüber Bexu-Cel). Der geschätzte Regressionskoeffizient für den Behandlungsindikator stellt die logarithmische HR für Liso-Cel im Vergleich zu Brexu-Cel dar. Pseudo-patientenindividuellen Daten für DOR, PFS und OS aus ZUMA-2 wurden generiert, indem zunächst die Kaplan-Meier Überlebenskurven digitalisiert und anschließend mithilfe des Guyot-Ansatzes die Zeit-bis-zum-Ereignis-Daten für alle Endpunkte abgeleitet wurden. Eine grundlegende Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells ist, dass die relativen Risiken zwischen den Interventionen (d. h. Liso-Cel gegenüber Brexu-Cel) über die Zeit konstant bleiben. Die Eignung dieser Proportional-Hazards-Annahme wurde anhand einer visuellen Überprüfung der Kaplan-Meier Kurven, der logarithmisch kumulativen Risikodiagramme und des globalen Schoenfeld-Tests bewertet. Es wurde eine visuelle Bewertung durchgeführt, um die Form der Kurven im Zeitverlauf sorgfältig zu
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beurteilen. Zusätzlich wurde ein statistischer Test auf Basis der Schoenfeld-Residuen durchgeführt, bei dem ein signifikanter p-Wert auf eine Verletzung der Proportional-Hazards-Annahme hinweist.</p> <p><u>Gütebestimmung und Modellselektion</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Für eine gegebene Reihe Confounder wurden separate MAIC nacheinander durchgeführt, wobei in einem iterativen Prozess jeweils eine zusätzliche Variable mit aufgenommen wurde. Nach der Anpassung jedes Modells wurde dessen Performance und Eignung anhand der folgenden Kriterien bewertet: <ul style="list-style-type: none"> ○ Das ESS wird berechnet als $ESS = (\sum w_i)^2 / (\sum w_i^2)$, wobei $w_i, i = 1, \dots, N$ die vom Propensity Score Modell geschätzten Patientengewichte darstellt. Ein im Vergleich zur ursprünglichen Stichprobengröße N niedriger ESS weist auf große Unterschiede in der Gewichtung der Patient:innen aufgrund großer Ungleichgewichte in den Patientenpopulationen vor der Neugewichtung hin. Das ESS wird als die Anzahl unabhängiger, nicht gewichteter Personen interpretiert, die erforderlich sind, um eine ebenso genaue Schätzung zu erhalten, wie die aus der gewichteten Stichprobe berechnete. Somit kann der ESS als die Anzahl der Patient:innen in einer Stichprobe nach Gewichtung im Kontext des aktuellen MAIC interpretiert werden. ○ Verteilung der Patientengewichtung: Extreme Patientengewichtung kann auf Unsicherheiten im resultierenden, relativen Behandlungseffekt hinweisen. ○ Zusammenfassende Statistiken (z. B. Mittelwerte, Anteile) für jeden Confounder vor und nach dem Matching und der 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 der Adjustierung eine Reduktion des Ungleichgewichts zwischen den Studien. <p>Die primäre Analyse des MAIC-Modells wurde basierend auf dem Erreichen eines Gleichgewichts zwischen diesen Kriterien ausgewählt, wobei auch die Anzahl der einbezogenen Confounder berücksichtigt wurde.</p>
Resultate		
13	Teilnehmer	Der Patientenfluss des ITC der Studien TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 ist in Abbildung 23 dargestellt.
14	Deskriptive Daten	Die Baseline-Charakteristika können Modul 4D entnommen werden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.1).
15	Ergebnisdaten	Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der ITC der Studie TRANSCEND-NHL-001 und der Studie ZUMA-2 sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
16	Hauptergebnisse	Alle Ergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sind in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.
17	Weitere Auswertungen	Nicht zutreffend.
Diskussion		
18	Hauptergebnisse	<p>Insgesamt zeigen die Ergebnisse eine vergleichbare Wirksamkeit über alle bewerteten Endpunkte hinweg für Liso-Cel im Vergleich zu Brexu-Cel, sowohl vor als auch nach der Adjustierung.</p> <p>Hinsichtlich der Verträglichkeit zeigt sich für Patient:innen, die Liso-Cel erhielten, ein reduziertes Risiko für das Auftreten eines jeglichen und schweren Zytokin-Freisetzungssyndroms (CTCAE Grad ≥ 3), einer jeglichen und schweren Neurologischen Toxizität, jeglichen und schweren Infektionen, einer länger anhaltenden Zytopenie, einer länger anhaltenden Thrombozytopenie und einer länger anhaltenden Neutropenie.</p>
19	Einschränkungen	<p>Da es keinen gemeinsamen Komparator zwischen der Studie TRANSCEND-NHL-001 und ZUMA-2 gab, konnten nur unanchored MAIC durchgeführt werden, die mehreren inhärenten Limitationen unterlagen. Die Robustheit der unanchored MAIC hängt von einer erfolgreichen Abstimmung aller identifizierten Effektmodifikatoren und Confounder ab. Trotz umfassender Bemühungen, die Definitionen der Variablen anzugleichen und Anpassungen für wichtige prognostische und effektmodifizierende Variablen vorzunehmen, konnten aufgrund fehlender Berichterstattung oder aufgrund von Anforderungen an die Stichprobengröße nicht alle Confounder angepasst werden: Beispielsweise gehörten die TP53-Mutation, der Ki67-Proliferationsmarker und die Morphologie des Blastoids zu den Confoundern, die von den Kliniker:innen am höchsten eingestuft wurden. Eine Anpassung hinsichtlich der TP53-Mutation war nicht möglich, da diese bei 34 von 88 Patient:innen in der TRANSCEND-NHL-001 unbestimmt war oder nicht durchgeführt wurde und Informationen aus der ZUMA-2 nur für 36 von 68 Patient:innen verfügbar waren. Die beiden weiteren Confounder, der Ki67-Proliferationsmarker und die Morphologie des Blastoids, die bei einem erheblichen Anteil der Patient:innen in beiden Studien fehlten, wurden in einer Sensitivitätsanalyse untersucht. Eine Anpassung war auch für einige prognostische Variablen wie Bulky Disease, extranodale Erkrankung, Krankheitsstadium und Knochenmarkbefall nicht möglich, da für alle oder einen großen Teil der Patient:innen in TRANSCEND-NHL-001 Informationen fehlten. Darüber hinaus konnten einige Confounder, darunter Refraktärität gegenüber der letzten BTKi-Therapie, der ECOG-PS und sekundäre ZNS-Lymphome, aufgrund der Stichprobengröße nicht gematched werden.</p> <p>Trotz dieser Limitationen stützen die konsistenten Ergebnisse aus der primären Analyse und den Sensitivitätsanalysen die Aussagekraft der Studie. Die sorgfältige Harmonisierung der Variablendefinitionen sowie die methodisch stringente Anpassung zentraler Confounder tragen wesentlich zur Gesamtrobustheit der Ergebnisse bei.</p>
20	Interpretation	Insgesamt zeigt Liso-Cel nach Adjustierung von wichtigen Confoundern und Behandlungseffektmodifikatoren eine vergleichbare Wirksamkeit und ein besseres Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu Brexu-Cel.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
21	Übertragbarkeit	<p>Die Studie TRANSCEND-NHL-001 wurde in 14 US-amerikanischen Studienzentren durchgeführt. Es liegen somit Daten zu Patient:innen aus einem westlichen Industrieland vor, dessen medizinischer 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 ZUMA-2 (durchgeführt in Europa und USA) auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.</p>
Zusätzliche Information		
22	Finanzierung	Sponsor der Studie ist Bristol Myers Squibb.
<p>a: nach STROBE 2008. Abkürzungen: Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgenommen.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

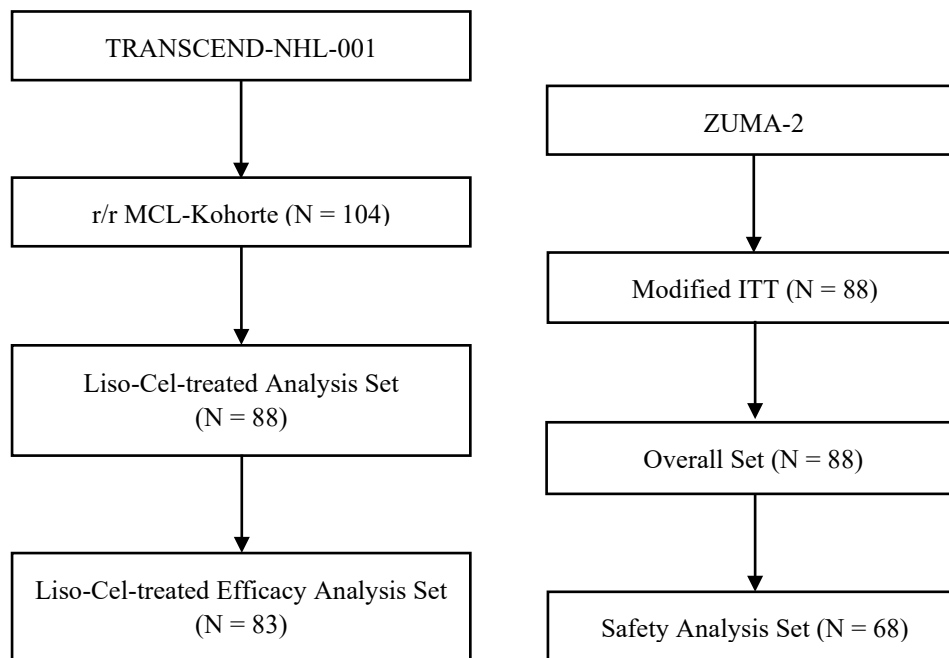


Abbildung 23: Flow Chart der Studie CA0821138 – TRANSCEND-NHL-001 gegenüber ZUMA-2

Abkürzungen: ITT: Intention-to-Treat; Liso-Cel: Lisocabtagen maraleucel; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); 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 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie TRANSCEND-NHL-001

Studie: TRANSCEND-NHL-001

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht	A
Studienprotokoll	B
Statistischer Analyseplan	C
Studienregistereinträge	D
• clinicaltrials.gov: NCT02631044	

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-NHL-001 ist eine nicht-randomisierte, offene, einarmige nahtlose („seamless“) Phase I-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-NHL-001 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-NHL-001 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:

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine einarmige, offene Studie.
A,B,C,D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine einarmige, offene Studie.
A,B,C,D

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 dem a priori finalisierten 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 Verzerrungspotenzial 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-NHL-001 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials 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-NHL-001 ist eine einarmige, offene 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 primär 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 dem a priori finalisierten 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 Verzerrungspotenzial 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-NHL-001 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Ansprechen (Gesamtansprechrate, Komplettes Ansprechen, Dauer des Ansprechens)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine einarmige, offene 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 primär 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 dem a priori finalisierten 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 Verzerrungspotenzial 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-NHL-001 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials 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-NHL-001 ist eine einarmige, offene 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 primär 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 dem a priori finalisierten 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 Verzerrungspotenzial 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-NHL-001 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: PRO (Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 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-NHL-001 ist eine einarmige, offene 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 Rücklaufquoten sind über den Analysezeitraum gesunken, d. h. der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung lag für einige Bewertungszeitpunkte bei > 30 %.

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 dem a priori finalisierten 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 Verzerrungspotenzial 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-NHL-001 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials als „niedrig“ oder „hoch“ ist somit nicht durchzuführen.

Endpunkt: Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse, schwere unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie TRANSCEND-NHL-001 ist eine einarmige, offene 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 primär 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 dem a priori finalisierten 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 Verzerrungspotenzial 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-NHL-001 ist eine einarmige Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials 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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
