

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

**Wirkstoff: Autologe Anti-CD19-transduzierte
CD3-positive Zellen**

Datum der Veröffentlichung: 17. Mai 2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	14
2.3 Endpunkte.....	22
2.3.1 Mortalität.....	22
2.3.2 Morbidität.....	23
2.3.3 Lebensqualität	32
2.3.4 Sicherheit	33
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte.....	37
2.4 Statistische Methoden	38
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	38
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	39
3.2 Mortalität	49
3.3 Morbidität	50
3.4 Lebensqualität	51
3.5 Sicherheit.....	52
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	60
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von KTE-X19	60
4.2 Design und Methodik der Studie	61
4.3 Mortalität	64
4.4 Morbidität	64
4.5 Lebensqualität	64
4.6 Sicherheit.....	64
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	67
Referenzen	69
Anhang	71

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	9
Tabelle 2:	Charakterisierung der pivotalen Studie ZUMA-2.....	14
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention KTE-X19.....	19
Tabelle 4:	Zusammenfassung der Endpunktbewertung.....	22
Tabelle 5:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-2	37
Tabelle 6:	Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19).....	39
Tabelle 7:	Anzahl an Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019).....	40
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt 24.07.2019).....	42
Tabelle 9:	Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019).....	44
Tabelle 10:	Begleitmedikation nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in der mITT-Population der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019).....	45
Tabelle 11:	Begleitmedikation von Interesse in der mITT-Population der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019).....	47
Tabelle 12:	Folgetherapien in der mITT-Population der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019).....	48
Tabelle 13:	Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019).....	49
Tabelle 14:	Komplettes Ansprechen als „Bestes Objektives Ansprechen“ in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019, ergänzend dargestellter Endpunkt)	50
Tabelle 15:	Ergebnisse zur Veränderung der EQ-5D-VAS innerhalb der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019).....	51
Tabelle 16:	Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019 u. 31.12.2019)	52
Tabelle 17:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1; Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019).....	53
Tabelle 18:	SUE mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach Preferred Term in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019).....	56
Tabelle 19:	Schwere UE (Grad 3 oder höher) mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019).....	57
Tabelle 20:	UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019).....	59
Tabelle 21:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19).....	67
Tabelle 22:	Responderanalysen der EQ-5D-VAS für eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19; Datenschnitt: 24.07.2019).....	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematischer Ablauf der Studie ZUMA-2 (entnommen aus EPAR und Studienprotokoll).....	19
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben im FAS (Kohorte1, Behandlung mit KTE-X19; Datenschnitt: 31.12.2019), übernommen aus Modul 4 des Nutzendossier).....	50

Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR-T	T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor
CD19	Cluster of differentiation (cluster of designation) 19 molecule
CD20	Cluster of differentiation (cluster of designation) 20 molecule
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions
FAS	Full Analysis Set
FDG	Fluordesoxyglucose
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IAS	Inferential Analysis Set
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRRC	Unabhängiges Radiologisches Review-Komitee
ITT	Intention-to-Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
Ki-67	Kiel-Antigen Nr. 67
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MCL	Mantelzell-Lymphom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
MIPI	MCL Internationaler Prognostischer Index
mITT	modifizierte Intention-to-Treat
MMSE	Mini-Mental Status Examination
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	rezidiert oder refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch

s-MIPI	vereinfachter MCL Internationaler Prognostischer Index
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TEAE	Treatment Emergent Adverse Event
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen sind zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff „Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ in seiner Sitzung am 11. Mai 2021 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 16. Februar 2021 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 17. Mai 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®), im Folgenden zumeist mit dem Entwicklungscode „KTE-X19“ bezeichnet, ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patientinnen und Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK-)Inhibitor einschließen.

Folgende Angaben zur Dosierung und Vorbehandlung sind in der Fachinformation enthalten [11]:

- Eine Einzeldosis Tecartus® enthält 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 – 2×10^6 Zellen/kg) oder maximal 2×10^8 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen für Personen mit einem Gewicht von 100 kg und darüber in ca. 68 ml Dispersion in einem Infusionsbeutel.
- Ein Chemotherapieschema zur Lymphodepletion, das aus Cyclophosphamid 500 mg/m^2 und Fludarabin 30 mg/m^2 besteht, sollte am 5., 4. und 3. Tag vor Infusion von Tecartus® intravenös verabreicht werden.
- Zur Verminderung potentieller akuter Infusionsreaktionen wird empfohlen, dass die Patientinnen und Patienten orales Paracetamol 500 – 1.000 mg und intravenöses oder orales (oder äquivalentes) Diphenhydramin $12,5$ – 25 mg ca. 1 Stunde vor der Infusion als Prämedikation erhalten.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum die Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Studien zum Wirkstoff				
ZUMA-2 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
ZUMA-18	Ja	Nein	Nein	Es liegen noch keine Ergebnisse vor.
Studien zu externen Kontrollen				
Dreyling et al., 2016 [5]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (keine Baseline-Charakteristika der für den Vergleich herangezogenen Subgruppe der Studie vorhanden). Datengrundlage unzureichend beschrieben²⁾.
Epperla et al., 2017 [6]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (keine Baseline-Charakteristika der für den Vergleich herangezogenen Subgruppe der Studie vorhanden, Unterschiede in Studiendesign, Einschlusskriterien, Datenerhebung). Datengrundlage unzureichend beschrieben²⁾.
Eyre et al., 2019 [8]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (Unterschiede in Einschlusskriterien und Charakteristika der Studienpopulation, z. B. 45 % mit ECOG-Status ≥ 2, was in Studie ZUMA-2 ausgeschlossen war). Datengrundlage unzureichend beschrieben²⁾.
Jain et al., 2018 [13]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (Baseline-Charakteristika zum größten Teil nicht für die zum Vergleich herangezogene Subgruppe vorhanden, Unterschiede in Studiendesign, Einschlusskriterien, Datenerhebung). Datengrundlage unzureichend beschrieben²⁾. Endpunkt „Gesamtüberleben“ anders operationalisiert als in Studie ZUMA-2³⁾.

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum die Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
Martin et al., 2016 [18]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (Unterschiede in Studiendesign, Einschlusskriterien, Datenerhebung, Charakteristika der Studienpopulation zum größten Teil nicht für die zum Vergleich herangezogene Subgruppe vorhanden). Datengrundlage unzureichend beschrieben²⁾.
McCulloch et al., 2020 [19]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (Unterschiede in Studiendesign, Einschlusskriterien, Datenerhebung, Charakteristika der Studienpopulation). Datengrundlage unzureichend beschrieben²⁾.
Regny et al., 2019 [23]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (Unterschiede in Studiendesign, Einschlusskriterien, Datenerhebung nicht beschrieben, Charakteristika der Studienpopulation wurden nicht vorgelegt). Datengrundlage unzureichend beschrieben⁴⁾.
Wang et al., 2017 [26]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie ZUMA-2 nicht nachgewiesen (Unterschiede in Studiendesign, Einschlusskriterien, Datenerhebung, Charakteristika der Studienpopulation). Datengrundlage unzureichend beschrieben²⁾.

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Grundlage bildet eine Publikation. Studienprotokoll, SAP sowie eine detaillierte Ergebnisdarstellung wurden nicht eingereicht. Dadurch fehlen beispielsweise detaillierte Angaben zur Studienpopulation (z. B. Einschlusskriterien, Nachbeobachtungszeit, Patientenfluss, für wichtige prognostische Faktoren liegen teilweise keine Angaben zu Baseline-Charakteristika vor), Studiendurchführung (Erhebungsmethodik, Erhebungszeitpunkte) und zur Operationalisierung der Endpunkte.

³⁾ Gesamtüberleben ist in der Studie von Jain et al. (2018) operationalisiert als die Zeit ab Versagen der Irbrutinib-Therapie. In Studie ZUMA-2 beginnt die Erfassung der Überlebenszeit mit Einschluss in die Studie. Ein valider Vergleich ist auf dieser Basis nicht möglich.

⁴⁾ Grundlage bildet ein Poster. Studienprotokoll, SAP sowie eine detaillierte Ergebnisdarstellung wurden nicht eingereicht. Dadurch fehlen beispielsweise detaillierte Angaben zur Studienpopulation (z. B. Einschlusskriterien, Patientenfluss, Angaben zu Baseline-Charakteristika), Studiendurchführung (Erhebungsmethodik, Erhebungszeitpunkte) und zur Operationalisierung der Endpunkte.

Abkürzungen: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Zur Nutzenbewertung wird die pivotale Studie ZUMA-2 herangezogen. Für die im Rahmen des „Compassionate Use“-Programms gestartete Studie ZUMA-18 liegen noch keine Ergebnisse vor.

Der pU legt für die unkontrollierte, pivotale Studie ZUMA-2 einen indirekten Vergleich mittels Matching-Adjusted Indirect Comparisons (MAIC) basierend auf einer Metaanalyse externer Kontrollstudien in Form eines Technical Reports [22] vor. Die externen Kontrollstudien wurden durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert und insgesamt 4 Studien [8,13,18,19] für den Vergleich des „Gesamtüberlebens“, 2 Studien für den Vergleich des „Progressionsfreien Überlebens“ [8,19] und 8 Studien für den Vergleich der „Objektiven Ansprechrates“ [5,6,8,13,18,19,23,26] vom pU herangezogen. Detaillierte Informationen zu Suchstrategie, Ein- und Ausschlusskriterien und Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche wurden nicht vorgelegt. Für alle Studien kann keine hinreichende Vergleichbarkeit der externen Kontrollstudien mit der Studie ZUMA-2 nachgewiesen werden, sodass die Studien und der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Datenbasis bildet für 7 der 8 Studien eine Publikation [5,6,8,13,18,19,26]. Informationen zur Studie von Regny et al. liegen nur in Form eines Konferenzposters vor [23]. Studienprotokoll, SAP sowie eine detaillierte Ergebnisdarstellung wurden nicht eingereicht. Dadurch fehlen beispielsweise detaillierte Angaben zu Studienpopulation (z. B. Einschlusskriterien, Patientenfluss, Baseline-Charakteristika), Studiendurchführung (Erhebungsmethodik, Erhebungszeitpunkte), Datengrundlage (Vollständigkeit, Vollzähligkeit), Operationalisierung der Endpunkte und angewendeten statistischen Methoden. Da es sich bei allen externen Kontrollstudien mit Ausnahme der Studie von Dreyling et al. [5] um Kohortenstudien mit einer vorwiegend retrospektiven Extraktion der Daten aus Patientenakten handelt, muss von Unterschieden in der Datenerhebung im Vergleich zur Studie ZUMA-2 ausgegangen werden.

Mit Ausnahme der Studie von Dreyling et al. [5] werden in den externen Kontrollstudien keine oder nur wenige grundlegende Einschlusskriterien (z. B. r/r MCL, Vorbehandlung mit Ibrutinib) definiert. Dadurch schließen die externen Kontrollstudien Personen ein, die die Einschlusskriterien für die Studie ZUMA-2 nicht erfüllen. Dies wird beispielsweise nachweisbar für den ECOG-Status, der in der Studie ZUMA-2 auf 0–1 begrenzt war. Einige der Kontrollstudien wiesen jedoch einen deutlichen Anteil der Studienpopulation mit einem ECOG-Status von 2 oder höher auf – z. B. Eyre et al. [8] 45 %, McCulloch et al. [19] 20 %, Wang et al. [26] 14 % bei 38 % fehlender Werte, Epperla et al. [6] 18 %. Für die Studien von Jain et al. [13], Martin et al. [18] und Regny et al. [23] liegen keine Angaben zum ECOG-Status vor. Weiterhin wurde die Anzahl an vorangegangenen Therapielinien für die Studie ZUMA-2 auf 2–5 eingegrenzt. In den vorgelegten externen Kontrollstudien liegt das Maximum an vorangegangenen Therapielinien dagegen in einigen Studien deutlich höher – z. B. Jain et al. [13] bei 11, Martin et al. [18] bei 10 und Wang et al. [26] bei 13. Der Anteil der Studienteilnehmenden mit 6 und mehr vorangegangenen Therapielinien kann anhand der vorgelegten Angaben jedoch nicht abgeschätzt werden. Für die meisten Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ZUMA-2 sind solche Unterschiede nicht nachvollziehbar, da diese Kriterien in den Studien nicht aufgeführt werden. Generell muss aber davon ausgegangen werden, dass die Beschränkungen der Studienpopulation in der Studie ZUMA-2 auf Personen ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS), mit der in klinischen Studien üblichen Anforderung bezüglich Nieren-, Leber-, Herz- und Lungenfunktion, ohne weitere Tumorerkrankungen und Infektionen, sowie der Ausschluss von Personen mit vorangegangener allogener Stammzelltransplantation (SZT) zu einer insgesamt fitteren Population der Studie ZUMA-2 im Vergleich zu den externen Kontrollstudien führt, bei denen eine solche Selektion nicht erfolgte. Für diese grundlegenden Unterschiede in den Ein- und

Ausschlusskriterien der Studienpopulation ist eine Adjustierung anhand statistischer Verfahren wie dem MAIC nicht möglich.

Nur bei der Studie von Dreyling et al. [5] handelt es sich ebenfalls um eine klinische Studie mit ähnlichen Einschlusskriterien, beispielsweise bezüglich ECOG-Status, ZNS-Beteiligung, weitere Tumorerkrankung und HIV-Erkrankung. Allerdings war das Ziel der multizentrischen, offenen, randomisierten kontrollierten Studie ein Vergleich von Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib vs. Temsirolimus. Für den Vergleich mit der Studie ZUMA-2 wurden Daten einer Subgruppe nach Ibrutinib-Behandlung (n = 40) herangezogen, die eine Folgetherapie erhalten hat, die nicht Temsirolimus umfasste. Die Einschlusskriterien wurden vor der Therapie mit Ibrutinib angewendet und können sich bis zum Zeitpunkt der Folgetherapie folglich verändert haben. Auch die Baseline-Charakteristika der Population wurden vor Therapie mit Ibrutinib erhoben und liegen für gesamte Gruppe der mit Ibrutinib behandelten Personen (n = 139) vor. Für die 40 Personen umfassenden Subgruppe mit einer Folgetherapie liegen keine Baseline-Charakteristika vor. Es kann davon ausgegangen werden, dass es Unterschiede in den Baseline-Charakteristika für prognostische Faktoren zwischen Personen mit und ohne Folgetherapie nach Ibrutinib-Behandlung gibt, sodass die Baseline-Charakteristika der 139 eingeschlossen und mit Ibrutinib behandelten Personen nicht auf die 40 Personen umfassende Teilpopulation mit einer Folgetherapie nach Ibrutinib-Therapie übertragbar sind. Eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen kann somit für die Studie von Dreyling et al. [5] ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Für die Studie von Epperla et. al [6] und Regny et. al [23] liegen ebenfalls keine Angaben zu Baseline-Charakteristika für die für den Vergleich herangezogene Subgruppe vor und eine hinreichen Vergleichbarkeit der Studien kann somit vom pU nicht nachgewiesen werden. Die Baseline-Charakteristika der Studien von Martin et al. [18] und Jain et al [13] wurden größtenteils zum Zeitpunkt des Beginns der Ibrutinib-Therapie (und nicht wie in Studie ZUMA-2 zu Beginn der Therapie von Interesse) und ebenfalls nicht in der für den Vergleich herangezogenen Teilpopulation erhoben. Für die Studien, für die Baseline-Charakteristika vorliegen, wurde insbesondere große Unterschiede bezüglich des MCL Internationaler Prognostischer Index (MIPI) festgestellt. Gemäß MIPI oder vereinfachtem MIPI (s-MIPI) lag ein hohes Risiko bei 50 % (Eyre et al. [8]), 64 % (Jain et al. [13]), 48 % (Martin et al. [18]) bzw. 58 % (McCulloch et al. [19]) vor, während in der Studie ZUMA-2 nur 18 % des Full Analysis Set (FAS) ein hohes Risiko aufwiesen. In den MIPI fließen Angaben zu Alter, ECOG-Status, der Lactatdehydrogenase-Wert und die Leukozytenzahl ein und der höhere Anteil an Personen mit einem hohen Risiko weist auf Unterschiede der externen Kontrollstudien bezüglich dieser prognostischen Charakteristika und der Studie ZUMA-2 hin. Ein naiver Vergleich der Studien ist daher nicht valide.

Zur Adjustierung der Unterschiede in den Baseline-Charakteristika werden vom pU MAIC ohne Brückenkompator vorgelegt. Voraussetzung für einen validen Vergleich auf Basis eines MAIC ohne Brückenkompator ist die Kenntnis und Berücksichtigung aller Effektmodifikatoren und prognostischer Faktoren als Adjustierungsvariablen [20]. Die Auswahl der Kovariaten (Effektmodifikatoren und prognostische Faktoren) für die Adjustierung basierte auf einer orientierenden Literaturrecherche (targeted search), der Einschätzung von klinischen Experten des pU und externer klinischer Experten sowie der Einschränkung auf 6 Faktoren, da diese laut Angaben im Technical Report zu konservativeren, plausibleren Schätzern bei einer höheren effektiven Stichprobengröße führten. Schätzer der unterschiedlichen Adjustierungsmodelle konnten im Technical Report nicht identifiziert werden. Generell sind Kovariaten mit der größten Abnahme der effektiven Stichprobengröße jedoch die mit den größten Imbalancen und daher die Kovariaten, für die eine Adjustierung

am wichtigsten ist [10]. Die Beschränkung der Anzahl prognostischen Faktoren, für die eine Adjustierung vorgenommen wird, erscheint daher nicht adäquat, da die Voraussetzung für einen validen Vergleich in der Adjustierung für alle Effektmodifikatoren und prognostischen Faktoren liegt. Eine höhere effektive Stichprobengröße bei Begrenzung der Anzahl an prognostischen Faktoren, die berücksichtigt werden, kann auf residuales Confounding hinweisen.

Als relevante Faktoren wurden letztendlich Kiel-Antigen Nr. 67 (Ki-67) ($\geq 30\%$, $\geq 50\%$), Ansprechen auf vorherige BTK-Inhibitor-Therapie, Dauer der vorherigen BTK-Inhibitor-Therapie, blastoide Morphologie, Anzahl vorangegangene Therapielinien sowie vorangegangene autologe SZT festgelegt. Der MIPI wurde aus dem finalen Set gestrichen und durch Ki-67 ersetzt, obwohl gerade für diesen Wert große Unterschiede in den Baseline-Charakteristika festgestellt wurden und Angaben zum MIPI für viele Studien ohne fehlende Werte vorlagen. Angaben zu Ki-67 fehlten in der Studie ZUMA-2 für 34 % der Studienpopulation. In den externen Kontrollstudien fehlten Angaben zu Ki-67 für die zum Vergleich herangezogene Population entweder komplett (McCulloch et al. [19], Dreyling et al. [5], Epperla et al. [6], Wang et al. [26], Regny et al. [23]) oder für 45 % (Eyre et al. [8]), 23 % (Jain et al. [13]) bzw. 84 % (Martin et al. [18]) der Studienpopulation. Auch für die Kovariable blastoide Morphologie fehlen Angaben in vielen Studien ganz oder teilweise. Die Analyse erfolgt unter der Annahme, dass die in den Kontrollpopulationen gemessenen Werte unabhängig vom Zeitpunkt der Messung (also auch zum Zeitpunkt der Diagnose oder einer anderen Therapielinie erhoben werden können) und repräsentativ für fehlende Werte sind. Diese Annahme erscheint nicht gerechtfertigt. Veränderungen im Ki-67-Wert von einer zur nächsten Therapielinie wurden von Martin et al. [18] gezeigt und auch die Anzahl vorangegangener Therapielinien kann per Definition nicht konstant bleiben, sodass für einige der Kovariaten davon auszugehen ist, dass sie sich vom Messzeitpunkt (z. B. Diagnose oder Beginn der Therapie mit Ibrutinib) bis zum Beginn der für den Vergleich herangezogenen Therapie verändert haben. Auch kann nicht davon ausgegangen werden, dass die Baseline-Charakteristika der Ursprungspopulation mit (und vor) Ibrutinib-Behandlung auf eine Teilpopulation mit einer Folgetherapie nach Ibrutinib-Behandlung übertragen werden können. Vielmehr ist wie bereits oben beschrieben davon auszugehen, dass es Unterschiede in den Baseline-Charakteristika für prognostische Faktoren zwischen Personen mit und ohne Folgetherapie nach BTK-Inhibitor-Behandlung gibt. Die Extrapolation dieser Baseline-Charakteristika auf Studien, in denen keine Messung der Charakteristika von Interesse erfolgte, ist daher umso zweifelhafter. Insgesamt erscheint es nicht möglich auf Basis der durchgeführten Adjustierungen eine Strukturgleichheit zwischen der Studie ZUMA-2 und den externen Kontrollstudien zu erreichen. Bekannte und nicht berücksichtigte sowie unbekannt und nicht erhobene prognostische Faktoren und Effektmodifikatoren können die Ergebnisse verzerren. Hinzu kommen die bereits zuvor beschriebenen Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien, für die keine Adjustierung möglich ist. Ein valider, kausaler Effekt für den Vergleich von KTE-X19 mit der Standardbehandlung kann auf Basis der vorgelegten Analyse nicht geschätzt werden. Die beobachteten Effektstärken (z. B. Hazard Ratio: 0,20 (95%-KI: [0,11; 0,39]) für Gesamtüberleben im naiven, unadjustierten Vergleich für alle Studien, die Gesamtüberleben wie in der Studie ZUMA-2 ab Beginn der Folgetherapie messen [8,18,19]), haben zudem nicht die Größenordnung bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist, d. h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede allein durch Verzerrung zustande gekommen sind. Deshalb wird der Vergleich insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zur Nutzenbewertung für Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen wurden folgende Studien und Daten herangezogen

- Herstellerdossier zu Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen [10]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht (inkl. Studienprotokoll [15] und statistischem Analyseplan (SAP)) der primären Analyse [14] und der Update-Analyse [16] der Studie ZUMA-2 (NCT02601313)
- Technical Report zum indirekten Vergleich [22]
- Publikationen zu externen Kontrollstudien [5,6,8,13,18,19,23,26]

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen basieren auf der Zulassungsstudie ZUMA-2 (NCT02601313). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie ZUMA-2

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit r/r MCL.</p> <p>Die Studienteilnehmenden wurden in zwei Kohorten unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kohorte 1: Patientinnen und Patienten sollen mit 2×10^6 Zellen pro kg Körpergewicht behandelt werden, davon 60–80 Personen mit KTE-X19 und 10 Personen mit Axicabtagene ciloleucel. • Kohorte 2: Bis zu 40 Patientinnen und Patienten sollen mit $0,5 \times 10^6$ Zellen pro kg Körpergewicht mit KTE-X19 behandelt werden. <p>Die Studie beinhaltet folgende Studienabschnitte (siehe Abbildung 1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Screening</u>: Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung begann die Screeningphase. • <u>Einschluss und Leukapherese</u>: Der Einschluss in die Studie erfolgte bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien und Durchführung der Leukapherese. Bei der Leukapherese werden dem Probanden bzw. der Probandin weiße Blutzellen entnommen. Diese werden zur Herstellung des Prüfprodukts in eine vom pU benannte Herstellungsstätte geschickt. • <u>Brückenchemotherapie</u>: Eine Brückenchemotherapie war im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals und nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor möglich, insbesondere für Personen mit hoher Krankheitslast zu Baseline (z. B. $> 25\%$ Knochenmarkbeteiligung und/oder ≥ 1.000 Leukämiezellen der Mantelphase in der peripheren Zirkulation). Die Brückenchemotherapie konnte nach der Leukapherese beginnen und sollte 5 Tage vor der Initiation der konditionierenden Chemotherapie beendet werden. Nach der Brückenchemotherapie und vor der Konditionierung musste erneut ein PET-CT zur Beurteilung des Erkrankungsstatus erfolgen. • <u>Chemotherapie zur Konditionierung</u>: Die Chemotherapie zur Konditionierung konnte beginnen, sobald das Prüfprodukt verfügbar war. Sie dauerte 3 Tage und erfolgte 3–5 Tage (Tag -5 bis -3) vor der geplanten Infusion mit dem Prüfprodukt. • <u>Verabreichung des Prüfprodukts</u>: Die Verabreichung des Prüfprodukts erfolgte bei stationärer Aufnahme in ein Krankenhaus. Sofern keine anderen Anforderungen durch das Land bzw. die Zulassungsbehörde festgelegt wurden, blieben die Patientinnen und Patienten für mindestens 7 Tage nach Infusion zur Beobachtung im Krankenhaus.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Nachbeobachtung erfolgte für 3 Monate nach Infusion mit dem Prüfprodukt innerhalb der <u>Post-Treatment-Phase</u>. Studienvisiten waren in Woche 2, Woche 4, Monat 2 und Monat 3 vorgesehen. Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder Progress nach einem Ansprechen und keiner Eignung bzw. Einwilligung für eine erneute Behandlung erfolgte unabhängig vom Zeitpunkt die Studienvisite zu Monat 3 und die Teilnehmenden gingen in die Langzeitnachbeobachtungsphase über. • Regelmäßig gingen die Studienteilnehmenden nach 3 Monaten in die <u>Langzeitnachbeobachtungsphase</u> über. Hier erfolgten Studienvisiten alle 3 Monate bis zu Monat 18, danach alle 6 Monate bis zu 5 Jahre nach der Behandlung und anschließend einmal im Jahr bis zu 15 Jahre nach der Infusion. Die Nachbeobachtung in dieser Studienphase fokussierte auf Erkrankungsstatus und Überleben. • Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit einer <u>erneuten Behandlung</u> mit dem Prüfprodukt, wenn sie zu Monat 3 ein komplettes oder teilweises Ansprechen erreichten und ein Progress der Erkrankung nach mehr 3 Monaten nach der Infusion auftrat (Details siehe Tabelle 3).
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathologisch bestätigtes MCL, mit dokumentierter Cyclin-D1-Überexpression oder mit dokumentierter Translokation t(11;14). • Bis zu 5 vorherige MCL-Therapien. Diese mussten folgende Therapien umfassen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anthrazyklin oder Bendamustin-haltige Chemotherapie und ○ Anti-CD20 monoklonale Antikörper und ○ Ibrutinib oder Acalabrutinib. • Rezidierte oder refraktäre Erkrankung, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Krankheitsprogression nach der letzten Behandlung oder ○ Nichterreichen eines kompletten oder teilweisen Ansprechens auf die letzte Behandlung. • Mindestens eine messbare Läsion. Läsionen, die vorher bestrahlt wurden, werden nur dann als messbar betrachtet, wenn nach Abschluss der Bestrahlung eine Progression dokumentiert wurde. Wenn sich die einzige messbare Läsion in Lymphknoten befindet, sollte mindestens ein Lymphknoten ≥ 2 cm sein. • Die Magnetresonanztomografie des Gehirns ergibt keine Anzeichen eines Lymphoms des zentralen Nervensystems. • Zu dem Zeitpunkt, für den die Leukapherese der Patientin / des Patienten geplant ist, müssen mindestens 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, seit einer vorherigen systemischen Therapie oder BTK-Inhibitor-Therapie (Ibrutinib oder Acalabrutinib) vergangen sein. Davon ausgenommen ist eine systemische inhibitorische oder stimulierende Immun-Checkpoint-Therapie (z. B. Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, OX40-Agonisten, 4-1BB-Agonisten), für die ein Zeitraum von 3 Halbwertszeiten gilt. • Toxizitäten aufgrund vorhergehender Therapien müssen stabil sein und sich auf \leq Grad 1 reduziert haben (ausgenommen sind klinische nicht-signifikante Toxizitäten wie Alopezie). • Alter von mindestens 18 Jahren. • ECOG-Status 0 oder 1. • Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$. • Anzahl Blutplättchen $\geq 75.000/\mu\text{l}$. • Absolute Lymphozytenzahl $\geq 100/\mu\text{l}$. • Adäquate Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin Clearance (nach Cockcroft Gault) ≥ 60 cc/min. ○ Serum-Alanin-Aminotransferase/-Aspartat-Aminotransferase $\leq 2,5 \times$ ULN. ○ Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ mg/dl, außer bei Personen mit Gilbert-Syndrom. ○ Herz-Ejektionsfraktion ≥ 50 %, keine Anzeichen eines Perikardergusses im Echokardiogramm, keine klinisch signifikanten Befunde im Elektrokardiogramm.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kein klinisch signifikanter Pleuraerguss. ○ Baseline-Sauerstoffsättigung > 92 % bei Raumluft. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Andere bösartige Erkrankungen als nicht-melanozytärer Hautkrebs oder Carcinoma in situ (z. B. Gebärmutterhals-, Blasen- oder Brustkrebs) in der Anamnese, sofern nicht seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei. • Autologe SZT innerhalb von 6 Wochen vor der Infusion mit KTE-X19 oder Axicabtagene ciloleucel. • Allogene SZT in der Anamnese. • Vorhergehende gegen CD19 gerichtete Therapie, mit Ausnahme von Personen, die KTE-X19 oder Axicabtagene ciloleucel in dieser Studie erhielten und für eine erneute Behandlung in Frage kommen. • Vorhergehende CAR-T-Zelltherapie oder Therapie mit anderen genetisch veränderten T-Zellen. • Schwere allergische Reaktion vom Soforttyp, die auf Aminoglykoside zurückgeführt wird, in der Anamnese. • Vorliegen einer Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektion, die unkontrolliert ist oder mit intravenösen antimikrobiellen Mitteln behandelt werden muss. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen und unkomplizierte bakterielle Pharyngitis sind zulässig, wenn diese auf eine aktive Behandlung ansprechen und der Medical Monitor vom pU hinzugezogen wurde. • HIV-Infektion oder akute oder chronische aktive Hepatitis-B- oder -C-Infektion in der Anamnese. Bei Personen mit einer Hepatitis-Infektion in der Anamnese muss die Infektionsfreiheit durch serologische und genetische Standardtests bestätigt werden. • Personen mit nachweisbaren malignen Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit oder mit Gehirnmetastasen oder mit einem Lymphom des zentralen Nervensystems, malignen Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit oder Gehirnmetastasen in der Anamnese. • Vorliegen oder Anamnese einer Störung des zentralen Nervensystems, wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnerkrankung, Hirnödem, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom oder einer Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des zentralen Nervensystems. • Myokardinfarkt, Herzangioplastie oder Stent, instabile Angina pectoris, aktive Arrhythmien oder andere klinisch signifikante Herzerkrankung in den letzten 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie. • Personen mit kardial-atrialer oder kardial-ventrikulärer Lymphombeteiligung. • Symptomatische tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in den letzten 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie. • Mögliche Notwendigkeit einer dringenden Therapie aufgrund eines laufenden oder drohenden onkologischen Notfalls (z. B. Tumormasseneffekt, Tumorlyse-Syndrom). • Primäre Immundefizienz. • Lebendimpfung ≤ 6 Wochen vor dem geplanten Start des Konditionierungsschemas. • Nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals ist es unwahrscheinlich, dass die Patientin / der Patient alle gemäß Protokoll erforderlichen Studienvisiten oder -abläufe, einschließlich Follow-up-Visiten, abschließen oder die Studienanforderungen für die Teilnahme erfüllen kann. • Autoimmunerkrankung (z. B. Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus), die zu einer Organverletzung führte o. eine systemische immunsuppressive oder krankheitsmodifizierende Therapie erforderte, innerhalb der letzten 2 Jahre.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Die vorgelegten Studienberichte umfassen ausschließlich die Analyse der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-X19.</p> <p><u>Datenschnitt vom 24.07.2019 (primäre Analyse)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primäre Analyse erfolgte 6 Monate nach der Visite zu Woche 4 von 60 Personen der Kohorte 1. • 97 Personen gescreent. • 91 Personen eingeschlossen, 74 in Kohorte 1 und 17 in Kohorte 2. • 82 Personen erhielten KTE-X19-Infusion, 68 in Kohorte 1 und 14 in Kohorte 2. • Es liegen keine expliziten Angaben dazu vor, wieviel Teilnehmende sich zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch unter Beobachtung befanden. Die Angaben zum Studienverlauf (Tabelle 6) lassen vermuten, dass sich zum Zeitpunkt der primären Analyse noch 52 Teilnehmende unter Beobachtung befunden haben. <p><u>Datenschnitt vom 31.12.2019 (Update-Analyse auf Verlangen der EMA)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beim Datenschnitt vom 31.12.2019 handelt es sich um ein Update der Analyse für Kohorte 1. Es wurden keine weiteren Personen eingeschlossen oder behandelt. • Es liegen keine expliziten Angaben dazu vor, wieviel Teilnehmende sich zum Zeitpunkt der Datenschnitte noch unter Beobachtung befanden. Die Angaben zum Studienverlauf (Tabelle 6) lassen vermuten, dass sich zum Zeitpunkt der Update-Analyse noch 49 Teilnehmende unter Beobachtung befunden haben.
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 33 Zentren in USA, Frankreich, Deutschland und Niederlande (lediglich 6 Personen wurden außerhalb der USA eingeschlossen).</p> <p>Dauer der Studie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zeitraum der Studie: Mai 2016 – laufend • Erste/r Patient/in Screeningvisite: 16.05.2016 • Erste/r Patient/in eingeschlossen: 24.10.2016 • Letzte/r Patient/in eingeschlossen: 16.04.2019 • Infusion erste/r Patient/in: k. A. • Infusion letzte/r Patient/in: k. A. • Nachbeobachtung laufend • Studienende geplant 15 Jahre (oder zum Zeitpunkt einer frühzeitigen Beendigung) nach Infusion letzte/r Patient/in
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Objektive Ansprechrate, definiert als komplettes Ansprechen oder partielles Ansprechen, beurteilt durch ein IRRC gemäß Lugano-Klassifikation.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens • Bestes Objektives Ansprechen • Objektive Ansprechrate, beurteilt durch ärztliches Prüfpersonal • Progressionsfreies Überleben • Gesamtüberleben • Unerwünschte Ereignisse • Auftreten von Anti-CD19-CAR-Antikörpern • Anti-CD19-CAR-T-Zell-Level im Blut • Zytokin-Level im Serum • EQ-5D und EQ-5D-VAS <p>Explorativer Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ und „Dauer des Ansprechens“ bei Personen, die erneut mit KTE-X19 behandelt wurden.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<p>Im Protokoll wurden keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Laut SAP (Version 6.0) können folgende Baseline-Charakteristika für Subgruppenanalysen herangezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ECOG-Status • Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich/weiblich) • Abstammung: europäisch, asiatisch, Ureinwohner Amerikas oder Alaskas, afrikanisch, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln, andere (Zusammenlegung oder Trennung der Gruppen auf Basis der rekrutierten Personen möglich) • Subgruppen bezüglich Rezidiv und Refraktärität (Rezidiv nach autologer SZT, Rezidiv nach MCL-Chemotherapie, refraktär gegenüber letzter MCL-Chemotherapie) • Morphologische Charakteristika (blastoid, pleomorphisch, diffus, Mantelzone, nodulär) • Ki-67-Index (%) • Translokation t(11,14) (Ja/Nein) • Cyclin-D1-Überexpression (Ja/Nein) • Krankheitsstadium (I, II, III, IV) und -ausmaß (B-Symptome, S [Beteiligung der Milz], E [extranodal], X [bulky], Beteiligung des Knochenmarks) • s-MIPI • Anzahl Vortherapien • Vorangegangener BTK-Inhibitor (Ibrutinib/Acalabrutinib) • Vortherapieregime (Anti-CD20 (Ja/Nein), Anthrazyklin (Ja/Nein), Bendamustin (Ja/Nein), Ibrutinib (Ja/Nein), Acalabrutinib (Ja/Nein), Lenalidomide (Ja/Nein), Bortezomib (Ja/Nein), Temsirolimus (Ja/Nein), SZT (Ja/Nein), Platin (Ja/Nein)) • Tumorbelastung gemessen anhand der SPD ausgewählter Knoten oder Läsionen <p>Weiterhin können folgende Post-Baseline-Variablen für Subgruppenanalysen herangezogen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung von Tocilizumab nach CAR-T-Zell-Infusion (Ja/Nein) • Anwendung von Steroiden nach CAR-T-Zell-Infusion (Ja/Nein) • Anwendung von Steroiden oder Tocilizumab nach CAR-T-Zell-Infusion (Ja/Nein) • Anwendung von Steroiden und Tocilizumab nach CAR-T-Zell-Infusion (Ja/Nein)

Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D(-VAS): (Visuelle Analogskala des) EuroQol-5-Dimensions; IRRC: Unabhängiges Radiologisches Review-Komitee; k. A.: keine Angabe; Ki-67: Kiel-Antigen Nr. 67; MCL: Mantelzell-Lymphom; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r/r: rezidiert oder refraktär; SAP: Statistischer Analyseplan; s-MIPI: vereinfachter MCL Internationaler Prognostischer Index; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser; SZT: Stammzelltransplantation; ULN: Upper Limit of Normal.

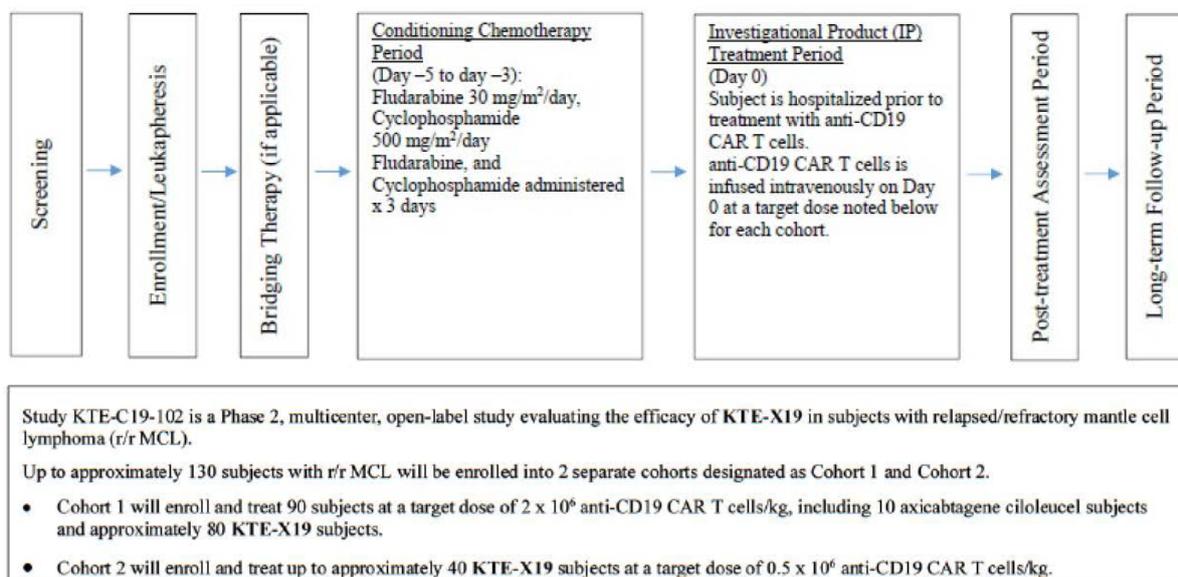


Abbildung 1: Schematischer Ablauf der Studie ZUMA-2 (entnommen aus EPAR [7] und Studienprotokoll [15])

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention KTE-X19

Intervention
<p>Einmalige Infusion von 2×10^8 KTE-X19-Zellen/kg (minimale Dosis 1×10^6 KTE-X19-Zellen/kg, maximale Dosis für Personen mit einem Gewicht über 100 kg: 2×10^8 KTE-X19-Zellen) in Kohorte 1.</p> <p>Einmalige Infusion von $0,5 \times 10^6$ KTE-X19-Zellen/kg (maximale Dosis für Personen mit einem Gewicht über 100 kg: $0,5 \times 10^8$ KTE-X19-Zellen) in Kohorte 2.</p> <p><u>Vorthherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukapherese • Chemotherapie zur Lymphozytendepletion / Konditionierende Chemotherapie (5. bis 3. Tag vor Infusion mit KTE-X19; Beginn bei Verfügbarkeit von KTE-X19-Infusion): <ul style="list-style-type: none"> ○ Fludarabin (30 mg/m²/Tag) und Cyclophosphamid (500 mg/m²/Tag) für 3 Tage + Mesna gemäß institutionellen Leitlinien • Prämedikation (1 h vor Infusion mit KTE-X19-Zellen): <ul style="list-style-type: none"> ○ Paracetamol 650 mg po (500–1000 mg in EU) ○ Diphenhydramin 12,5–25 mg i. v. oder 25 mg po <p>Eine einmalige <u>Wiederholung der Behandlung</u> war unter folgenden Voraussetzungen möglich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Komplettes und teilweises Ansprechen zur Visite zu Monat 3. • Krankheitsprogress später als 3 Monate nach erster Infusion mit KTE-X19. • Bestätigung der CD19-Expression nach Krankheitsprogression und vor der Behandlung. • Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien außer bezüglich vorhergehender Behandlung mit KTE-X19. • Es wurde keine Folgetherapie zur Behandlung des Lymphoms verabreicht. • Kein Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms Grad 4 nach Lee 2014 (außer Grad 4 hämatologische Laborereignisse wie Panzytopenie, Anämie, Neutropenie, neutropenisches Fieber, Leukopenie und Thrombozytopenie) oder Grad 4 neurologische Toxizität. • Toxizität der konditionierenden Chemotherapie mit Ausnahme der Alopezie haben sich auf Grad 1 oder weniger zurückgebildet oder sind auf dem Baseline-Niveau. • Personen haben keine bekannten neutralisierenden Antikörper.

Intervention
<p>Brückenchemotherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Im Ermessen des ärztlichen Prüfpersonals und nach Diskussion mit dem medizinischen Monitor möglich, insbesondere für Personen mit hoher Krankheitslast zu Baseline (z. B. > 25 % Knochenmarkbeteiligung und/oder ≥ 1.000 Leukämiezellen der Mantelphase in der peripheren Zirkulation). • Die Brückenchemotherapie konnte nach der Leukapherese beginnen und musste 5 Tage vor der Initiation der konditionierenden Chemotherapie beendet werden. • Erlaubte Therapiemöglichkeiten <ul style="list-style-type: none"> ○ Dexamethason 20–40 mg po oder i. v. täglich für 1–4 Tage. ○ Ibrutinib 560 mg po täglich oder letzte vorangegangene Dosis im Fall einer Dosisanpassung. ○ Acalabrutinib 100 mg po alle 12 Stunden oder letzte vorangegangene Dosis im Fall einer Dosisanpassung. • Auswahl des Kortikosteroids und Dosis kann an Alter, Komorbiditäten oder institutionelle Leitlinien angepasst werden.
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroide mit einer Dosis > 5mg/Tag Prednison (oder äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids) und andere immunsuppressive Arzneimittel sollten 7 Tage vor Leukapherese und 5 Tage vor KTE-X19-Infusion vermieden werden (außer im Rahmen einer Brückenchemotherapie). • Kortikosteroide und andere immunsuppressive Arzneimittel sollten für 3 Monate nach der Infusion mit KTE-X19 vermieden werden, außer zum Management von CAR-T-Zell-induzierten Toxizitäten. • Andere Medikamente, die die Wirkung des Prüfprodukts beeinträchtigen, z. B. nicht-steroidale anti-inflammatorische Arzneimittel, sollten ebenfalls für 3 Monate nach der Infusion vermieden werden. • Behandlung des Lymphoms mit Chemotherapie, Immunotherapie, zielgerichteter Therapie, Bestrahlung und hochdosierten Kortikosteroiden (andere als im Protokoll erlaubte) sowie anderen Prüfmedikamenten war verboten, außer zur Behandlung eines Progresses nach der KTE-X19-Therapie. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <p>Medikation und Behandlung, die notwendig für eine adäquate supportive Behandlung ist, einschließlich Wachstumsfaktoren (z. B. G-CSF) und Routine antiemetischen Prophylaxe.</p>

Abkürzung: CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierende Faktor; Mesna: 2-Mercaptoethansulfonat-Natrium; po: peroral.

Laut Fachinformation ist eine Dosierung von 2×10^6 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht (Spanne: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg) oder maximal 2×10^8 CAR-positive, lebensfähige T-Zellen für Personen mit einem Gewicht von 100 kg vorgesehen. Die Dosierung der Kohorte 2 (Tabelle 3) ist niedriger als in der Fachinformation angegeben. Sie wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Auch die erneute Behandlung mit dem Prüfprodukt ist in der Fachinformation nicht vorgesehen, weshalb Ergebnisse zur erneuten Behandlung in der Nutzenbewertung nicht dargestellt werden.

Das Studienprotokoll wurde sechs Mal geändert. Die erste und zweite Änderung erfolgten am 27.10.2015 bzw. 21.04.2016 und damit vor der ersten Screeningvisite der ersten Patientin / des ersten Patienten (16.05.2016). Das dritte Amendment (23.08.2016) erfolgte vor Einschluss der ersten Patientin / des ersten Patienten (24.10.2016). Alle weiteren Änderungen erfolgten während der Studienphase. Es liegen keine Angaben vor, wie viele Personen unter welcher Protokollversion eingeschlossen und behandelt wurden. Es erfolgten Änderungen der Kriterien für den primären Endpunkt und der Analysepopulation des primären Endpunkts. Mit Amendment 4 sollte die primäre Analyse in der neu hinzugefügten Kohorte 2 mit niedrigerer Dosierung der CAR-T-Zellen ($0,5 \times 10^6$ KTE-X19-Zellen/kg) erfolgen. Dies wurde in Amendment 5 wieder auf Kohorte 1 (Dosierung 2×10^6 KTE-X19-Zellen/kg) zurückgeändert. Außerdem erfolgte eine Änderung der Kriterien für das Ansprechen für den primären Endpunkt. Ursprünglich sollte das Ansprechen auf Basis der

Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien erfolgen. Ab Amendment 4 wurde diese Auswertung zum sekundären Endpunkt und die Auswertung für den primären Endpunkt sollte auf Basis einer zentralen Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee (IRRC) auf Basis der Lugano-Klassifikation erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass alle Personen, für die das Ansprechen zum Zeitpunkt des Amendments bereits bewertet worden war, noch einmal gemäß Lugano-Kriterien durch das IRRC bewertet wurden. Alle wesentlichen Änderungen sind im Folgenden zusammengefasst:

Amendment 3 (23. August 2016):

- Brückenchemotherapie wird erlaubt.
- EQ-5D-Fragebogen wurde hinzugefügt.
- Leitfaden für Management von Toxizitäten ergänzt.
- Rückenmarksbiospie wird als Screeninguntersuchung hinzugefügt für die Personen, die keine Biopsie zuvor hatten.

Amendment 4 (13. November 2017):

- Hinzufügen der Kohorte 2 mit Dosierung von $0,5 \times 10^6$ Zellen/kg (pivotale Kohorte).
- Alle zuvor eingeschlossenen Personen wurden als Kohorte 1 bezeichnet (nicht-pivotale Kohorte).
- Acalabrutinib als mögliche erlaubte Vortherapie und Brückenchemotherapie aufgenommen.
- Lugano-Klassifikation für das Ansprechen in Kohorte 2.
- Änderungen des primären Endpunkts: „Objektive Ansprechrate“ soll auf Basis der Lugano-Klassifikation durch IRRC in Kohorte 2 beurteilt werden.
- Bisheriger primärer Endpunkt („Objektive Ansprechrate auf Basis des ärztlichen Prüfpersonals gemäß IWG-Responsekriterien in Kohorte 1“) wird sekundärer Endpunkt.

Amendment 5 (22. Juni 2018):

- Erhöhung der Stichprobe in Kohorte 1.
- Klarstellung, dass die primäre Analyse nach 60 eingeschlossenen, behandelten und 6 Monate nachbeobachteten Personen in Kohorte 1 durchgeführt wird.
- Spezifikation der Hypothese für die primäre Analyse für Kohorte 1.
- Keine Hypothesentestung für Kohorte 2 und Behandlung mit Axicabtagene ciloleucel.
- Bestimmung von 2 Wirksamkeitsinterimsanalysen.
- Hinzufügen einer weiteren Interimsanalyse.
- Änderung der Einschlusskriterien, sodass Vortherapie mit BTK-Inhibitor durchgeführt werden musste.
- Update des Zeitplans und der Anforderung an die Knochenmarkbiopsie (Knochenmarkbestimmung erforderlich zur Bestimmung des „Kompletten Ansprechens“, falls Knochenmarkbiopsie zu Baseline eine Beteiligung zeigt oder die Untersuchung nicht durchgeführt wurde).

Amendment 6 (29. Oktober 2018):

- Erlaubt landesspezifische Anpassung der Anforderung an die Dauer der Hospitalisierung nach Verabreichung der Infusion und Monitoring.
- Bestimmung, dass Prüfprodukt vor der konditionierenden Chemotherapie vorhanden sein muss.
- Klarstellung, dass für die Bestätigung eines „Kompletten Ansprechens“ eine Knochenmarkbiopsie notwendig war.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen zur Visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D-VAS) und Mini-Mental State Examination (MMSE) durchgeführt. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Objektive Ansprechrate	Morbidität	Ja	Nein
Bestes Objektives Ansprechen		Ja	Ergänzend
Dauer des Ansprechens		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
EQ-5D-VAS		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja
Mini-Mental State Examination	Sicherheit	Nein	Nein

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben war als sekundärer Endpunkt definiert. Es umfasst die Überlebenszeit von Verabreichung der Studienmedikation bis zum Tod jedweder Ursache für Analysen innerhalb der modifizierten ITT (mITT)-Population und im Inferential Analysis Set (IAS). Innerhalb des FAS (alle eingeschlossenen Personen) wird die Überlebenszeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod definiert. Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem was früher eintritt. Bei Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme konnten Informationen aus öffentlichen Sterberegistern herangezogen werden

- Erhebungszeitpunkte:
Zu allen Studienvisiten; bei Rücknahme der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme konnten Informationen aus öffentlichen Sterberegistern herangezogen werden.
- Auswertung:
Auf Basis des IAS und des FAS für die Datenschnitte vom 24.07.2019 und 31.12.2019.

Bewertung

Die Operationalisierung und Erhebung des Gesamtüberlebens ist für Personen, welche die KTE-X19-Infusion erhielten, nachvollziehbar. Es ist unklar, inwieweit Personen, die ohne Infusion aus der Studie ausschieden, bezüglich ihres Überlebensstatus nachbeobachtet wurden.

Für die Nutzenbewertung von KTE-X19 wird die Auswertung bezogen auf das FAS als relevant angesehen, da es alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit KTE-X19 vorgesehen war.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist dementsprechend patientenrelevant.

Validität

Für eine valide Erhebung des Überlebensstatus ist die gleiche Erhebungsmethodik bei Personen, die ohne Infusion aus der Studie ausscheiden, notwendig, wie bei Personen, die eine Infusion mit dem Prüfprodukt erhalten. Durch Nutzung von Daten aus Sterberegistern für Personen, die aus der Studie ausscheiden, kann dies erreicht werden. Allerdings wird nicht explizit beschrieben, dass dieses Vorgehen immer angewendet wird. Es kann daher nicht abschließend beurteilt werden, inwieweit Einschränkungen der Validität auftreten.

2.3.2 Morbidität

Bestes Objektives Ansprechen

Die Teilkomponente „Komplettes Ansprechen“ des Endpunkts „Bestes Objektives Ansprechen“ wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend dargestellt. Alle übrigen Komponenten des Endpunkts „Bestes Objektives Ansprechen“ werden aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Bewertung des „Besten Objektiven Ansprechens“ wurde für jede Person basierend auf der Beurteilung des Ansprechens – „Komplettes Ansprechen“, „Teilweises Ansprechen“, „Stabile Erkrankung“, „Progressive Erkrankung“, „Nicht auswertbar“, „Nicht erhoben“ – vorgenommen. Die Analysen erfolgten zu jedem Zeitpunkt sowohl gemäß Beurteilung durch ein IRRC, basierend auf der Lugano-Klassifikation, als auch gemäß Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal, basierend auf den IWG-Responsekriterien. Ursprünglich war nur die Bewertung des Ansprechens auf Basis der IWG-Responsekriterien durch das ärztliche Prüfpersonal geplant. Ab Amendment 4 wurde diese Auswertung zum sekundären Endpunkt und die Auswertung für den primären Endpunkt sollte auf Basis einer zentralen Beurteilung durch ein IRRC auf Basis der Lugano-Klassifikation erfolgen. Es wird davon ausgegangen, dass alle Personen, für die das Ansprechen zum Zeitpunkt des Amendments bereits bewertet worden war, noch einmal gemäß Lugano-Kriterien durch das IRRC bewertet wurden.

Zur Erhebung des Ansprechens wurden PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie) durchgeführt. Zur Bestätigung eines kompletten Ansprechens war eine Knochenmarkbiopsie notwendig.

Für die Lugano-Klassifikation [2] wird eine 5-Punkte-Skala für die Anreicherung im PET-CT herangezogen. Diese ist wie folgt definiert:

- 1 Punkt – keine Anreicherung im Vergleich zum Hintergrund
- 2 Punkte – Anreicherung \leq Mediastinum
- 3 Punkte – Anreicherung $>$ Mediastinum aber \leq Leber
- 4 Punkte – Anreicherung moderat höher als in der Leber
- 5 Punkte – Anreicherung deutlich höher als in der Leber und/oder neue Läsionen

Für die Lugano-Kriterien zum Ansprechen werden im Studienprotokoll folgende Kriterien aufgeführt:

„Komplettes Ansprechen“ basierend auf einem PET-CT erfordert alle der folgenden Kriterien:

- Punktwert von 1, 2 oder 3 auf einer 5-Punkte-Skala mit oder ohne Resttumor: Bei Waldeyer-Ring oder extranodalen Stellen mit hoher physiologischer Anreicherung oder bei Aktivierung in Milz oder Knochenmark kann die Anreicherung größer sein als im normalen Mediastinum und/oder der Leber. Unter diesen Umständen kann auf ein komplettes metabolisches Ansprechen geschlossen werden, wenn die Anreicherung an den Stellen des anfänglichen Befalls nicht größer ist als das umgebende Normalgewebe, selbst wenn das Gewebe eine hohe physiologische Anreicherung aufweist.
- Es sollten keine neuen Lokalisationen der Erkrankung festgestellt werden.

„Teilweises Ansprechen“ basierend auf einem PET-CT erfordert alle der folgenden Kriterien:

- Punktwert von 4 oder 5 mit reduzierter Anreicherung gegenüber Baseline (Screening) und Resttumore jeglicher Größe.
- Es sollten keine neuen Lokalisationen der Erkrankung festgestellt werden.

„Stabile Erkrankung“ basierend auf einem PET-CT erfordert alle der folgenden Kriterien:

- Punktwert von 4 oder 5 mit keiner signifikanten Änderung der Anreicherung mit Fluordesoxyglucose (FDG) gegenüber Baseline (Screening).
- Es sollten keine neuen Lokalisationen der Erkrankung festgestellt werden.

„Progressive Erkrankung“ basierend auf einem PET-CT erfordert mindestens eins der folgenden Kriterien:

- Punktwert von 4 oder 5 mit erhöhter Intensität der Anreicherung gegenüber Baseline (Screening).
- Neue FDG-avide Lokalisationen, die auf ein Lymphom hinweisen oder eher mit einem Lymphom als mit einer anderen Ätiologie (z. B. Infektion, Entzündung) vereinbar sind. Bei unklarer Ätiologie kann eine Biopsie oder ein Intervall-Scan in Betracht gezogen werden.
- Neue oder rezidierte FDG-avide Lokalisationen im Knochenmark.

Daneben wurde als sekundärer Endpunkt das Ansprechen durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien [3] bewertet. Für die IWG-Responsekriterien zum Ansprechen werden im Studienprotokoll folgende Kriterien definiert:

„Komplettes Ansprechen“ erfordert alle der folgenden Kriterien:

- Vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Erkrankung und krankheitsbedingter Symptome, die vor der Therapie vorhanden waren.

- Typisches FDG-avides Lymphom (großzellige, Mantelzell- und folliculäre Lymphome sind alle typischerweise FDG-avid): Bei Personen, bei denen vor der Behandlung kein PET-Scan durchgeführt wurde oder wenn der PET-Scan vor der Therapie positiv war, ist eine Restmasse beliebiger Größe nach der Behandlung zulässig, solange sie PET-negativ ist.
- Variabel FDG-avide Lymphome / FDG-Avidität unbekannt: Bei Probanden ohne PET-Scan vor der Behandlung oder wenn ein PET-Scan vor der Behandlung negativ war, müssen sich alle Lymphknoten und Knotenmassen auf normale Größe zurückgebildet haben ($\leq 1,5$ cm im größten Durchmesser, wenn $> 1,5$ cm vor der Therapie). Zuvor beteiligte Knoten, die vor der Behandlung in ihrer langen Achse 1,1–1,5 cm und in ihrer kurzen Achse mehr als 1 cm groß waren, müssen sich nach der Behandlung in ihrer kurzen Achse auf $\leq 1,0$ cm zurückgebildet haben.
- Wenn Milz und/oder Leber vor der Therapie aufgrund der körperlichen oder der CT-Untersuchung als vergrößert angesehen wurden, müssen sie bei der CT-Untersuchung eine normale Größe aufweisen und dürfen bei der körperlichen Untersuchung nicht tastbar sein, und es dürfen keine Knoten mehr vorhanden sein, die für ein Lymphom gehalten werden könnten.
- Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie wird nur durchgeführt, wenn die Patientin / der Patient vor der Therapie eine Knochenmarkbeteiligung mit Lymphom hatte oder wenn neue Auffälligkeiten im peripheren Blutbild oder im Blutausschlag den klinischen Verdacht auf eine Knochenmarkbeteiligung mit Lymphom nach der Behandlung begründen. Das Knochenmarkaspirat und die Biopsie dürfen morphologisch keine Anzeichen einer Erkrankung zeigen oder, falls morphologisch unbestimmt, müssen sie immunohistochemisch negativ sein. Die Biopsie-Probe muss mindestens 20 mm lang sein.

„Teilweises Ansprechen“ erfordert alle der folgenden Kriterien:

- ≥ 50 % Abnahme der Summe der Durchmesser von bis zu 6 der größten dominanten Knoten oder Knotenmassen. Dominante Knoten oder Knotenmassen sollten in mindestens 2 senkrechten Dimensionen eindeutig messbar sein, wenn möglich aus verschiedenen Körperregionen stammen und wenn möglich mediastinale und retroperitoneale Knoten einschließen.
- Keine Größenzunahme von Knoten, Leber oder Milz und keine neuen Lokalisationen der Erkrankung.
- Wenn mehrere Milz- und Leberknoten vorhanden sind, müssen sie sich in der Summe der Durchmesser um ≥ 50 % zurückbilden. Bei Einzelknoten muss der größte transversale Durchmesser um > 50 % abnehmen.
- Knochenmark ist für die Bestimmung eines teilweisen Ansprechens irrelevant. Wenn eine Person eine anhaltende Knochenmarkbeteiligung hat und ansonsten die Kriterien für ein komplettes Ansprechen erfüllt, wird sie als teilweise ansprechend betrachtet.
- Typischerweise FDG-avides Lymphom: Bei Personen ohne PET-Scan vor der Behandlung oder wenn der PET-Scan vor der Therapie positiv war, sollte der PET-Scan nach der Behandlung an mindestens einer zuvor beteiligten Stelle positiv sein. Hinweis: Bei Personen mit folliculärem oder Mantelzell-Lymphom ist ein PET-Scan nur bei jenen Personen mit 1 oder maximal 2 Restmassen indiziert, die sich im CT-Scan um 50 % zurückgebildet haben.

„Stabile Erkrankung“ erforderte:

- Weder ausreichende Schrumpfung, um für ein teilweises Ansprechen zu qualifizieren, noch ausreichende Zunahme, um für eine progrediente Erkrankung zu qualifizieren. Die PET sollte bei typischen FDG-aviden Lymphomen positiv sein.

„Progressive Erkrankung“ war definiert durch mindestens eines der folgenden Kriterien:

- ≥ 50 % Zunahme des Nadir in der Summe der Produkte von mindestens 2 Lymphknoten; oder, wenn ein einzelner Knoten betroffen ist, mindestens eine 50%ige Zunahme des Produkts der Durchmesser dieses einen Knotens.
- Auftreten einer neuen Läsion $> 1,5$ cm in jeder Achse, auch wenn andere Läsionen abnehmen.
- ≥ 50 % Größenzunahme der Milz- oder Leberknoten.
- Mindestens 50%ige Zunahme des längsten Durchmessers eines einzelnen, zuvor identifizierten Knotens von mehr als 1 cm in seiner kurzen Achse.
- Läsionen sollten bei typischen FDG-aviden Lymphomen PET-positiv sein, es sei denn, die Läsion ist zu klein, um mit PET erkannt zu werden ($< 1,5$ cm in der langen Achse mit CT).

- Erhebungszeitpunkte:
 - PET-CT: Zum Zeitpunkt des Screenings (für Personen die eine Brückenchemotherapie erhielten), 5 Tage vor der konditionierenden Chemotherapie, zu Woche 4, Monat 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24. Wenn bis Monat 24 kein Progress auftrat erfolgt die Erhebung der PET-CT nach „Standard of Care“.
 - Knochenmarkbiopsie: Zum Zeitpunkt des Screenings, sofern diese nicht schon zuvor innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening durchgeführt worden war. Personen mit einer positiven Probe oder bei denen keine Ergebnisse zum Screening vorlagen, mussten sich zur Bestätigung eines kompletten Ansprechens einer weiteren Biopsie zum Zeitpunkt des kompletten radiologischen Ansprechens unterziehen. Personen mit negativer Knochenmarkbiopsie zu Baseline und Personen mit teilweisem Ansprechen, stabiler Erkrankung oder Krankheitsprogress benötigten keine weitere Knochenmarkbiopsie im Studienverlauf.

- Auswertung:

Auf Basis des IAS und des FAS für den Datenschnitt vom 24.07.2019. Für den Datenschnitt vom 31.12.2019 werden ebenfalls Analysen des IAS und des FAS beschränkt auf die Bewertung durch das IRRC durchgeführt.

Bewertung

Die Operationalisierung bezüglich der Lugano-Kriterien ist nachvollziehbar.

Für die Bewertung nach den IWG-Responsekriterien durch das ärztliche Prüfpersonal ist die Abwesenheit klinischer Symptome die Voraussetzung für ein komplettes Ansprechen. Jedoch ist unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome erhoben wurden und, falls diese erhoben wurden, wie sie in die Bewertung des kompletten Ansprechens einfließen. Aus den Unterlagen des Studienberichts geht lediglich hervor, dass im Rahmen der Erfassung des Ansprechens auf die Therapie eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde. Es bleibt unklar, welche Inhalte die körperliche Untersuchung hatte (wurden z. B. systematisch bestimmte Symptome erfragt?). Unklar bleibt zudem, wie die körperliche Untersuchung über die Studienzentren hinweg standardisiert wurde.

Für die Nutzenbewertung wird die Auswertung bezogen auf das FAS als relevant angesehen, da es alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit KTE-X19 vorgesehen war.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der

Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

Die Teilkomponente „Komplettes Ansprechen“ ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor. Ein komplettes Ansprechen verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die Operationalisierung gemäß Lugano-Kriterien basiert auf bildgebenden Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Komplettes Ansprechen kann als Abwesenheit klinisch pathologischer Krankheitsparameter bei Personen mit r/r MCL gewertet werden. Jedoch besagt die verwendete Lugano-Klassifikation, dass die Anwesenheit von Krankheitssymptomen in Abwesenheit einer messbaren Erkrankung gemäß der definierten Kriterien die Einordnung als „Komplettes Ansprechen“ nicht ausschließt. Die Bewertung erfolgte durch ein zentrales IRRC, sodass das Vorhandensein von Symptomen und klinischen Zeichen der Erkrankung nicht berücksichtigt wird. Gemäß IWG-Kriterien muss für ein komplettes Ansprechen vollständiges Verschwinden aller nachweisbaren klinischen Anzeichen der Erkrankung und krankheitsbedingter Symptome, die vor der Therapie vorhanden waren, erreicht werden. Die Beurteilung des Ansprechens auf Basis der IWG-Kriterien erfolgte durch das ärztliche Prüfpersonal. Es konnte den Unterlagen des pU jedoch nicht entnommen werden, wie und ob eine mögliche standardisierte Erhebung der Krankheitssymptome im Rahmen der Bewertung des Ansprechens auf die Therapie vorgenommen wurde und ob alle Patientinnen und Patienten zu Baseline Symptome aufwiesen. Es bleibt somit unklar, wie die für die Patientin / den Patienten spürbare Symptomatik abgebildet wurde. Die Patientenrelevanz für das komplette Ansprechen ist aufgrund der unklaren Operationalisierung nicht abschließend beurteilbar.

„Teilweises Ansprechen“, „Stabile Erkrankung“ oder „Progressive Erkrankung“ sind aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. „Bestes Objektives Ansprechen“ stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. In der Gesamtschau wird das durch das IRRC auf Basis der Lugano-Klassifikation bestimmte „Beste Objektive Ansprechen“ als nicht patientenrelevant eingestuft. Die Patientenrelevanz des durch das ärztliche Prüfpersonal auf Basis der IWG-Kriterien bestimmte komplette Ansprechen ist unklar. Da es sich beim Erreichen eines kompletten Ansprechens um einen Endpunkt handelt, der eine Relevanz bezüglich Prognose und Therapieentscheidung hat, erfolgt eine ergänzende Darstellung des Endpunkts basierend auf den IWG-Kriterien.

Validität

Die Erhebung des Krankheitsstatus/Ansprechens erfolgte zum Zeitpunkt des Screenings, nach einer möglichen Brückenchemotherapie sowie 4 Wochen bzw. 3 Monate und weiter alle 3 Monate nach der Infusion mit der Prüfmedikation. Dies erscheint ausreichend für eine valide Erhebung des kompletten Ansprechens.

Insgesamt werden die genannten IWG-Responsekriterien als ausreichend valide eingeschätzt, da die Kriterien entsprechend einem internationalen Standard für diese Erkrankung definiert sind. Die Unklarheit bei der Erfassung von erkrankungsbedingten Symptomen und die fehlende Standardisierung bei der Erfassung von Symptomen kann zu Einschränkungen der Validität führen. Zum Nachweis des kompletten Ansprechens ist in der Regel eine negative Knochenmarkbiopsie notwendig. In der Studie ZUMA-2 wird eine Knochenmarkbiopsie zum Zeitpunkt des Screenings entnommen. Sollte diese zum Zeitpunkt des Screenings negativ sein, wird zum Zeitpunkt der Feststellung eines kompletten Ansprechens auf Basis des PET-CT keine erneute Biopsie entnommen

und das Ansprechen als komplette Remission gewertet. In Abhängigkeit von der Länge des Zeitraums zwischen Screening und Beginn der Behandlung mit der KTE-X19-Infusion bzw. der Diagnose „Komplettes Ansprechen“ könnten die Teilnehmenden jedoch theoretisch eine Knochenmarkbeteiligung entwickelt haben, die dann unentdeckt bliebe, wenn sie asymptomatisch verlaufen würde. Im Fall von Symptomen würde eine erneute Knochenmarkbiopsie vorgenommen werden. Aufgrund der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal können sich individuell Abweichungen der Einschätzung ergeben, die die Validität einschränken können. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass diese Abweichungen im gleichen Ausmaß auftreten wie in der Versorgungspraxis.

Objektive Ansprechrates

Der Endpunkt „Objektive Ansprechrates“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht gegebener Patientenrelevanz nicht dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die objektive Ansprechrates ist der primäre Endpunkt der Studie. Die Gesamtansprechrates ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens eines kompletten oder teilweisen Ansprechens nach der Infusion und vor Beginn einer neuen Behandlung oder dem Datenschnitt. Alle Personen, die kein komplettes oder teilweises Ansprechen erreichen, werden als Non-Responder gewertet.

Ursprünglich sollte das Ansprechen auf Basis der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien [3] erfolgen. Ab Amendment 4 wurde diese Auswertung zum sekundären Endpunkt und die Auswertung für den primären Endpunkt sollte auf Basis einer zentralen Beurteilung durch ein IRRC gemäß Lugano-Klassifikation [2] erfolgen. Die Kriterien sind im Abschnitt zum Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“ beschrieben.

- Erhebungszeitpunkte:
Siehe Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“.
- Auswertung:
Auf Basis des IAS und des FAS für den Datenschnitt vom 24.07.2019. Für den Datenschnitt vom 31.12.2019 werden ebenfalls Analysen des IAS und des FAS beschränkt auf die Bewertung durch das IRRC durchgeführt.

Bewertung

Siehe Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“.

Patientenrelevanz

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

Die Patientenrelevanz des Erreichens eines kompletten oder teilweisen Ansprechens wurde zuvor für den Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“ beschreiben. Die Patientenrelevanz für ein komplettes Ansprechen wird als unklar bewertet, die für ein teilweises Ansprechen als nicht patientenrelevant. Daraus ergibt sich für die objektive Ansprechrates insgesamt keine Patientenrelevanz.

Validität

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

Dauer des Ansprechens

Der Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Dauer des Ansprechens umfasst die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (komplettes oder teilweises Ansprechen) bis zur Progression oder bis zum Tod. Es liegen zusätzlich Analysen auf Basis der Personen mit komplettem Ansprechen vor. Personen, bei denen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der Ereignisse „Progress“ oder „Tod“ auftrat, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung des Krankheitsstatus zensiert. Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen Antikrebstherapie wie beispielsweise einer SZT während sie sich in Remission befinden, werden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung des Krankheitsstatus vor Beginn der neuen Therapie zensiert. Es wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen die Erfassung des Krankheitsstatus auch nach einer SZT berücksichtigt wird. Die Daten aus der erneuten Behandlung mit KTE-X19 werden nicht in die Analyse einbezogen.

„Dauer des Ansprechens“ wurde sowohl auf Basis der IRRC-Bewertung gemäß Lugano-Klassifikation als auch der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß IWG-Responsekriterien durchgeführt. Die Kriterien sind im Abschnitt zum Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“ aufgeführt.

- Erhebungszeitpunkte:
Siehe Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“.
- Auswertung:
Auf Basis der Personen mit komplettem Ansprechen (sowie komplettem Ansprechen und teilweisem Ansprechen) für die Datenschnitte vom 24.07.2019 und 31.12.2019. Die Dauer des Ansprechens für Personen mit komplettem Ansprechen liegt nur für das IAS und für die Auswertung durch das IRRC gemäß Lugano-Klassifikation vor.

Bewertung

Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar beschrieben. Es bestehen wie im Abschnitt zum Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“ ausführlich beschrieben, Unsicherheiten bezüglich der systematischen Erhebung und Berücksichtigung der Symptomatik zum Erreichen eines kompletten Ansprechens. Es ist unklar, wie die Personenzeit von Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurde, die zunächst ein teilweises Ansprechen (z. B. in Woche 4) erreichten und im späteren Verlauf der Studie (z. B. in Monat 3) ein komplettes Ansprechen.

Patientenrelevanz

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

Rezidive stellen bei kurativen Therapiesituationen in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Rezidive und mögliche Kuration setzen eine krankheitsfreie Zeit voraus. Durch die Einbeziehung von Personen mit teilweisem Ansprechen ist für einen Teil der Patientinnen und Patienten keine Krankheitsfreiheit gegeben. „Dauer des Ansprechens“ unter Einbeziehung von Personen mit komplettem und teilweisem Ansprechen bildet damit nicht

das alleinige Risiko für Rezidive, sondern das für Progress und Rezidive ab und ist daher nicht patientenrelevant. Es liegen zusätzlich Analysen auf Basis der Personen mit einem kompletten Ansprechen vor. Für diese kann von Krankheitsfreiheit ausgegangen werden. Allerdings schließt die Analyse der Dauer des Ansprechens bei Personen mit einem kompletten Ansprechen nur Personen des IAS ein und berücksichtigt die ereignisfreie Zeit nach einer SZT nicht.

Hinzu kommt, dass keine Daten vorgelegt werden, die entsprechend des allgemein anerkannten Stands der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapieoption für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium des MCL, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Insgesamt wird im Anwendungsgebiet des MCL nur die allogene SZT als potentiell kurative Therapieoption angesehen. Bei der zu bewertenden Therapie mit KCE-X19 ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten möglich ist. Die Patientenrelevanz der Dauer des kompletten Ansprechens ist damit nicht gegeben.

Validität

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

Progressionsfreies Überleben

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

Operationalisierung

Beschreibung

Das progressionsfreie Überleben (PFS) umfasst die Zeit von Verabreichung der KTE-X19-Infusion bis zu Progression oder Tod der Patientin / des Patienten, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Personen, bei denen bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts keines der Ereignisse Progress oder Tod auftrat, werden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung des Krankheitsstatus zensiert. Patientinnen und Patienten mit Beginn einer neuen Antikrebstherapie wie beispielsweise einer SZT während sie sich in Remission befinden, werden ebenfalls zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung des Krankheitsstatus vor Beginn der neuen Therapie zensiert. Die Daten aus der erneuten Behandlung mit KTE-X19 werden nicht in die Analyse einbezogen.

PFS wurde sowohl auf Basis der IRRC-Bewertung gemäß Lugano-Klassifikation als auch der Bewertung durch das ärztliche Prüfungspersonal gemäß IWG-Responsekriterien durchgeführt. Die Kriterien sind im Abschnitt zum Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“ aufgeführt.

Für die PFS-Analyse im FAS, in dem rekrutierte, aber nicht behandelte Personen eingeschlossen sind, wird die PFS-Zeit berechnet als die Zeit vom Rekrutierungsdatum bis zum Datum des Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

- Erhebungszeitpunkte:
Siehe Endpunkt „Bestes Objektives Ansprechen“.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population, sowie FAS und IAS für die Datenschnitte vom 24.07.2019 und 31.12.2019. Für den Datenschnitt vom 31.12.2019 liegen Ergebnisse nur für die Auswertung durch das IRRC gemäß Lugano-Klassifikation vor.

Bewertung

Es wird davon ausgegangen, dass auch Rezidive als Progression der Erkrankung gewertet wurden, auch wenn dies nicht explizit den Studienunterlagen zu entnehmen ist. An dieser Stelle besteht eine Unschärfe in der Definition des progressionsfreien Überlebens.

Patientenrelevanz

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

Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache, ist ein Teilaspekt, der im Endpunkt „Gesamt-mortalität“ abgebildet ist; Gesamtmortalität wird als patientenrelevant erachtet. Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet. Der Endpunkt „Progressions-freies Überleben“ wird insgesamt nicht als patientenrelevant bewertet.

Validität

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

EQ-5D-VAS

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

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Messung des allgemeinen Gesundheitszustandes wurde die visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions (EQ-5D-VAS) herangezogen. Die Studienteilnehmenden füllten den Fragebogen vor allen anderen Untersuchungen während der Studienvsiste aus.

Die EQ-5D-VAS ist eine Skala von 0 bis 100, auf der Personen ihren Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der Bezugszeitraum der Gesundheitseinschätzung ist der Tag der Befragung.

- Erhebungszeitpunkte:
Zum Zeitpunkt des Screenings sowie nach der Infusion in Woche 4, Monat 3 und Monat 6.
- Auswertung:
Die Auswertung erfolgte auf Basis der mITT-Population mit Daten zum Erhebungszeitpunkt für den Datenschnitt vom 24.07.2019. Es sollen deskriptiv Veränderungen von Baseline berechnet werden. Statistische Modelle und Responderanalysen werden im SAP 6.0 nicht präspezifiziert. Im Studienbericht werden Responderanalysen für eine Verschlechterung um > 10 Punkte berichtet. Mit dem Dossier werden zusätzlich mittlere Veränderungen zu Baseline vorgelegt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird als patientenrelevant erachtet.

Validität

Die VAS des EQ-5D wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustands angesehen.

Mittels verteilungs- und ankerbasierten Methoden wurde in einer Querschnittsstudie von Pickard et al. [21] unter Berücksichtigung von 534 Krebspatientinnen und -patienten die Minimal Important Difference (MID) des EQ-5D untersucht. Für die EQ-5D-VAS wurden je nach gewähltem Anker Spannen von 7–10 bzw. 8–11 Punkten als MID identifiziert. Die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen kann nicht generell akzeptiert werden. Die in der Studie von Pickard et al. verwendeten Anker wurden jedoch bereits in vorhergehenden Studien validiert und die abgeleiteten Werte der MID der EQ-5D-VAS sind konsistent. Die vom pU verwendete MID von 10 Punkten liegt im Bereich einer möglichen MID, wurde jedoch nicht präspezifiziert, weshalb eine ergebnisgesteuerte Auswahl der MID nicht ausgeschlossen werden kann. Die Responderanalysen werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sind aber im Anhang (Tabelle 22) dargestellt.

Die Auswertung zur Veränderung der EQ-5D-VAS wird auf die Population beschränkt, die mit KTE-X19 behandelt wird (mITT-Population), da nur in diesen Personen eine Erhebung nach Baseline erfolgte. Baselinedaten liegen ebenfalls für das FAS vor.

Die Responderanalyse zur Verschlechterung bezieht nur Personen mit Erhebung der EQ-5D-VAS zu Baseline und zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt ein. In Abhängigkeit von der Rücklaufquote kann sich daher eine Verzerrung ergeben. Diese ist insbesondere von Bedeutung, da bei einer Responderanalyse für eine Verschlechterung nicht davon ausgegangen werden kann, dass sich Personen, für die keine Angaben vorliegen, auch nicht verschlechtert haben. Im Gegenteil könnte bei einer deutlichen Verschlechterung des Gesundheitszustands zu vermuten sein, dass es eher zu einer Nonresponse kommt. Dies wird in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt. Die durchgeführte Auswertung kann bei einem hohen Anteil an Nonrespondern daher zu einer Unterschätzung des Anteils an Personen mit einer Verschlechterung führen.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Lebensqualitätsendpunkte erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer/einem Teilnehmenden einer klinischen Studie, unabhängig vom Zusammenhang mit der Studienmedikation. Dies schließt die Verschlechterung eines bereits existierenden medizinischen Zustands ein. Verschlechterung bedeutet, dass die vorbestehende Erkrankung an Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer zugenommen hat oder mit einem schlechteren Krankheitsverlauf verbunden ist. Eingriffe aufgrund von Vorerkrankungen (wie z. B. elektive kosmetische Operationen) oder medizinische Eingriffe, die vor der Studienteilnahme geplant wurden, galten nicht als UE. Krankenhausaufenthalte für Infusionen zur Studienbehandlung oder Vorsichtsmaßnahmen gemäß institutioneller Richtlinien galten nicht als UE.

Der Begriff "Fortschreiten der Erkrankung", festgestellt durch die Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder anderen bildgebenden Methoden, sollte nicht als UE berichtet werden. Verschlechterungen von Anzeichen und Symptomen der untersuchten malignen Erkrankung sollten als UE erfasst werden.

Bei Laborwerten unterlag es der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals festzustellen, ob ein abnormaler Wert bei einer/einem einzelnen Studienteilnehmenden eine klinisch signifikante Veränderung gegenüber den Ausgangswerten der/des Teilnehmenden darstellt. Im Allgemeinen sollten abnormale Laborbefunde ohne klinische Bedeutung (basierend auf der Beurteilung durch das ärztliche Prüfpersonal) nicht als UE erfasst werden. Abnormale Laborbefunde, die zu neuen oder verschlechterten klinischen Folgeerscheinungen führen, eine Therapie oder eine Anpassung der laufenden Therapie erfordern, sollten als UE erfasst werden. Falls zutreffend, sollten die klinischen Folgeerscheinungen (nicht die Laboranomalie) als UE erfasst werden.

Die Einteilung der Schweregrade erfolgte nach der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.03, des National Cancer Institute (NCI). Die Einteilung der Schweregrade für das Zytokin-Freisetzungssyndrom erfolgte auf Basis der Graduierung von Lee et al. [17].

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) wurden UE definiert, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Tödlich;
- lebensbedrohlich;
- resultiert in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit;
- führt zu einer angeborenen Fehlbildung oder einem Geburtsdefekt;
- führt zu Hospitalisierung (z. B. über Nacht) oder verlängert diese;
- andere medizinisch wichtige schwerwiegende Ereignisse.

UE von besonderem Interesse wurden nicht im Protokoll, sondern im SAP definiert. Als UE von besonderem Interesse galten wichtige identifizierte („Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Neurologische Ereignisse“, „Zytopenien“, „Infektionen“, „Hypogammaglobulinämie“) und potentielle Risiken („Immunogenität“, „Sekundäre Malignitäten“, „Replikationskompetente Retroviren“, „Tumorlyse-Syndrom“). Das Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde über ein spezifisches Case Report Form erfasst und einzelne Symptome nach dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

kodiert. Die Graduierung erfolgt über die modifizierte Skala von Lee et al. [17]. In dieser modifizierten Skala wurden neurologische Symptome nicht als Bestandteil des Zytokin-Freisetzungssyndroms sondern separat erfasst und zusammengefasst.

Neurologische Ereignisse sollten über eine Suchstrategie basierend auf bekannten neurologischen Toxizitäten von Anti-CD19-Immunotherapien [25] identifiziert werden. Eine Liste von Suchterms wurde dazu im SAP definiert. Zusätzlich werden Ereignisse der Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ auf den Einschluss in die Definition von neurologische Ereignisse hin untersucht.

Zur Immunogenität zählen der Nachweis von Antikörpern gegen CAR-exprimierende Zellen und andere Begriffe, die auf Autoimmunität hinweisen einschließlich infusionsbedingter Ereignisse und anaphylaktischer Reaktionen bei Personen, die positiv auf Anti-CD19-CAR-Antikörper getestet wurden.

Für alle anderen UE von besonderem Interesse sollten Terms und Standardized MedDRA Queries (SMQ) im Program Safety Analysis Plan festgelegt werden.

- **Erhebungszeitpunkte:**
Eine vollständige Erfassung aller UE/SUE war vom Zeitpunkt des Einschlusses (mit Durchführung der Leukapherese) bis zur Studiervisite 3 Monate nach Verabreichung der CAR-T-Zell-Infusion bzw. Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase geplant. Nach 3 Monaten wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit CAR-T-Zellen oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt. Bei Personen, die ohne KTE-X19-Infusion aus der Studie ausschieden, endete die Erfassung der UE/SUE 30 Tage nach der letzten studien-spezifischen Behandlung (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie). Mit Beginn einer neuen Krebstherapie endet die Erfassung von nicht SUE.
- **Auswertung:**
Die Auswertung der UE erfolgte in Form von Treatment Emergent Adverse Events (TEAE), d. h. für UE, die nach der Infusion aufgetreten sind auf Basis der mITT-/Sicherheitspopulation für die Datenschnitte vom 24.07.2019 und 31.12.2019. Innerhalb des FAS werden alle UE, die innerhalb eines Tages nach der Leukapherese aufgetreten sind, im Studienbericht berichtet. Es liegen weiterhin deskriptive Angaben zu den auf die konditionierende Chemotherapie zurückzuführende UE für die mITT-/Sicherheitspopulation vor.

Bewertung

Die Operationalisierung der TEAE bis Monat 3 bzw. Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase ist nachvollziehbar. Es ist unklar, welche UE in der Langzeitnachbeobachtungsphase erfasst wurden, da weiter zu dokumentierende UE nur beispielhaft aufgelistet werden.

Auf die konditionierende Chemotherapie zurückzuführende UE stellen lediglich einen Teil der während der konditionierenden Chemotherapie aufgetreten UE dar. Die Einschätzung, ob ein UE auf die konditionierende Chemotherapie zurückzuführen ist, unterliegt einer subjektiven Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal. Es kann daher zu individuellen Abweichungen der Beurteilung kommen. Die Operationalisierung der auf die konditionierende Chemotherapie zurückzuführenden UE wird als nicht adäquat angesehen und in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Der Zeitraum von einem Tag, in der UE nach Leukapherese zusammengefasst werden, erscheint sehr kurz. Auch die Brückenchemotherapie kann im Einzelfall Teil des Behandlungskonzepts mit

CAR-T-Zellen sein. UE, die in dieser Phase aufgetreten sind, wurden soweit erkenntlich innerhalb der Studie ZUMA-2 zwar erfasst, werden aber nicht berichtet. Insgesamt liegen keine ausreichenden Informationen zu UE vor, die während der Herstellungszeit der individuellen KTE-X19-Infusion und der Vorbehandlung mit der konditionierenden Chemotherapie auftreten.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird daher als patientenrelevant betrachtet.

Validität

UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Leukapherese und Studienmonat 3 nach Infusion vollumfänglich und valide erhoben, sofern die Patientinnen und Patienten sich in der Post-Treatment-Phase befinden. Bei fehlendem Ansprechen (komplettes Ansprechen und teilweises Ansprechen) oder Progress nach Ansprechen oder nach 3 Monaten gingen die Teilnehmenden in die Langzeitnachbeobachtungsphase über, in der eine selektive Erhebung von UE und SUE erfolgte. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. Sicherheitsendpunkten in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.

In der Studienphase vor der Infusion werden die UE laut Studienprotokoll zwar vollständig erhoben, allerdings werden sie nur eingeschränkt berichtet. UE nach der Leukapherese werden nur für einen Tag berichtet. Für den Zeitraum zwischen Leukapherese und konditionierender Chemotherapie werden keine UE berichtet und für die konditionierende Chemotherapie werden nur UE, die mit der konditionierenden Chemotherapie im Zusammenhang stehen, berichtet.

Mini-Mental Status Examination

Der Endpunkt „Mini-Mental Status Examination“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten der Validität der vom pU eingesetzten Version 2.0 nicht berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Im Rahmen der Sicherheit wurde die mögliche Einschränkung der kognitiven Funktion durch die Mini-Mental State Examination (MMSE), Standardversion 2.0, erhoben. Die MMSE ist ein 5- bis 10-minütiger Test mit 11 Fragen, der verschiedene Bereiche der kognitiven Funktion untersucht: „Orientierung“, „Aufmerksamkeit“, „Sofortiges Erinnern“, „Kurzzeit-Erinnern“, „Sprache“ und „Fähigkeit, einfachen verbalen und schriftlichen Befehlen zu folgen“. Die MMSE ist in 2 Abschnitte unterteilt; der erste Teil erfordert sprachliche Antworten auf die Fragen der Prüfperson, im zweiten Teil der Prüfung wird die Testperson gebeten, verbale und schriftliche Anweisungen zu befolgen, einen Satz spontan zu schreiben und eine geometrische Figur zu kopieren. Es können Werte von 0–30 erreicht werden. Niedrigere Werte repräsentieren Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten.

Der Test soll von einem einzelnen Mitglied des ärztlichen Prüfpersonals durchgeführt werden, das vertraut oder geschult in der Durchführung des MMSE-Tests ist, um die Inter-Rater-Variabilität zu minimieren.

- Erhebungszeitpunkte:
Screening, Verabreichung der KTE-X19-Infusion, jeden zweiten Tag während der Hospitalisierung für die Infusion, Woche 4 und Monat 3. Beim Anhalten von ZNS-Symptomen soll der Test alle 2 Tage bis zum Abklingen der Symptome oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus durchgeführt werden.
- Auswertung:
Innerhalb der mITT-Population für den Datenschnitt vom 24.07.2019. Es werden Mittelwerte und Mediane für die jeweiligen Erhebungszeitpunkte im Vergleich zu Baseline berechnet. Als Baseline gilt der letzte Erhebungszeitpunkt vor der konditionierenden Chemotherapie. Zudem wird der Anteil mit einem niedrigeren oder höheren Wert als zu Baseline berichtet.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Um Erinnerungseffekte auszuschließen existiert die MMSE 2.0 in zwei unterschiedlichen Versionen, einer roten und einer blauen, die inhaltlich äquivalent sein sollen. Dem Studienprotokoll kann nicht entnommen werden, ob beide Versionen eingesetzt wurden. Erinnerungseffekte sind durch die Erhebung alle 2 Tage nicht auszuschließen.

Es ist unklar, inwieweit die MMSE in der Lage ist Aussagen über für die KTE-X19-Zelltherapie typische neurologische Einschränkungen zu erfassen.

Patientenrelevanz

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

Die MMSE ist ein Test zur Einschätzung möglicher kognitiver Einschränkungen im klinischen Alltag und wird als patientenrelevant betrachtet.

Validität

Die Originalversion wurde von Klinikern (ohne Einbeziehung von Patientinnen und Patienten) entwickelt und Untersuchungen zur Validität und Reliabilität wurden anhand von Patientinnen und Patienten mit Demenzsyndromen aufgrund verschiedener Hirnerkrankungen, mit affektiven Störungen, mit Depressionen mit klinisch erkennbarer kognitiven Beeinträchtigungen und mit normalen, älteren Personen durchgeführt. Die Untersuchungen deuten insgesamt auf Known-groups-Validität, konvergente Validität, Test-Retest-Reliabilität und Änderungssensitivität hin [9,24]. Für die Entwicklung der Standardversion der MMSE 2.0 wurden Struktur und Gesamtpunktzahl der Originalversion beibehalten und einige Items mit dem Ziel angepasst, problematische Items zu verbessern, den Schwierigkeitsgrad zu erhöhen und um eine standardisierte Übersetzung in andere Sprachen zu ermöglichen. Aufgrund der Änderung mehrerer Items bei der Entwicklung der MMSE Version 2.0 ist eine erneute Validierung erforderlich. Eine Publikation zur Validierung der Version 2.0 (außerhalb der Indikation Mild Cognitive Impairment und Alzheimer Erkrankung [1]) konnte nicht identifiziert werden, sodass die Validität und Reliabilität der vom pU eingesetzten Version 2.0 als unklar bewertet werden muss. Aus diesem Grund wird die MMSE in der vom pU eingesetzten Version 2.0 nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ZUMA-2

Studienvisite (Woche)											
Endpunkte	Screening	Vorbehandlung (T -5 bis -3)	Tag der KTE-X19-Infusion (T1)	28 T Post-Infusion	3 M Post-Infusion oder Ende der Post-Treatment-Phase	6 M Post-Infusion	9 M Post-Infusion	12 M Post-Infusion	15 M Post-Infusion	18 M Post-Infusion	24 M Post-Infusion
Gesamtüberleben	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x ¹⁾
Komplettes Ansprechen (BOR) ²⁾	x	(x) ³⁾		x	x	x	x	x	x	x	x ⁴⁾
EQ-5D-VAS	x			x	x	x					
Unerwünschte Ereignisse		x	x	x	x	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾

¹⁾ Nach Monat 24 erfolgte die Erhebung des Überlebensstatus halbjährlich bis Monat 60 (5 Jahre) und danach jährlich.

²⁾ Ergänzende Darstellung des Endpunkts; es werden die Erhebungszeitpunkte für das PET-CT dargestellt. Eine Knochenmarkbiopsie sollte zum Zeitpunkt des Screenings durchgeführt werden, sofern diese nicht schon zuvor innerhalb von 4 Wochen vor dem Screening durchgeführt worden war. Personen mit einer positiven Probe oder bei denen keine Ergebnisse zum Screening vorlagen, mussten sich zur Bestätigung eines kompletten Ansprechens einer weiteren Biopsie zum Zeitpunkt des kompletten radiologischen Ansprechens unterziehen. Personen mit negativer Knochenmarkbiopsie zu Baseline und Personen mit teilweisem Ansprechen, stabiler Erkrankung oder Krankheitsprogress benötigten keine weitere Knochenmarkbiopsie im Studienverlauf.

³⁾ Bei Personen, die eine Brückenchemotherapie erhielten, wurde 5 Tage vor der konditionierenden Chemotherapie ein zusätzliches PET-CT zur Untersuchung des Ansprechens durchgeführt.

⁴⁾ Nach Monat 24 erfolgte die Erhebung des Ansprechens gemäß „Standard of Care“.

⁵⁾ Nach Monat 3 wurden lediglich spezifische unerwünschte Ereignisse erfasst. Die Erfassung erfolgte bis Monat 24 oder bis zum Progress, je nachdem was früher eintrat.

Abkürzungen: BOR: Bestes Objektives Ansprechen; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions; M: Monat; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; T: Tag.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

Full Analysis Set (FAS): Alle eingeschlossen Personen; entspricht damit der ITT-Population (n = 74).

Modifizierte Intention-to-Treat (mITT): Alle Personen, die in die Studie eingeschlossen und mit der Prüfmedikation behandelt wurden (n = 68); entspricht der Sicherheitspopulation.

Inferential Analysis Set (IAS): Die ersten 60 mit KTE-X19 behandelten Personen der Kohorte 1 (n = 60); soll für die Analyse des primären Endpunkts und weiterer Wirksamkeitsendpunkte der primären Analyse herangezogen werden.

Statistische Analysen

Bestes Objektives Ansprechen

Konfidenzintervalle (KI) werden nach der Methode von Clopper-Pearson (exakte Methode) und in Sensitivitätsanalysen nach der Wilson's Methode, der Agresti-Coull-Methode und der modifizierten Jeffrey's Methode berechnet. In der Nutzenbewertung werden die KI nach der Methode von Clopper-Pearson dargestellt.

Gesamtüberleben

Kaplan-Meier-Schätzer und 2-seitige 95%-KI werden für das Gesamtüberleben in 3-Monatsintervallen berechnet.

Umgang mit fehlenden Werten

Alle Patientinnen und Patienten, die kein Ansprechen im Sinne eines kompletten oder teilweisen Ansprechens aufwiesen, wurden als Non-Responder gewertet, auch die ohne Untersuchung oder mit nicht-auswertbaren Untersuchungsergebnissen. Partiiell fehlende Todeszeitpunkte wurden nach festgelegten Regeln imputiert oder, wenn sowohl Monat und Tag fehlten, die Überlebenszeit zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert (je nachdem was später eintritt). Die Überlebenszeitanalysen unterliegen entsprechenden Zensierungsregelungen, die unter den jeweiligen Abschnitten adressiert sind.

Subgruppenanalysen

Die Subgruppenanalysen erfolgten lediglich deskriptiv ohne Testung auf Interaktionseffekte. Daher erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen innerhalb der Nutzenbewertung.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns wird von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 wurden insgesamt 74 Personen eingeschlossen (FAS-Population) und 68 Personen mit KTE-X19 behandelt (mITT-/Sicherheitspopulation) (Tabelle 6). Grund für den Abbruch der Studie vor Erhalt der Infusion waren Tod (n = 4), Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) und andere (n = 1). Zwischen dem Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt der Leukapherese und der Verabreichung der KTE-X19-Infusion lagen im Median 27 Tage (min: 19; max: 134). In dieser Zeit erhielten 38 % des FAS eine Brückenchemotherapie. Bis zum Datenschnitt am 31.12.2019 (Update-Analyse auf Verlangen der European Medicines Agency (EMA)) brachen 19 Personen nach der KTE-X19-Infusion die Studie ab, 18 aufgrund von Tod und eine Person wegen der Rücknahme der Einverständniserklärung.

Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wie viele Personen sich zum Zeitpunkt der Datenschnitte in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase befanden. Es liegen ebenfalls keine Angaben zur medianen Dauer der Nachbeobachtung in der Post-Treatment-Phase und der Langzeitnachbeobachtungsphase vor. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug 10,3 Monate zum Datenschnitt der primären Analyse am 24.07.2019 und 14,2 Monate zum Zeitpunkt der Update-Analyse am 31.12.2019. Angaben zur Beobachtungsdauer ab Studieneintritt liegen nicht vor.

Tabelle 6: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19)

Studie ZUMA-2 Allgemeine Angaben zum Studienverlauf	Datenschnitt 24.07.2019	Datenschnitt 31.12.2019
Eingeschlossene Personen (FAS), n (%)	74 (100)	74 (100)
Eingeschlossene Personen mit Brückenchemotherapie, n (%)	28 (38)	28 (38)
Eingeschlossene Personen mit konditionierende Chemotherapie, n (%)	69 (93)	69 (93)
Studienabbruch vor Erhalt der Infusion, n (%)	6 (8)	6 (8)
<i>Grund für Abbruch</i>		
Tod	4 (5)	4 (5)
Rücknahme der Einverständniserklärung	1 (1)	1 (1)
andere	1(1)	1(1)
Personen mit Infusion (mITT-/Sicherheitspopulation), n (%)	68 (92)	68 (92)
Post-Treatment-Phase laufend	k. A.	k. A.
Post-Treatment-Phase abgeschlossen	k. A.	k. A.
Abbruch der Post-Treatment-Phase	k. A.	k. A.
Langzeitnachbeobachtung laufend	k. A.	k. A.
Abbruch der Post-Treatment-Phase	k. A.	k. A.
Abbruch der Studie	16 (22)	19 (26)
Tod	16 (22)	18 (24)
Rücknahme der Einverständniserklärung	0	1 (1)
Personen mit Brückenchemotherapie und KTE-X19-Infusion, n (%)	25 (34)	25 (34)
Inferential Analysis Set, n (%) ¹⁾	60 (81)	60 (81)

Studie ZUMA-2 Allgemeine Angaben zum Studienverlauf	Datenschnitt 24.07.2019	Datenschnitt 31.12.2019
<i>Zeit zwischen Screening und Einschluss</i> Tage (min; max)	16 (5; 274)	
<i>Zeit zwischen Leukapherese/Einschluss und KTE-X19-Infusion</i> Tage (min; max)	n = 68 ²⁾ 27(19; 134)	
<i>Zeit zwischen Beginn der konditionierenden Chemotherapie und KTE-X19-Infusion (in Tagen)</i> Median (min; max)	n = 68 ²⁾ 5 (5; 12)	
<i>Mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion</i> Monate (P25; P75) ³⁾	n = 68 ²⁾ 10,3 (6,5; 25,5)	n = 68 ²⁾ 14,2 (8,9; 29,3)
<i>Mediane Beobachtungsdauer</i> Monate (P25; P75) ⁴⁾	n = 74 k. A.	n = 74 k. A.
<i>Mediane Dauer der Behandlung und der Post-Treatment-Phase</i> Monate (P25; P75)	n = 68 k. A.	n = 68 k. A.
<i>Mediane Dauer der Langzeitnachbeobachtung</i> Monate (min; max)	n = k. A. k. A.	n = k. A. k. A.
Erneute Behandlung mit KTE-X19	2 (3)	k. A.

¹⁾ Die ersten 60 mit KTE-X19 behandelten Personen der Kohorte 1 (n = 60). Sie sollten zum Zeitpunkt der primären Analyse für 6 Monate nach der Visite zu Woche 4 nachbeobachtet worden sein.

²⁾ Sicherheitspopulation.

³⁾ Zeit zwischen KTE-X19-Infusion und Tod oder letztem Zeitpunkt bekanntermaßen am Leben.

⁴⁾ Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tod oder letztem Zeitpunkt bekanntermaßen am Leben.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; FAS: Full Analysis Set; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; P25: 25. Perzentile; P75: 75. Perzentile.

Protokollverletzung

Angaben zu wesentlichen Protokollverletzungen liegen für die mITT-/Sicherheitspopulation und nur für den Datenschnitt vom 24.07.2019 vor (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anzahl an Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen in der mITT-/Sicherheitspopulation der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019)

Studie ZUMA-2 Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen	mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Personen mit wichtigen Protokollverletzungen	28 (41)
<i>Einschlusskriterien nicht erfüllt</i>	
Adäquate Nieren-, Leber-, Lungen-, und Herzfunktion	2 (3)
Adäquate (bis zu 5) Vortherapien	1 (1)
<i>Ausgeschlossene Arzneimittel erhalten</i>	
Andere Prüfmedikation erhalten	1 (1)
<i>Fehlende Daten</i>	
Fehlende Laborwerte an 3 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten zwischen Einschluss und Entlassung aus initialer Hospitalisierung	7 (10)
Bildgebung nicht durchgeführt	3 (4)
Keine archivierte Tumorgewebeprobe eingereicht	2 (3)

Studie ZUMA-2 Personen mit wesentlichen Protokollverletzungen	mITT-/Sicherheits- population N = 68 n (%)
Baseline PET-CT nach Brückenchemotherapie und vor konditionierender Chemotherapie nicht durchgeführt	2 (3)
CRP-Ergebnisse nicht verfügbar vor konditionierender Chemotherapie	2 (3)
Keine ALC, Thrombozyten, ANC- und PBMC-Untersuchung an 2 aufeinanderfolgenden Zeitpunkten nach initialer Hospitalisierung	1 (1)
<i>Außerplanmäßige Untersuchung</i>	
Baseline-PET-CT nicht innerhalb von 35 Tagen vor der konditionierenden Chemotherapie durchgeführt	10 (15)

Abkürzungen: CRP: C-reaktives Protein; ALC: Absolute Lymphozytenzahl; ANC: Absolute Neutrophilenzahl; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; PBMC: mononukleäre Zellen des peripheren Blutes; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie.

Die Baseline-Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 8 dargestellt. Das mediane Alter der Studienpopulation von Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 lag bei 65 Jahren, 42 % der Teilnehmenden war jünger als 65 Jahre alt. Lediglich 12 Personen (16 %) waren weiblich. Die überwiegende Mehrheit war europäischer Abstammung (89 %) und wurde in den USA behandelt (92 %). Ungefähr die Hälfte des FAS (54 %) wies ein klassisches MCL auf, ca. ein Viertel (26 %) ein blastoides MCL und bei 19 % war die Morphologie unbekannt. Gemäß s-MIPI wiesen 39 % des FAS ein niedriges, 41 % ein mittleres und 18 % ein hohes Risiko auf. Ki-67 wurde in 49 Personen (66,2 %) des FAS bestimmt und wies einen Median von 65 % (min: 1; max: 95) auf. 9 Personen (20 %) hatten einen Ki-67-Wert von kleiner 30 %. Die Mehrheit des FAS (86 %) war im Erkrankungsstadium IV. Bei 8 % des FAS lag eine B-Symptomatik vor, bei 35 % eine Beteiligung der Milz, 58 % hatten eine extranodale Erkrankung und 14 % eine große Tumormasse. Ungefähr die Hälfte des FAS (51 %) wies eine Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn auf. Die Anzahl an Vortherapien zu Studienbeginn war 1 für 1 %, 2 für 18 %, 3 für 46 %, 4 für 20 % und 5 für 15 % des FAS. 42 % des FAS hatten vor Studieneinschluss eine autologe SZT erhalten. Angaben zu Krankheitsdauer und der Zeit zwischen dem letzten Rezidiv bzw. Progress und Einschluss in die Studie ZUMA-2 konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt 24.07.2019)

Studie ZUMA-2 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 74	mITT N = 68
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	63,7 (7,9) 65,0 (38; 79)	63,2 (7,9) 65,0 (38; 79)
<i>Altersgruppe (Jahre)</i> < 65 ≥ 65	31 (42) 43 (58)	29 (43) 39 (57)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	62 (84) 12 (16)	57 (84) 11 (16)
<i>Abstammung, n (%)</i> europäisch afrikanisch Ureinwohner Nordamerikas oder Alaskas Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln andere	66 (89) 2 (3) 1 (1) 1 (1) 4 (5)	62 (91) 1 (1) 0 1 (1) 4 (6)
<i>Land, n (%)</i> USA Frankreich Niederlande Deutschland	68 (92) 3 (4) 2 (3) 1 (1)	62 (91) 3 (4) 2 (3) 1 (1)
<i>ECOG-Status, n (%)</i> 0 1	47 (64) 27 (36)	44 (65) 24 (35)
<i>Morphologische Charakteristika, n (%)</i> Klassisches MCL diffus nodulär pleomorph andere Blastoides MCL Andere Unbekannt	40 (54) 20 (27) 10 (14) 4 (5) 6 (8) 19 (26) 1 (1) 14 (19)	40 (59) 20 (29) 10 (15) 4 (6) 6 (9) 17 (25) 1 (1) 10 (15)
<i>Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor</i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	n = 49 57,1 (27,0) 65,0 (1; 95)	n = 49 57,1 (27,0) 65,0 (1; 95)
<i>Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor, n (%)</i> < 30 % ≥ 30 % fehlend	9 (20) 40 (46) 25 (34)	9 (13) 40 (59) 19 (28)
<i>Translokation t(11;14) FISH / Zentrallabor, n (%)</i> ja nein fehlend	45 (61) 2 (3) 27 (36)	45 (66) 2 (3) 21 (31)
<i>Cyclin-D1-Überexpression / lokales Labor, n (%)</i>	69 (93)	63 (93)
<i>CD19 IHC positiv / Zentrallabor, n (%)</i> ja nein fehlend	47 (64) 4 (5) 23 (31)	47 (69) 4 (6) 17 (25)

Studie ZUMA-2 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 74	mITT N = 68
<i>Erkrankungsstadium, n (%)</i>		
II	2 (3)	2 (3)
III	8 (11)	8 (12)
IV	64 (86)	58 (85)
B-Symptomatik, n (%)	6 (8)	5 (7)
S (Beteiligung der Milz), n (%)	26 (35)	23 (34)
E (extranodale Erkrankung), n (%)	43 (58)	38 (56)
X (große Tumormasse), n (%)	10 (14)	7 (10)
<i>LDH relativ zum oberen Limit, n (%)</i>		
LDH < 0,67*ULN	17 (23)	16 (24)
0,67*ULN ≤ LDH < ULN	24 (32)	24 (35)
ULN ≤ LDH < 1,5*ULN	18 (24)	15 (22)
1,5*ULN ≤ LDH	13 (18)	11 (16)
fehlend	2 (3)	2 (3)
<i>s-MiPI, n (%)</i>		
niedriges Risiko ¹⁾	29 (39)	28 (41)
mittleres Risiko ¹⁾	30 (41)	29 (43)
hohes Risiko ¹⁾	13 (18)	9 (13)
fehlend	2 (3)	2 (3)
<i>Rezidierte/Refraktäre Subgruppe, n (%)</i>		
Rezidiert nach autologer SZT	31 (42)	29 (43)
Refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie	29 (39)	27 (40)
Rezidiert nach der letzten MCL-Therapie	14 (19)	12 (18)
<i>Tumormasse (SPD) / Zentrale Bestimmung (mm²)²⁾</i>		
Mittelwert (SD)	n = 63 3330 (3695)	n = 63 3330 (3695)
Median (min; max)	1818 (260; 16878)	1818 (260; 16878)
<i>Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn, n (%)</i>		
negativ	27 (36)	27 (40)
positiv	38 (51)	37 (54)
unklar	3 (4)	3 (4)
nicht bestimmt	2 (3)	1 (1)
fehlend	4 (5)	0
<i>Anzahl Vortherapie zu Studienbeginn, n (%)</i>		
1	1 (1)	1 (1)
2	13 (18)	12 (18)
3	34 (46)	30 (44)
4	15 (20)	14 (21)
5	11 (15)	11 (16)
Vorangegangene autologe SZT, n (%)	31 (42)	29 (43)
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern, n (%)	74 (100)	68 (100)
Vorherige Platin-basierte Therapie, n (%)	17 (23)	16 (24)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen oder Bendamustin, n (%)	73 (99)	67 (99)
Anthrazykline	54 (73)	49 (72)
Bendamustin	41 (55)	37 (54)
Vorherige Therapie mit BTK-Inhibitoren, n (%)	74 (100)	68 (100)
Ibrutinib	62 (84)	58 (85)
Acalabrutinib	18 (24)	16 (24)
Vorherige Therapie mit Lenalidomid, n (%)	20 (27)	19 (28)

Studie ZUMA-2 Charakterisierung der Studienpopulation	FAS N = 74	mITT N = 68
Vorherige Therapie mit einem Proteasom-inhibitor, n (%)	25 (34)	25 (37)
Vorherige Therapie mit Temsirolimus, n (%)	74 (100)	68 (100)
Vorherige Therapie mit einem anderen monoklonalen Antikörper, n (%)	74 (100)	68 (100)
Vorherige Therapie mit einer anderen experimentellen Substanz, n (%)	12 (16)	11 (16)
<i>Ansprechen auf die letzte Behandlung³⁾, n (%)</i>	n = 43	n = 39
komplettes Ansprechen	7 (9)	6 (9)
partielles Ansprechen	7 (9)	6 (9)
stabile Erkrankung	6 (8)	6 (9)
Krankheitsprogression	22 (30)	20 (29)
unbekannt	1 (1)	1 (1)
Krankheitsdauer in Jahre, Median (min; max)	k. A.	k. A.
Zeit zwischen letztem Rezidiv/Progress und Studieneinschluss, Median (min; max)	k. A.	k. A.

¹⁾ s-MIPI: niedriges Risiko = 0–3; mittleres Risiko = 4–5; hohes Risiko = 6–11.

²⁾ Für Personen mit einer Brückenchemotherapie wurde die Messung nach der Brückenchemotherapie als Baselinewert verwendet.

³⁾ Angaben beziehen sich nur auf Personen, die rezidiert oder refraktär auf die vorangegangenen MCL-Therapie waren. Personen mit einem Rezidiv nach einer autologen SZT wurden nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: BTK: Bruton-Tyrosinkinase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IHC: Immunohistochemie; k. A.: keine Angabe; Ki-67: Kiel-Antigen Nr. 67; LDH: Lactatdehydrogenase; MCL: Mantelzell-Lymphom; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser; s-MIPI: vereinfachter MCL Internationaler Prognostischer Index; SZT: Stammzelltransplantation; ULN: Upper Limit of Normal.

Exposition mit der Studienmedikation

Tabelle 9: Angaben zur Exposition mit der Studienmedikation in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019)

Studie ZUMA-2 Exposition mit der Studienmedikation	FAS N = 74	mITT N = 68
Personen mit Leukapherese, n (%)	74 (100)	68 (100)
Personen mit Brückenchemotherapie, n (%)	28 (38)	25 (37)
Ibrutinib	k. A.	14 (21)
Dexamethason	k. A.	12 (18)
Acalabrutinib	k. A.	5 (7)
Methylprednison	k. A.	2 (3)
Personen mit konditionierender Chemotherapie, n (%)	69 (93)	68 (100)
Cyclophosphamid	k. A.	68 (100)
Fludarabin	k. A.	68 (100)
<i>Durchschnittliche Dosis ($\times 10^6$ anti-CD19 CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht)</i>	n = 68	
Mittelwert (SD)	2,0 (0,2)	2,0 (0,2)
Median (min; max)	2,0 (0,6; 2)	2,0 (0,6; 2)

Abkürzungen: CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

Begleitmedikation

Begleitmedikationen jeglicher Art wurden innerhalb der ersten 3 Monate nach KTE-X19-Infusion protokolliert. Nach 3 Monaten und bis zu 24 Monate nach der Infusion wurden nur noch spezifische Begleitmedikationen dokumentiert. Diese beinhalteten Gammaglobuline, immunsuppressive Arzneimittel, Antiinfektiva und Impfungen. Eine Übersicht über jegliche protokollierte Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr ist in Tabelle 10 zu finden.

Tabelle 10: Begleitmedikation nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr in der mITT-Population der Studie ZUMA-2¹⁾ (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019)

Studie ZUMA-2 Begleitmedikation²⁾ nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr	mITT N = 68 n (%)
Paracetamol	67 (99)
Levetiracetam	53 (78)
Tocilizumab	49 (72)
Natriumchlorid	48 (71)
Allopurinol	45 (66)
Filgrastim	40 (59)
Ondansetron	40 (59)
Aciclovir	38 (56)
Diphenhydramin	37 (54)
Kaliumchlorid	37 (54)
Vancomycin	37 (54)
Cefepim	36 (53)
Dexamethason	36 (53)
Levofloxacin	36 (53)
Furosemid	32 (47)
Fluconazol	30 (44)
Magnesiumsulfat	30 (44)
Erythrozyten	30 (44)
Prochlorperazin	28 (41)
Sauerstoff	25 (37)
Lorazepam	23 (34)
Sulfamethoxazol Trimethoprim	23 (34)
Enoxaparin	22 (32)
Famotidin	20 (29)
Ibuprofen	20 (29)
Oxycodon	20 (29)
Docusat-Natrium	18 (26)
Lidocain	18 (26)
Valaciclovir (hydrochlorid)	18 (26)
Diphenhydramin (hydrochlorid)	17 (25)
Macrogol 3350	17 (25)
Enoxaparin-Natrium	15 (22)

Studie ZUMA-2 Begleitmedikation²⁾ nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr	mITT N = 68 n (%)
Pantoprazol	15 (22)
Fentanyl	14 (21)
Loratadin; Pseudoephedrinsulfat	14 (21)
Tramadol	14 (21)
Albumin (human)	13 (19)
Ciprofloxacin	13 (19)
Hydralazin	13 (19)
Immunglobulin (human normal)	13 (19)
Thrombozyten	13 (19)
Azithromycin	12 (18)
Benzonat	12 (18)
Loratadin	12 (18)
Natriumphosphat	12 (18)
Alteplase	11 (16)
Calciumgluconat	11 (16)
Immunglobulin (NOS)	11 (16)
Magnesiumoxid	11 (16)
Pantoprazol (Natrium Sesquihydrat)	11 (16)
Prednison	11 (16)
Heparin	10 (15)
Hydromorphon	10 (15)
Insulin lispro	10 (15)
Loperamid	10 (15)
Macrogol	10 (15)
Colecalciferol	9 (13)
Methylprednisolon	9 (13)
Methylprednisolone (Natrium Succinat)	9 (13)
Piperacillin; Tazobactam	9 (13)
Kaliumphosphate, dibasisch	9 (13)
Salbutamol	9 (13)
Amoxicillin; Clavulansäure	8 (12)
Cefepim (hydrochlorid)	8 (12)
Metronidazol	8 (12)
Naproxen	8 (12)
Nystatin	8 (12)
Pegfilgrastim	8 (12)
Piperacillin-Natrium;Tazobactam-Natrium	8 (12)
Kaliumphosphate, monobasisch; Natriumphosphat	8 (12)
Sennosid A+B	8 (12)
Simeticon	8 (12)
Calciumcarbonat	7 (10)

Studie ZUMA-2 Begleitmedikation²⁾ nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion mit einer Häufigkeit von 10 % oder mehr	mITT N = 68 n (%)
Ceftazidim	7 (10)
Chlorhexidin	7 (10)
Hydrocortison	7 (10)
Lactulose	7 (10)
Lisinopril	7 (10)
Meropenem	7 (10)
Morphium	7 (10)
Noradrenalin	7 (10)
Senna Alexandrina	7 (10)

¹⁾ Medikamente, deren Einnahme in den Zeitraum der erneuten Behandlung fällt, wurden ausgeschlossen.

²⁾ Arzneimittel nach WHO Drug Dictionary, Version März 2019.

Abkürzungen: mITT: modifizierte Intention-to-Treat; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Daneben fasst der pU Begleitmedikation von Interesse zusammen (Tabelle 11). Zu den Begleitmedikationen von Interesse zählten systemische Steroide, Vasopressoren, Tocilizumab und nicht-steroidale Immunsuppressiva ohne Tocilizumab (basierend auf dem WHO Drug Dictionary, Version März 2019), wenn diese im Zeitraum von der ersten KTE-X19-Dosis bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst wurden. Ebenfalls als Begleitmedikation von Interesse galten Immunglobuline. Diese konnten auch nach Entlassung aus dem Krankenhaus erfasst worden sein.

*Tabelle 11: Begleitmedikation von Interesse in der mITT-Population der Studie ZUMA-2¹⁾
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019)*

Studie ZUMA-2 Begleitmedikation²⁾ von Interesse	mITT N = 68 n (%)
Steroide	40 (59)
Tocilizumab	48 (71)
Steroide oder Tocilizumab	50 (74)
Steroide und Tocilizumab	38 (56)
Vasopressor	15 (22)
Nichtsteroidale Immunsuppressiva außer Tocilizumab	5 (7)
Immunglobuline	22 (32)

¹⁾ Die Einnahme der aufgelisteten Arzneimittel (außer Immunglobuline) erfolgte ab der ersten KTE-X19-Dosis bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus. Die mediane Dauer (min; max) des Krankenhausaufenthalts nach der KTE-X19-Infusion betrug 15 Tage (8; 87). Die Einnahme von Immunglobulinen auch nach der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde in der folgenden Auswertung berücksichtigt. Arzneimittel, die während einer erneuten Behandlung mit KTE-X19 erfasst wurden, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Arzneimittel nach WHO Drug Dictionary, Version März 2019.

Abkürzungen: mITT: modifizierte Intention-to-Treat; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

Folgetherapien

Folgetherapien nach Behandlung mit KTE-X19 sollten bis zum Ende der Langzeitnachbeobachtungsphase, bis Lost-to-Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Tod protokolliert werden. Angaben zu Folgetherapien liegen nur für den Datenschnitt vom 24.07.2019 vor (Tabelle 12).

Angaben zu SZT werden nur für den Datenschnitt vom 24.07.2019 und ausschließlich für Personen des IAS (n = 60) berichtet, die eine Remission erreichten. Es wird eine allogene SZT angegeben.

*Tabelle 12: Folgetherapien in der mITT-Population der Studie ZUMA-2¹⁾
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019)*

Studie ZUMA-2 Folgetherapien	mITT N = 68 n (%)
Erhalt einer Folgetherapie	17 (25)
<i>Anzahl Folgetherapien</i>	
1	
2	k. A.
≥ 3	
<i>Art der Folgetherapien²⁾</i>	
Venetoclax	7 (10)
Ibrutinib	6 (9)
Dexamethason	4 (6)
Lenalidomid	4 (6)
Radiotherapie	4 (6)
Acalabrutinib	3 (4)
Bortezomib	3 (4)
Cytarabine	3 (4)
Rituximab	3 (4)
Cyclophosphamide	2 (3)
Fludarabin	2 (3)
Obinutuzumab	2 (3)
Abemaciclib	1 (1)
Antithymocyte Immunoglobulin (Kaninchen)	1 (1)
Copanlisib	1 (1)
Decitabin	1 (1)
Fludarabinephosphat	1 (1)
Melphalan	1 (1)
Melphalan (hydrochlorid)	1 (1)
Methotrexat	1 (1)

¹⁾ Medikamente, deren Einnahme in den Zeitraum der erneuten Behandlung fällt, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Arzneimittel nach WHO Drug Dictionary, Version März 2019.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; WHO: Weltgesundheitsorganisation.

3.2 Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 31.12.2019 verstarben 31 % des FAS. Die mediane Überlebensdauer kann daher nicht geschätzt werden. Angaben zu den Zensierungsgründen und der Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben liegen nicht vor. Zu Monat 12 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 76,6 % (95%-KI: [65,1; 84,8]), zu Monat 24 bei 66,5 % (95%-KI: [52,8; 77,1]).

*Tabelle 13: Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019)*

Studie ZUMA-2 Gesamtüberleben	FAS N = 74
Tod, n (%)	23 (31)
Zensierungen, n (%)	51 (69)
lebend	k. A.
Lost to Follow-up	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min, max)	k. A.
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ¹⁾	NR [24,6; NE]
Gesamtüberleben zu Monat 3 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	91,8 [82,7; 96,2]
Gesamtüberleben zu Monat 6 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	83,2 [72,9; 90,3]
Gesamtüberleben zu Monat 9 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	78,1 [66,7; 86,0]
Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	76,6 [65,1; 84,8]
Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	69,9 [57,5; 79,3]
Gesamtüberleben zu Monat 24 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	66,5 [52,8; 77,1]
Gesamtüberleben zu Monat 30 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	63,2 [48,5; 74,8]

¹⁾ Die mediane Überlebensdauer umfasst im FAS die Zeit von Studieneintritt/Leukapherese bis Tod oder Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren. Diese wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Berechnungsmethode nicht beschrieben.

²⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Ab Monat 12 werden die Schätzer in 6 Monatsintervallen berichtet. Der Schätzer für 36 Monate wird nicht berichtet, da die Anzahl an Personen unter Risiko mit n = 2 zu gering ist.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NR: nicht erreicht, NE: nicht schätzbar.

der bis Monat 3 verstorbenen Personen geschätzt. Die tatsächliche Rücklaufquote könnte jedoch höher sein, da es unwahrscheinlich ist, dass zwischen Monat 3 und 6 keine Todesfälle auftraten. Da die geschätzte Rücklaufquote zu Monat 6 unter 70 % liegt, wird dieser Erhebungszeitpunkt nicht dargestellt. Zu allen anderen Erhebungszeitpunkten wurden Rücklaufquoten von mehr als 70 % erreicht. In der Analyse zeigt sich eine deutliche Abnahme in der EQ-5D-VAS in Woche 4 im Vergleich zu Baseline um -7,8 Punkte (95%-KI: [-12,8; -2,7]). Zu Monat 3 ist die Abnahme weniger stark ausgeprägt (Mittelwert: -2,4 Punkte, 95%-KI: [-7,0; 2,3]). Die vom pU vorgelegten Responderanalysen mit einer post hoc definierten Responderschwelle von 10 Punkten werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 2.3.2) und sind im Anhang (Tabelle 22) ergänzend dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Veränderung der EQ-5D-VAS innerhalb der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019)¹⁾

Studie ZUMA-2 Veränderung der EQ-5D-VAS	FAS N = 74
Baseline, n (%)	67 (90,5) ²⁾
Mittelwert [95%-KI]	81,7 [77,9; 85,5]
Median (min, max)	85,0 (45,0; 100,0)
Woche 4, n (%)	50 (73,5) ³⁾
Veränderung zu Baseline, Mittelwert [95%-KI]	-7,8 [-12,8; -2,7]
Monat 3, n (%)	53 (82,8) ⁴⁾
Veränderung zu Baseline, Mittelwert [95%-KI]	-2,4 [-7,0; 2,3]
Monat 6, n (%)	53 (62,5) ⁵⁾

¹⁾ Alle Angaben wurden Modul 4 entnommen, da entsprechende Analysen im Studienbericht nicht identifiziert werden konnten.

²⁾ Eigene Berechnung des prozentualen Anteils bezogen auf das FAS.

³⁾ Eigene Berechnung des prozentualen Anteils bezogen auf alle Personen, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden waren (n = 68). Nach Baseline war die Erhebung in der mITT-Population geplant.

⁴⁾ Eigene Berechnung des prozentualen Anteils bezogen auf alle Personen, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden waren (n = 64). Nach Baseline war die Erhebung in der mITT-Population geplant.

⁵⁾ Eigene Berechnung des prozentualen Anteils bezogen auf alle Personen, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden waren (n = 64). Nach Baseline war die Erhebung in der mITT-Population geplant. Es liegen keine Angaben zur Anzahl an Todesfällen bis Monat 6 in der Studie ZUMA-2 vor; deshalb wird von der gleichen Anzahl wie zu Monat 3 ausgegangen.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat.

3.4 Lebensqualität

Innerhalb der Studie ZUMA-2 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

3.5 Sicherheit

Die Häufigkeit an UE ist in Tabelle 16 zusammengefasst. Innerhalb eines Tages nach der Leukapherese trat bei 19 % der Studienpopulation ein UE auf, bei 4 % mit einem CTCAE Grad ≥ 3 . Angaben zu SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, liegen für die Leukapherese nicht vor. Ebenfalls liegen keine Angaben zu jeglichen UE während der konditionierenden Chemotherapie und bis zum Zeitpunkt der Infusion vor. Nach der KTE-X19-Infusion trat bei allen Personen mindestens ein UE auf und bei 99 % eines mit einem Schweregrad ≥ 3 . SUE wurden für 71 % der Sicherheitspopulation beobachtet. Angaben zu UE nach der KTE-X19-Infusion beruhen auf dem aktuellsten Datenschnitt vom 31.12.2019. Die vorliegenden Angaben zu Zeitpunkten vor der KTE-X19-Infusion basieren auf dem Datenschnitt vom 24.07.2019, da mit der Update-Analyse keine neuen Auswertungen zur Sicherheit vor der Infusion vorgelegt wurden. Veränderungen von der primären zur Update-Analyse für UE, die vor der Infusion auftraten, sind dabei nicht zu erwarten, da bereits zum Zeitpunkt der primären Analyse alle Teilnehmenden die KTE-X19-Infusion erhalten hatten.

*Tabelle 16: Zusammenfassung der UE in der Studie ZUMA-2¹⁾
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 24.07.2019 u. 31.12.2019)*

Studie ZUMA-2 Zusammenfassung der UE	Leukapherese²⁾ FAS N = 74 n (%)	Konditionierende Chemotherapie³⁾ N = 69 n (%)	Nach KTE-X19- Infusion⁴⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 n (%)
Personen mit mindestens einem...			
UE	14 (19)	k. A.	68 (100)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁵⁾	3 (4)	k. A.	67 (99)
SUE	k. A.	k. A.	48 (71)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	k. A.	k. A.	_ ⁶⁾

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Anzahl an Personen mit UE innerhalb eines Tages nach Leukapherese, Ergebnisse vom Datenschnitt am 24.07.2019.

³⁾ Es konnten keine Angaben zu jeglichen UE identifiziert werden, die während oder nach der konditionierenden Chemotherapie aber vor der KTE-X19-Infusion aufgetreten sind.

⁴⁾ Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt. Ergebnisse vom Datenschnitt am 31.12.2019.

⁵⁾ Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [17] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).

⁶⁾ UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sind nach Verabreichung der KTE-X19-Infusion nicht mehr möglich.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 17 aufgelistet. Für den Zeitpunkt der Leukapherese wurden keine Preferred Terms mit einer Häufigkeit von über 10 % beobachtet; Angaben auf Ebene der Systemorganklassen liegen für den Zeitpunkt der Leukapherese nicht vor. Ebenfalls liegen keine Angaben zu jeglichen UE während der konditionierenden Chemotherapie (bis zur Infusion) vor. Zu den Preferred Terms, die bei mehr als der Hälfte der Sicherheitspopulation auftreten, zählen „Fieber“ (94 %), „Anämie“ (68 %), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (54 %), „Thrombozytenzahl erniedrigt“ (51 %) und „Hypotonie“ (51 %).

Tabelle 17: UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ZUMA-2¹⁾ (Kohorte 1; Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019)

Studie ZUMA-2 UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese ²⁾ FAS N = 74 n (%)	Konditionierende Chemotherapie ³⁾ N = 69 n (%)	Nach KTE-X19- Infusion ⁴⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.	66 (97)
Fieber	-	k. A.	64 (94)
Schüttelfrost	-	k. A.	28 (41)
Fatigue	-	k. A.	26 (38)
Ödem peripher	-	k. A.	15 (22)
Asthenie	-	k. A.	13 (19)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.	59 (87)
Anämie	-	k. A.	46 (68)
Neutropenie	-	k. A.	25 (37)
Thrombozytopenie	-	k. A.	16 (24)
Leukopenie	-	k. A.	10 (15)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	k. A.	54 (79)
Hypophosphatämie	-	k. A.	25 (37)
Hypalbuminämie	-	k. A.	23 (34)
Hyponatriämie	-	k. A.	22 (32)
Hypokaliämie	-	k. A.	21 (31)
Hypokalzämie	-	k. A.	19 (28)
Appetit vermindert	-	k. A.	14 (21)
Hyperglykämie	-	k. A.	13 (19)
Hypomagnesiämie	-	k. A.	10 (15)
Untersuchungen	k. A.	k. A.	53 (78)
Neutrophilenzahl erniedrigt	-	k. A.	37 (54)
Thrombozytenzahl vermindert	-	k. A.	35 (51)
Leukozytenzahl erniedrigt	-	k. A.	28 (41)
Alaninaminotransferase erhöht	-	k. A.	21 (31)
Aspartataminotransferase erhöht	-	k. A.	14 (21)
Kreatinin im Blut erhöht	-	k. A.	9 (13)

Studie ZUMA-2 UE mit Inzidenz \geq 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese²⁾ FAS N = 74 n (%)	Konditionierende Chemotherapie³⁾ N = 69 n (%)	Nach KTE-X19- Infusion⁴⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 n (%)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	-	k. A.	8 (12)
Lymphozytenzahl erniedrigt	-	k. A.	7 (10)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.	51 (75)
Übelkeit	-	k. A.	22 (32)
Obstipation	-	k. A.	20 (29)
Diarrhö	-	k. A.	18 (26)
Erbrechen	-	k. A.	8 (12)
Gefäßerkrankungen	k. A.	k. A.	50 (74)
Hypotonie	-	k. A.	35 (51)
Hypertonie	-	k. A.	15 (22)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.	48 (71)
Kopfschmerz	-	k. A.	24 (35)
Tremor	-	k. A.	24 (35)
Enzephalopathie	-	k. A.	18 (26)
Aphasie	-	k. A.	10 (15)
Schwindelgefühl	-	k. A.	10 (15)
Somnolenz	-	k. A.	8 (12)
Lethargie	-	k. A.	7 (10)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.	49 (72)
Hypoxie	-	k. A.	26 (38)
Husten	-	k. A.	26 (38)
Dyspnoe	-	k. A.	14 (21)
Pleuraerguss	-	k. A.	12 (18)
Herzerkrankungen	k. A.	k. A.	40 (59)
Tachykardie	-	k. A.	21 (31)
Sinustachykardie	-	k. A.	9 (13)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	k. A.	38 (56)
Pneumonie	-	k. A.	12 (18)
Infektion der oberen Atemwege	-	k. A.	9 (13)
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	k. A.	34 (50)
Verwirrheitszustand	-	k. A.	14 (21)
Schlaflosigkeit	-	k. A.	12 (18)
Angst	-	k. A.	11 (16)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	k. A.	k. A.	24 (35)
Muskelschwäche	-	k. A.	9 (13)
Rückenschmerzen	-	k. A.	8 (12)
Myalgie	-	k. A.	7 (10)

Studie ZUMA-2 UE mit Inzidenz ≥ 10 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese²⁾ FAS N = 74 n (%)	Konditionierende Chemotherapie³⁾ N = 69 n (%)	Nach KTE-X19- Infusion⁴⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	k. A.	k. A.	24 (35)
Ausschlag	-	k. A.	9 (13)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k. A.	k. A.	21 (31)
Akute Nierenschädigung	-	k. A.	9 (13)
Harnretention	-	k. A.	8 (12)
Augenerkrankungen	k. A.	k. A.	11 (16)
Erkrankungen des Immunsystems	k. A.	k. A.	11 (16)
Hypogammaglobulinämie	-	k. A.	11 (16)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	k. A.	k. A.	7 (10)

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Angaben zu Personen mit UE lagen nur auf Ebene der Preferred Terms vor, nicht aber auf Ebene der Systemorganklassen. Diese wurden innerhalb eines Tages nach Leukapherese erfasst. Ergebnisse vom Datenschnitt am 24.07.2019.

³⁾ Es konnten keine Angaben zu jeglichen UE identifiziert werden, die während oder nach der konditionierenden Chemotherapie aber vor der KTE-X19-Infusion aufgetreten sind.

⁴⁾ Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt. Ergebnisse vom Datenschnitt am 31.12.2019.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mITT: modifizierte Intention-to-Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Angaben zur Häufigkeit der aufgetretenen SUE pro Systemorganklasse liegen für den Datenschnitt vom 31.12.2019 nicht vor. Zum Datenschnitt vom 24.07.2019 werden in Modul 4 des Dossiers [10] die Systemorganklassen „Erkrankungen des Nervensystems“ (29,4 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (25,0 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (23,5 %), „Gefäßerkrankungen“ (19,1 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (16,2 %), „Untersuchungen“ (10,3 %), „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (8,8 %), „Psychiatrische Erkrankungen“ (8,8 %), „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ (8,8 %), „Herzerkrankungen“ (7,4 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (5,9 %) mit einer Häufigkeit von über 5 % angegeben. Im Studienbericht konnten diese Angaben nicht identifiziert werden. Angaben zur Häufigkeit aufgetretener SUE nach Preferred Term sind in Tabelle 18 dargestellt. Beim Vergleich der Inzidenzen zwischen den Datenschnitten fällt bei den SUE auf, dass für einzelne Preferred Terms zum Datenschnitt vom 31.12.2019 geringere Werte angegeben werden als zum Datenschnitt vom 24.07.2019 („Enzephalopathie“ (24.07.2019: 22 %; 31.12.2019: 18 %); „Fieber“ (24.07.2019: 22 %; 31.12.2019: 21 %); „Hypoxie“ (24.07.2019: 12 %; 31.12.2019: 10 %)). Eine Erklärung für diese unplausiblen Werte wird nicht gegeben.

*Tabelle 18: SUE mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach Preferred Term in der Studie ZUMA-2¹⁾
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019)*

Studie ZUMA-2 SUE mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach Preferred Term	Leukapherese²⁾ FAS N = 74 n (%)	Konditionierende Chemotherapie³⁾ N = 69 n (%)	Nach KTE-X19- Infusion⁴⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 n (%)
Fieber	k. A.	k. A.	14 (21)
Enzephalopathie	k. A.	k. A.	12 (18)
Hypotonie	k. A.	k. A.	11 (16)
Pneumonie	k. A.	k. A.	10 (15)
Hypoxie	k. A.	k. A.	7 (10)
Akute Nierenschädigung	k. A.	k. A.	5 (7)
Verwirrtheit	k. A.	k. A.	5 (7)
Anämie	k. A.	k. A.	4 (6)
Respiratorische Insuffizienz	k. A.	k. A.	4 (6)
Sepsis	k. A.	k. A.	4 (6)

¹⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

²⁾ Angaben zu Personen mit UE lagen nur auf Ebene der Preferred Terms vor, nicht aber auf Ebene der Systemorganklassen. Diese wurden innerhalb eines Tages nach Leukapherese erfasst. Ergebnisse vom Datenschnitt am 24.07.2019.

³⁾ Es konnten keine Angaben zu jeglichen UE identifiziert werden, die während oder nach der konditionierenden Chemotherapie aber vor der KTE-X19-Infusion aufgetreten sind.

⁴⁾ Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachsbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt. Ergebnisse vom Datenschnitt am 31.12.2019.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Schwere unerwünschte Ereignisse

UE des Schweregrad 3 oder höher nach Systemorganklasse und Preferred Term sind in Tabelle 19 aufgelistet. Für den Zeitpunkt der Leukapherese und die konditionierende Chemotherapie liegen keine Angaben zu jeglichen UE des Schweregrads 3 oder höher vor.

Tabelle 19: Schwere UE (Grad 3 oder höher)¹⁾ mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie ZUMA-2²⁾ (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019)

Studie ZUMA-2 Schwere UE mit einer Häufigkeit $\geq 5\%$ nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese ³⁾ FAS N = 74 n (%)	Konditionierende Chemotherapie ⁴⁾ N = 69 n (%)	Nach KTE-X19- Infusion ⁵⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	k. A.	k. A.	53 (78)
Anämie	k. A.	k. A.	35 (51)
Neutropenie	k. A.	k. A.	23 (34)
Thrombozytopenie	k. A.	k. A.	11 (16)
Leukopenie	k. A.	k. A.	10 (15)
Febrile Neutropenie	k. A.	k. A.	5 (7)
Lymphopenie	k. A.	k. A.	4 (6)
Untersuchungen	k. A.	k. A.	42 (62)
Neutrophilenzahl vermindert	k. A.	k. A.	36 (53)
Leukozytenzahl vermindert	k. A.	k. A.	28 (41)
Thrombozytenzahl vermindert	k. A.	k. A.	26 (38)
Aspartataminotransferase erhöht	k. A.	k. A.	7 (10)
Alaninaminotransferase erhöht	k. A.	k. A.	6 (9)
Lymphozytenzahl vermindert	k. A.	k. A.	6 (9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	k. A.	k. A.	30 (44)
Hypophosphatämie	k. A.	k. A.	15 (22)
Hyponatriämie	k. A.	k. A.	7 (10)
Hypokaliämie	k. A.	k. A.	5 (7)
Hypokalzämie	k. A.	k. A.	4 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	k. A.	k. A.	23 (34)
Pneumonie	k. A.	k. A.	9 (13)
Sepsis	k. A.	k. A.	4 (6)
Gefäßerkrankungen	k. A.	k. A.	22 (32)
Hypotonie	k. A.	k. A.	15 (22)
Hypertonie	k. A.	k. A.	9 (13)
Erkrankungen des Nervensystems	k. A.	k. A.	19 (28)
Enzephalopathie	k. A.	k. A.	12 (18)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	k. A.	k. A.	18 (26)
Hypoxie	k. A.	k. A.	14 (21)
Respiratorische Insuffizienz	k. A.	k. A.	4 (6)

Studie ZUMA-2 Schwere UE mit einer Häufigkeit ≥ 5 % nach MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term	Leukapherese³⁾ FAS N = 74 <i>n (%)</i>	Konditionierende Chemotherapie⁴⁾ N = 69 <i>n (%)</i>	Nach KTE-X19- Infusion⁵⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 <i>n (%)</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	k. A.	k. A.	14 (21)
Fieber	k. A.	k. A.	10 (15)
Psychiatrische Erkrankungen	k. A.	k. A.	10 (15)
Verwirrtheit	k. A.	k. A.	8 (12)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	k. A.	k. A.	8 (12)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	k. A.	k. A.	6 (9)
Akute Nierenschädigung	k. A.	k. A.	5 (7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	k. A.	k. A.	5 (7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	k. A.	k. A.	4 (6)

¹⁾ Der Schweregrad des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [17] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03).

²⁾ UE, die zu oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.

³⁾ Anzahl an Personen mit UE innerhalb eines Tages nach Leukapherese, Ergebnisse vom Datenschnitt am 24.07.2019.

⁴⁾ Es konnten keine Angaben zu jeglichen UE identifiziert werden, die während oder nach der konditionierenden Chemotherapie aber vor der KTE-X19-Infusion aufgetreten sind.

⁵⁾ Nach der Infusion wurden UE nur in der Post-Treatment-Phase vollständig erfasst. Diese dauerte 3 Monate oder bis zur Krankheitsprogression und dem damit verbundenen Ausscheiden aus der Post-Treatment-Phase. In der sich daran anschließenden Langzeitnachsbeobachtungsphase wurden lediglich spezifische UE/SUE (z. B. neurologische UE/SUE, hämatologische UE/SUE, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) für 24 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung erfasst, je nachdem was zuerst eintritt. Ergebnisse vom Datenschnitt am 31.12.2019.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse sind in Tabelle 20 zusammengefasst. „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (91 %) und „Zytopenien“ (96 %) traten bei nahezu allen Studienteilnehmenden auf. Ebenfalls häufig kamen „Neurologische Ereignisse“ (63 %) und „Infektionen“ (56 %) vor. „Hypogammaglobulinämie“ wurde bei 19 % der Sicherheitspopulation diagnostiziert. Selten sind dagegen „Sekundäre Malignitäten“ (7 %) und „Tumorlyse-Syndrom“ (1 %). Bis zum Datenschnitt vom 24.07.2019 wurden keine Fälle von „Immunogenität“ und „Replikationskompetenten Retroviren“ verzeichnet.

*Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Studie ZUMA-2
(Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19, Datenschnitt: 31.12.2019)*

Studie ZUMA-2 UE von besonderen Interesse	Nach KTE-X19- Infusion⁴⁾ mITT-/Sicher- heitspopulation N = 68 n (%)
Identifizierte Risiken	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	62 (91)
Neurologische Ereignisse	43 (63)
Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)	65 (96)
Infektionen	38 (56)
Hypogammaglobulinämie	13 (19)
Potentielle Risiken	
Immunogenität	k. A. ¹⁾
Sekundäre Malignitäten	5 (7)
Replikationskompetente Retroviren	k. A. ¹⁾
Tumorlyse-Syndrom	1 (1)

¹⁾ Es liegen keine Angaben zum Datenschnitt vom 31.12.2019 vor; für den Datenschnitt vom 24.07.2019 werden keine Ereignisse berichtet.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von KTE-X19

Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus®) sind zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. Die für die Nutzenbewertung herangezogene pivotale Studie ZUMA-2 spiegelt die Zulassungspopulation nur zum Teil wider. In die Studie ZUMA-2 wurden Personen mit rezidivierten oder refraktären MCL nach bis zu fünf vorherigen Therapielinien eingeschlossen. Diese mussten folgende Therapien umfassen: Anthrazyklin oder Bendamustin-haltige Chemotherapie; Anti-CD20 monoklonale Antikörper; einen BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib). Die Studienpopulation wurde auf Personen mit einem ECOG-Status von 0 oder 1, mit einer adäquaten Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, ohne vorherige allogene SZT, ohne ZNS-Lymphom und ohne Autoimmunerkrankung eingeschränkt. Es ist davon auszugehen, dass die Zulassungspopulation daher breiter und möglicherweise zum Teil auch weniger fit als die Studienpopulation ist. Das mediane Alter der Studienpopulation liegt bei 65 Jahren (min: 38; max: 79) für die rezidierte und refraktäre Patientenpopulation. Angaben zum durchschnittlichen Alter der Zulassungspopulation (MCL nach 2 oder mehr Therapielinien) sind in der Literatur schwer zu identifizieren. Das mittlere bzw. mediane Alter bei Diagnose für das MCL wird in der Literatur mit 65 bzw. 68 Jahren angegeben [4,7]. 24 % der Studienteilnehmenden waren mit dem BTK-Inhibitor Acalabrutinib vorbehandelt, der in der EU nicht für die Behandlung des MCL zugelassen ist.

Die Anwendung von KTE-X19 erfolgte in Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 gemäß den Angaben in der Fachinformation. In Kohorte 2 wurde eine niedrigere Dosierung ($0,5 \times 10^6$ KTE-X19-Zellen/kg) verwendet als in der Fachinformation ($1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ Zellen/kg) angegeben, weshalb die Ergebnisse der Kohorte 2 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. In der Studie ZUMA-2 war eine erneute Behandlung mit KTE-X19 möglich und wurde von mindestens 2 Personen in Anspruch genommen. Laut Fachinformation ist eine zweimalige Behandlung nicht vorgesehen, weshalb Ergebnisse zur erneuten Behandlung in der Nutzenbewertung (soweit möglich) nicht dargestellt werden.

KTE-X19 erhielt aufgrund der kurzen Follow-up-Zeit der Studiendaten, der kleinen Stichprobengröße und dem Fehlen von vergleichenden Daten eine bedingte Zulassung. Langfristig (bis Juni 2042) soll der EMA eine prospektive Studie zu Langzeitwirksamkeit und Sicherheit in erwachsenen Personen mit r/r MCL basierend auf einem Register nach einem vereinbarten Protokoll vorgelegt werden. Daneben beinhalten die Auflagen die Durchführung einer prospektiven Studie zu Langzeitwirksamkeit und Sicherheit in erwachsenen Personen mit r/r MCL und einer Nutzen-Risiko-Balance in weiblichen, älteren und schwer erkrankten Personen basierend auf gleichem Register nach vereinbartem Protokoll (bis September 2025) und die Vorlage der Daten des 24-Monats-Follow-up aller behandelten Personen der Kohorte 1 der pivotalen Studie ZUMA-2 (bis März 2022).

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die noch laufende, unkontrollierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie ZUMA-2. Grundlage dieser Bewertung sind Auswertungen der primären Analyse vom 24.07.2019 und der von der Zulassungsbehörde geforderten Update-Analyse vom 31.12.2019.

Ziel der Studie ZUMA-2 ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-X19 zur Behandlung des r/r MCL. Es wurden Personen mit r/r MCL mit bis zu 5 vorherigen Therapielinien eingeschlossen. Diese mussten folgende Therapien umfassen: Anthrazyklin oder Bendamustinhaltige Chemotherapie; Anti-CD20 monoklonale Antikörper; einen BTK-Inhibitor (Ibrutinib oder Acalabrutinib). Die KTE-X19-Infusion wird für jede Person aus körpereigenen Zellen hergestellt und einmalig verabreicht. Durch den Herstellungsprozess bedingt kommt es zu einer Wartezeit zwischen Einschluss in die Studie und Verabreichung der Infusion, welche Auswirkungen auf das Studiendesign und die Datenauswertung haben. Die Studie begann mit einer Screeningphase. Bei Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte der Einschluss in die Studie ZUMA-2 zum Zeitpunkt der Leukapherese, bei der die körpereigenen Zellen entnommen wurden. Sobald die individuell hergestellten, autologen Anti-CD19-transduzierten CD3-positiven Zellen verfügbar waren, konnte die Chemotherapie zur Konditionierung beginnen, welche 3 Tage dauerte und 3–5 Tage (Tag -5 bis -3) vor der geplanten Infusion mit dem Prüfprodukt erfolgte. Zwischen Leukapherese und konditionierender Chemotherapie war eine Brückenchemotherapie (insbesondere bei Personen mit hoher Krankheitslast) möglich. Die Nachbeobachtung erfolgte für 3 Monate nach Infusion mit dem Prüfprodukt innerhalb der Post-Treatment-Phase. Bei fehlendem Ansprechen auf die Therapie oder Progress nach einem Ansprechen und keiner Eignung bzw. Einwilligung für eine erneute Behandlung erfolgte unabhängig vom Zeitpunkt die Studienvisite zu Monat 3 und die Teilnehmenden gingen in die Langzeitnachbeobachtungsphase über. Regelmäßig gingen die Studienteilnehmenden nach 3 Monaten in die Langzeitnachbeobachtungsphase über. Die Nachbeobachtung in dieser Studienphase ist für 15 Jahre nach KTE-X19-Infusion geplant und fokussierte auf dem Erkrankungsstatus und dem Überleben. Patientinnen und Patienten hatten die Möglichkeit einer einmaligen, erneuten Behandlung mit dem Prüfprodukt, wenn sie zu Monat 3 ein teilweises oder komplettes Ansprechen erreichten und ein Progress der Erkrankung nach mehr als 3 Monaten nach der Infusion auftrat. Bis zum Datenschnitt vom 24.07.2019 wurden 2 Personen ein zweites Mal mit KTE-X19 behandelt; für den Datenschnitt vom 31.12.2019 liegen keine Angaben vor.

In Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 wurden insgesamt 74 Personen eingeschlossen (FAS) und 68 Personen mit KTE-X19 behandelt (mITT-/Sicherheitspopulation). Für die Nutzenbewertung von KTE-X19 wird die Auswertung bezogen auf das FAS als relevant angesehen, da es alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit KTE-X19 vorgesehen war. Grund für den Abbruch der Studie vor Erhalt der Infusion waren Tod ($n = 4$), Rücknahme der Einverständniserklärung ($n = 1$) und andere ($n = 1$). Zwischen dem Einschluss in die Studie zum Zeitpunkt der Leukapherese und der Verabreichung der KTE-X19-Infusion lagen im Median 27 Tage (min: 19; max: 134). In dieser Zeit erhielten 38 % des FAS eine Brückenchemotherapie. Bezogen auf die mITT-Population wurden folgende Wirkstoffe für die Brückenchemotherapie eingesetzt: 21 % Ibrutinib, 18 % Dexamethason, 7 % Acalabrutinib und 3 % Methylprednison. Insgesamt 69 Personen (93 % des FAS, 100 % der mITT-Population) erhielten eine konditionierende Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin. Bis zum Datenschnitt vom 31.12.2019 brachen 19 Personen die Studie nach der KTE-X19-Infusion ab, 18 aufgrund von Tod und 1 Person wegen der Rücknahme der Einverständniserklärung.

Es konnten keine Angaben identifiziert werden, wie viele Personen sich zum Zeitpunkt der Datenschnitte in der Post-Treatment-Phase und in der Langzeitnachbeobachtungsphase befanden. Es liegen ebenfalls keine Angaben zur medianen Dauer der Post-Treatment-Phase und der Langzeitnachbeobachtungsphase vor. Der Studienverlauf ist daher nur mit Einschränkungen nachvollziehbar. Die mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion betrug 10,3 Monate zum Datenschnitt der primären Analyse am 24.07.2019 und 14,2 Monate zum Zeitpunkt der Update-Analyse am 31.12.2019. Angaben zur Beobachtungsdauer ab Studieneintritt liegen nicht vor. Angaben zur Begleitmedikation liegen nur für die primäre Analyse vor (Tabelle 10 und Tabelle 11). Begleitmedikationen jeglicher Art wurden innerhalb der ersten 3 Monate nach KTE-X19-Infusion in der Post-Treatment-Phase protokolliert. Nach 3 Monaten und bis zu 24 Monate nach Infusion wurden nur noch spezifische Begleitmedikationen dokumentiert. Diese beinhalteten Gammaglobuline, immunsuppressive Arzneimittel, Antiinfektiva und Impfungen. Da unklar ist, inwieweit alle Studienteilnehmenden die 3-monatige Erfassung jeglicher Begleitmedikation zum Zeitpunkt der primären Analyse bereits abgeschlossen hatten, sind wesentliche Änderungen in der Häufigkeit der verwendeten Begleitmedikationen von der primären bis zur Update-Analyse nicht auszuschließen. Als Begleitmedikation von Interesse verwendeten in der mITT-/Sicherheitspopulation 71 % Tocilizumab, 59 % Steroide, 32 % Immunglobuline, 22 % Vasopressoren und 7 % nichtsteroidale Immunsuppressiva außer Tocilizumab. 25 % der Studienpopulation erhielten bis zum Datenschnitt der primären Analyse mindestens eine Folgetherapie (Tabelle 12). Häufigste Folgetherapien waren Venetoclax (10 %), Ibrutinib (9 %), Dexamethason (6 %), Lenalidomid (6 %) und Radiotherapie (6 %). Auch für die Folgetherapie liegen keine Angaben für den Datenschnitt der Update-Analyse vor. Innerhalb des IAS (die ersten 60 mit KTE-X19 behandelten Personen der Kohorte 1) wurde für den Datenschnitt vom 24.07.2019 die allogene SZT einer Person berichtet, nachdem durch KTE-X19 eine Remission erreichte wurde.

Das mediane Alter der Studienpopulation von Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 lag bei 65 Jahren, 42 % der Teilnehmenden war jünger als 65 Jahre. Lediglich 12 Personen (16 %) waren weiblich. Die überwiegende Mehrheit war europäischer Abstammung (89 %) und wurde in den USA behandelt (92 %). Ungefähr die Hälfte (54 %) des FAS wies ein klassisches MCL auf, ca. ein Viertel (26 %) ein blastoides MCL und bei 19 % war die Morphologie unbekannt. Gemäß s-MIPI wiesen 39 % des FAS ein niedriges, 41 % ein mittleres und 18 % ein hohes Risiko auf. Ki-67 wurde in 49 Personen (66,2 %) des FAS bestimmt und wies einen Median von 65 % (min: 1; max: 95) auf. 9 Personen (20 %) hatten einen Ki-67-Wert von kleiner 30 %. Die Mehrheit des FAS (86 %) war im Erkrankungsstadium IV, d. h. wies einen disseminierten Befall eines oder mehrerer extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall von Lymphknoten auf. Bei 8 % des FAS lag zu Baseline eine B-Symptomatik vor, bei 35 % eine Beteiligung der Milz, 58 % hatten eine extranodale Erkrankung und 14 % eine große Tumormasse. Ungefähr die Hälfte des FAS (51 %) wies eine Knochenmarkbeteiligung zu Studienbeginn auf. Die Anzahl an Vortherapien zu Studienbeginn war 1 bei 1 %, 2 bei 18 %, 3 bei 46 %, 4 bei 20 % und 5 bei 15 % des FAS. 42 % des FAS hatten vor Studieneinschluss eine autologe SZT erhalten. Angaben zu Krankheitsdauer und der Zeit zwischen dem letzten Rezidiv bzw. Progress und Einschluss in die Studie ZUMA-2 konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden.

Indirekter Vergleich mit externen Kontrollen

Um vergleichende Analysen der einarmigen Studie ZUMA-2 zu ermöglichen, führt der pU einen indirekten Vergleich mittels MAIC basierend auf einer Metaanalyse externer Kontrollstudien durch. Die externen Kontrollstudien wurden durch eine systematische Literaturrecherche identifiziert und insgesamt 4 Studien [8,13,18,19] für den Vergleich des „Gesamtüberlebens“, 2 Studien für den Vergleich des „Progressionsfreien Überlebens“ [8,19] und 8 Studien für den Vergleich der „Objektiven Ansprechrates“ [5,6,8,13,18,19,23,26] vom pU herangezogen. Für alle Studien kann keine hinreichende Vergleichbarkeit der externen Kontrollstudien mit der Studie ZUMA-2 nachgewiesen werden. Der durchgeführte indirekte Vergleich weist starke Limitationen auf, sodass die Studien und der indirekte Vergleich nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden. Eine ausführliche Beschreibung der Limitationen des indirekten Vergleichs findet sich in Abschnitt 2.1.

Im Folgenden werden die wesentlichen Punkte zusammengefasst.

Zu den auf Publikationen und einem Konferenzposter basierenden Studien fehlen detaillierte Angaben unter anderem zu Einschlusskriterien, Patientenfluss, Baseline-Charakteristika und Operationalisierung der Endpunkte, die zum Nachweis der Vergleichbarkeit notwendig sind. Auf Basis der vorliegenden Angaben muss davon ausgegangen werden, dass die Beschränkungen der Studienpopulation in der Studie ZUMA-2 auf Personen ohne ZNS-Beteiligung, mit ECOG-Status von 0 oder 1, mit der in klinischen Studien üblichen Anforderung bezüglich Nieren-, Leber-, Herz- und Lungenfunktion, ohne weitere Tumorerkrankungen und Infektionen, sowie der Ausschluss von Personen mit einer vorangegangenen allogenen SZT zu einer insgesamt fitteren Population der Studie ZUMA-2 im Vergleich zu den externen Kontrollstudien führt, bei denen solche Einschlusskriterien (vermutlich) nicht angewendet wurden. Für diese grundlegenden Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien der Studienpopulation ist eine Adjustierung anhand statistischer Verfahren wie dem MAIC nicht möglich. Beim MAIC erfolgt eine Angleichung der Studienpopulation an die externen Kontrollstudien mittels Gewichtung. Diese Gewichtung erfolgt anhand ausgewählter Kovariaten, die für eine vollständige Adjustierung alle Effektmodifikatoren und prognostischen Faktoren enthalten sollten. Der pU beschränkt die Anzahl an Kovariaten auf 6 (Ki-67 (≥ 30 , ≥ 50 %); Ansprechen auf vorherige BTK-Inhibitor-Therapie; Dauer vorherige BTK-Inhibitor-Therapie; blastoide Morphologie; Anzahl vorangegangener Therapielinien; vorangegangene autologe SZT) und bezieht dabei Kovariaten wie den Ki-67 ein, der sowohl in der Studie ZUMA-2 als auch in den externen Kontrollstudien für einen relevanten Anteil der Studie fehlende Werte aufweist und lässt Faktoren wie den s-MIPI unberücksichtigt. Zudem liegen in einigen Studien die Baseline-Charakteristika nicht in der für den Vergleich herangezogenen Population vor und wurden zudem nicht vor der Therapie von Interesse erhoben, sondern vor einer vorangegangenen Therapielinie oder zum Zeitpunkt der Diagnose. Insgesamt erscheint es nicht möglich auf Basis der durchgeführten Adjustierungen eine Strukturgleichheit zwischen der Studie ZUMA-2 und den externen Kontrollstudien zu erreichen. Bekannte und nicht berücksichtigte sowie unbekannt und nicht erhobene prognostische Faktoren und Effektmodifikatoren können die Ergebnisse verzerren. Ein valider, kausaler Effekt für den Vergleich von KTE-X19 mit der Standardbehandlung kann auf Basis der vorgelegten Analyse nicht geschätzt werden. Die beobachteten Effektstärken (z. B. Hazard Ratio: 0,20 (95%-KI: [0,11; 0,39]) für Gesamtüberleben im naiven, unadjustierten Vergleich für alle Studien, die Gesamtüberleben wie in der Studie ZUMA-2 ab Beginn der Folgetherapie messen [8,18,19]) haben zudem nicht die Größenordnung, bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist, d. h. es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Unterschiede allein durch Verzerrung zustande gekommen sind. Deshalb wird der Vergleich insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3 Mortalität

Bis zum Datenschnitt vom 31.12.2019 verstarben 31 % des FAS. Die mediane Überlebensdauer kann daher nicht geschätzt werden. Zu Monat 12 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 76,6 % (95%-KI: [65,1; 84,8]), zu Monat 24 bei 66,5 % (95%-KI: [52,8; 77,1]).

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Zu Monat 24 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 66,5 % (95%-KI: [52,8; 77,1]). Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von KTE-X19 auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Die EQ-5D-VAS wird als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Rücklaufquote zu Monat 6 wurde auf weniger als 70 % geschätzt, weshalb lediglich die Auswertungen bis Monat 3 dargestellt werden. Es wurden Responderanalysen über eine post hoc spezifizierte MID von 10 Punkten durchgeführt. Da 10 Punkte nicht 15 % der Skalenspannweite entsprechen und somit eine ergebnisgesteuerte Auswahl der Responderschwelle nicht ausgeschlossen werden kann [12], wird diese Analyse nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. In der kontinuierlichen Analyse zeigt sich eine deutliche Abnahme in der EQ-5D-VAS in Woche 4 im Vergleich zu Baseline um -7,8 Punkte (95%-KI: [-12,8; -2,7]). Zu Monat 3 ist die Abnahme weniger stark ausgeprägt (Mittelwert: -2,4 Punkte, 95%-KI: [-7,0; 2,3]).

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

In der EQ-5D-VAS zeigt sich 4 Wochen nach der Infusion eine deutliche Abnahme (Mittelwert: -7,8 Punkte, 95%-KI: [-12,8; -2,7]), die sich bis Monat 3 abschwächt (Mittelwert: -2,4 Punkte, (95%-KI: [-7,0; 2,3])). Eine Interpretation und Bewertung der Veränderungen in der EQ-5D-VAS ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von KTE-X19 auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

Innerhalb der Studie ZUMA-2 wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

4.6 Sicherheit

UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Leukapherese und Studienmonat 3 nach Infusion vollumfänglich und valide erhoben, sofern die Patientinnen und Patienten sich in der Post-Treatment-Phase befinden. Bei fehlendem Ansprechen (komplettes Ansprechen und teilweises Ansprechen) oder Progress nach Ansprechen oder nach 3 Monaten gingen die Teilnehmenden in die Langzeitnachbeobachtungsphase über, in der eine selektive Erhebung von UE und SUE erfolgte. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. Sicherheitsendpunkten in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.

In der Studienphase vor der Infusion werden UE laut Studienprotokoll zwar vollständig erhoben, allerdings werden sie nur eingeschränkt berichtet. UE nach der Leukapherese werden nur für einen Tag berichtet. Für den Zeitraum zwischen Leukapherese und konditionierender Chemotherapie werden keine UE berichtet und für die konditionierende Chemotherapie werden nur UE berichtet, die mit der konditionierenden Chemotherapie im Zusammenhang stehen, welche nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Angaben zur Nachbeobachtungszeit für UE liegen nicht vor. Innerhalb eines Tages nach der Leukapherese trat bei 19 % der Studienpopulation ein UE auf, bei 4 % mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Angaben zu SUE und UE, die zum Studienabbruch führten, liegen für die Leukapherese nicht vor. Ebenfalls liegen keine Angaben zu jeglichen UE während der konditionierenden Chemotherapie und bis zum Zeitpunkt der Infusion vor. Nach der KTE-X19-Infusion trat bei allen Teilnehmenden mindestens ein UE auf und bei 99 % eines mit einem Schweregrad ≥ 3 . SUE wurden für 71 % der Sicherheitspopulation beobachtet. Angaben zur Nachbeobachtungszeit für UE, die nach der KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, liegen nicht vor. Zu den Preferred Terms, die bei mehr als der Hälfte der Sicherheitspopulation auftreten, zählen „Fieber“ (94 %), „Anämie“ (68 %), „Neutrophilenzahl erniedrigt“ (54 %), „Thrombozytenzahl erniedrigt“ (51 %) und „Hypotonie“ (51 %). SUE mit einer Häufigkeit > 5 % betrafen die Preferred Terms „Fieber“, „Enzephalopathie“, „Hypotonie“, „Pneumonie“, „Hypoxie“, „Akute Nierenschädigung“, „Verwirrtheit“, „Anämie“, „Respiratorische Insuffizienz“ und „Sepsis“. Angaben zu den Häufigkeiten der Systemorganklasse der aufgetretenen SUE liegen für den Datenschnitt vom 31.12.2019 nicht vor. Als UE von besonderem Interesse wurden identifizierte („Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Neurologische Ereignisse“, „Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)“, „Infektionen“, „Hypogammaglobulinämie“) und potentielle Risiken („Immunogenität“, „Sekundäre Malignitäten“, „Replikationskompetente Retroviren“, „Tumorlyse-Syndrom“) der CAR-T-Zelltherapie spezifiziert. „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (91 %) und „Zytopenien“ (96 %) traten bei nahezu allen Studienteilnehmenden auf; ebenfalls häufig kamen „Neurologische Ereignisse“ (63 %) und „Infektionen“ (56 %) vor. „Hypogammaglobulinämie“ wurde bei 19 % der Sicherheitspopulation diagnostiziert. Selten sind dagegen „Sekundäre Malignitäten“ (7 %) und „Tumorlyse-Syndrom“ (1 %). Bis zum Datenschnitt vom 24.07.2019 wurden keine Fälle von „Immunogenität“ und „Replikationskompetenten Retroviren“ verzeichnet.

Bei der Interpretation der UE ist weiterhin zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden, z. B. bezüglich der Systemorganklasse „Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems“.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Die Sicherheit der Therapie mit KTE-X19 kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe, den unvollständigen Berichten von UE vor KTE-X19-Infusion und der teilweisen selektiven Erhebung von UE nach KTE-X19-Infusion nicht abschließend bewertet werden. Schwere UE (99 %) und SUE (71 %) treten nach der Infusion mit KTE-X19 häufig auf.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Tecartus® muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum von einem Arzt verabreicht werden, der in der Behandlung von hämatologischen Neoplasien erfahren ist und der in der Verabreichung von Tecartus® und dem Management von Patienten, die mit Tecartus® behandelt werden, geschult ist.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

KTE-X19 ist zugelassen für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor einschließen. Die Nutzenbewertung von KTE-X19 basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ZUMA-2. Es handelt sich bei der Studie ZUMA-2 um eine unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von KTE-X19 bei Erwachsenen mit r/r MCL.

Die vom pU vorgelegten Daten zu indirekten Vergleichen wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit der Studie ZUMA-2 als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie ZUMA-2 werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19)

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ZUMA-2	FAS N = 74
Mortalität¹⁾	
Todesfälle, n (%)	23 (31)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾	NR [24,6; NE]
Gesamtüberleben zu Monat 24 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ³⁾	66,5 [52,8; 77,1]
Morbidität⁴⁾	
EQ-5D-VAS: Veränderung zu Baseline, Mittelwert [95%-KI]	
Woche 4	-7,8 [-12,8; -2,7] ⁵⁾
Monat 3	-2,4 [-7,0; 2,3] ⁶⁾
Sicherheit¹⁾⁷⁾, n (%)	
UE CTCAE-Grad \geq 3	n = 68 ⁸⁾ 67 (99)
SUE	48 (71)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ⁹⁾	62 (91)
Zytopenie ⁹⁾	65 (96)
Neurologische Ereignisse ⁹⁾	43 (63)
Infektionen ⁹⁾	38 (56)
Hypogammaglobulinämie ⁹⁾	13 (19)
Sekundäre Malignitäten ⁹⁾	5 (7)
Tumorlyse-Syndrom ⁹⁾	1 (1)
Immunogenität ⁹⁾	k. A. ⁸⁾
Replikationskompetente Retroviren ⁹⁾	k. A. ⁸⁾

¹⁾ Datenschnitt vom 31.12.2019.

²⁾ Die mediane Überlebensdauer umfasst im FAS die Zeit von Studieneintritt/Leukapherese bis Tod oder Zensierung. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts lebten, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Ausnahme bildeten Personen, die nach dem Datenschnitt nachweislich lebten oder verstorben waren. Diese wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert. Berechnungsmethode nicht beschrieben.

- ³⁾ Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Person zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist.
- ⁴⁾ Datenschnitt vom 24.07.2019.
- ⁵⁾ n = 50.
- ⁶⁾ n = 53.
- ⁷⁾ Es werden nur nach der KTE-X19-Infusion aufgetretene Ereignisse dargestellt. UE, die mit oder nach einer erneuten KTE-X19-Infusion aufgetreten sind, wurden nicht berücksichtigt.
- ⁸⁾ Sicherheitspopulation.
- ⁹⁾ UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NR: nicht erreicht, NE: nicht schätzbar; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **Baek MJ, Kim K, Park YH, Kim S.** The validity and reliability of the Mini-Mental State Examination-2 for detecting mild cognitive impairment and Alzheimer's disease in a Korean population. *PLOS ONE* 2016;11(9):e0163792.
2. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
3. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
4. **Dreyling M, Buske C, Drach J, Herold M, Mey UJM.** Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom [online]. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2019. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/mantelzell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.
5. **Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al.** Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10020):770-778.
6. **Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al.** Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma-a "real world" study. *Hematol Oncol* 2017;35(4):528-535.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Tecartus (autologous anti-CD19-transduced CD3+ cells) EMEA/H/C/005102/0000: European Public Assessment Report [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2020. [Zugriff: 16.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecartus-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. **Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al.** Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica* 2019;104(2):e68-e71.
9. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-198.
10. **Gilead Sciences.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Tecartus). Rezidiertes oder refraktäres MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen; Modul 4A Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 15.02.2021.
11. **Gilead Sciences.** Tecartus 0,4 – 2 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. 2020. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2020. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500.
13. **Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, et al.** Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol* 2018;183(4):578-587.

14. **Kite Pharma.** A phase 2 multicenter study evaluating the efficacy of KTE-X19 in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2): primary analysis clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
15. **Kite Pharma.** A phase 2 multicenter study evaluating the efficacy of KTE-X19 in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2): study protocol [online]. ClinicalTrials.gov; 2018. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/13/NCT02601313/Prot_000.pdf.
16. **Kite Pharma.** A phase 2 multicenter study evaluating the efficacy of KTE-X19 in subjects with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (ZUMA-2): summary of ZUMA-2 update analysis (data cutoff 31 december 2019) [unveröffentlicht]. 2020.
17. **Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al.** Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-195.
18. **Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al.** Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2016;127(12):1559-1563.
19. **McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al.** Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol* 2020;189(4):684-688.
20. **Phillippo DM, Dias S, Elsada A, Ades AE, Welton NJ.** Population adjustment methods for indirect comparisons: a review of National Institute for Health and Care Excellence Technology appraisals. *International journal of technology assessment in health care* 2019;35(3):221-228.
21. **Pickard AS, Neary MP, 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.
22. **Precisionheor.** Updated meta-analysis and indirect comparison of interventions for relapsed or refractory mantle cell lymphoma previously treated with bruton tyrosine kinase inhibitors. Technical report. Prepared for Kite Pharma. Version 1 [unveröffentlicht]. 2020.
23. **Regny C, Oberic L, Guillaume M, Malak S, Sarkozy C, Clavert A, et al.** Clinical efficacy of the RiBVD regimen for refractory/relapsed (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) patients: a retrospective study of the LYSA group. Poster presented at EHA [online]. Den Haag (NED): European Hematology Association; 2019. [Zugriff: 19.04.2021]. URL: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266282/caroline.regny.clinical.efficacy.of.the.ribvd.regimen.for.refractory.relapsed.html>.
24. **Tombaugh TN, McIntyre NJ.** The Mini-Mental State Examination: A comprehensive review. *Journal of the American Geriatrics Society* 1992;40(9):922-935.
25. **Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al.** Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):57-66.
26. **Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al.** Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol* 2017;10(1):171.

Anhang

Tabelle 22: Responderanalysen der EQ-5D-VAS für eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in der Studie ZUMA-2 (Kohorte 1, Behandlung mit KTE-X19; Datenschnitt: 24.07.2019)

Studie ZUMA-2 Responderanalysen der EQ-5D-VAS für eine Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	mITT N = 68
Baseline, n	67
Mittelwert [95%-KI]	81,7 [77,9; 85,5]
Median (min, max)	85,0 (45,0; 100,0)
Woche 4, n	50
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%) ¹⁾	26 (52)
Monat 3, n	53
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte, n (%) ¹⁾	16 (30,2)

¹⁾ Eigene Berechnung des prozentualen Anteils bezogen auf alle Personen mit Angaben zu Baseline und zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt. Da zu Monat 6 die geschätzte Rücklaufquote unter 70 % lag (siehe Abschnitt 3.3) werden keine Ergebnisse zu Monat 6 dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL-5-Dimensions; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat.