

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

Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta[®])

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 1 |
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 9 |
| Abkürzungsverzeichnis | 14 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 20 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 21 |
| 4.2 Methodik..... | 45 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 45 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 47 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 49 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 49 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 49 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 50 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 52 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 53 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 53 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 55 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 55 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 56 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 78 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 79 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 81 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 85 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 87 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 87 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 87 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 87 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 89 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken..... | 90 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA..... | 91 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 92 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 93 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 93 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 112 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 115 |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT..... | 116 |
| 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS)..... | 120 |
| 4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS)..... | 127 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 4.3.1.3.1.3 | Progressionsfreies Überleben (PFS)..... | 136 |
| 4.3.1.3.1.4 | Objektive Ansprechrate (ORR) | 142 |
| 4.3.1.3.1.5 | Dauer des Ansprechens (DOR) | 150 |
| 4.3.1.3.1.6 | Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS..... | 155 |
| 4.3.1.3.1.7 | Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 | 160 |
| 4.3.1.3.1.8 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30..... | 174 |
| 4.3.1.3.1.9 | Unerwünschte Ereignisse | 186 |
| 4.3.1.3.2 | Subgruppenanalysen – RCT..... | 210 |
| 4.3.1.3.2.1 | Gesamtüberleben (OS) – Subgruppenanalysen | 234 |
| 4.3.1.3.2.2 | Ereignisfreies Überleben (EFS) - Subgruppenanalysen | 237 |
| 4.3.1.3.2.3 | Progressionsfreies Überleben (PFS) – Subgruppenanalysen..... | 242 |
| 4.3.1.3.2.4 | Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) – Subgruppenanalysen | 244 |
| 4.3.1.3.2.5 | Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS – Subgruppenanalysen..... | 246 |
| 4.3.1.3.2.6 | Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppenanalysen | 247 |
| 4.3.1.3.2.7 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ- C30 – Subgruppenanalysen | 251 |
| 4.3.1.3.2.8 | Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen | 256 |
| 4.3.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – RCT..... | 274 |
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 275 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 275 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 275 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 275 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 276 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 276 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 279 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... | 279 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 279 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 279 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 280 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 281 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 281 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 282 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 283 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 283 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 283 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 284 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 284 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen | 284 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 285 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 285 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 285 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 285 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 288 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 309 |
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 309 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 309 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 309 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 310 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten..... | 310 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 311 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 318 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | | 321 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 323 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 325 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 340 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 352 |
| Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen | | 374 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT und für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 22 |
| Tabelle 4-2: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff.... | 25 |
| Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 48 |
| Tabelle 4-4: Übersicht der Änderungen von Analysen aufgrund der Neueinreichung des Nutzendossiers pro Endpunkt..... | 59 |
| Tabelle 4-5: Patienten mit Beginn einer neuen Lymphomtherapie, die im post-hoc mEFS 1 und mEFS 2 nicht mehr als Ereignis zählen (Patienten werden zensiert)..... | 66 |
| Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte zur Sicherheit (Studie ZUMA-7)..... | 75 |
| Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 88 |
| Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 89 |
| Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 91 |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 92 |
| Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 93 |
| Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 94 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 95 |
| Tabelle 4-14: Demografie der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 96 |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 97 |
| Tabelle 4-16: Übersicht der dargestellten Analysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Datenschnitte der Studie ZUMA-7 (vorherige Einreichung vs. vorliegendes Nutzendossier)..... | 104 |
| Tabelle 4-17: Beobachtungsdauer auf Studien- und Endpunktebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)..... | 108 |
| Tabelle 4-18: Zeit zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes (Tage) für Full-Analysis-Set | 110 |
| Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 112 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 116 |
| Tabelle 4-21: Operationalisierung von OS..... | 120 |
| Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 121 |
| Tabelle 4-23: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)..... | 121 |
| Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 124 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von EFS..... | 127 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 129 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für EFS (post-hoc mEFS 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 130 |
| Tabelle 4-28: Ergebnisse für EFS (Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 133 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für EFS (präspezifiziertes EFS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 135 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von PFS | 137 |
| Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 138 |
| Tabelle 4-32: Ergebnisse für PFS (Prüfarztbewertung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 139 |
| Tabelle 4-33: Ergebnisse für PFS (verblindete zentrale Beurteilung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)..... | 140 |
| Tabelle 4-34: Operationalisierung von ORR | 142 |
| Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 143 |
| Tabelle 4-36: Ergebnisse für ORR gemäß Prüfarztbeurteilung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)..... | 143 |
| Tabelle 4-37: Ergebnisse für Ansprechraten (bestes Gesamtansprechen gemäß Prüfarztbeurteilung) nach Kategorien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)..... | 144 |
| Tabelle 4-38: Ergebnisse für Ansprechraten (bestes Gesamtansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) nach Kategorien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 145 |
| Tabelle 4-39: Bestes Ansprechen nach verblindeter zentraler Beurteilung zu Tag 50 (Studie ZUMA-7, FAS)..... | 148 |
| Tabelle 4-40: Operationalisierung von DOR | 150 |
| Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 151 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-42: Ergebnisse für DOR gemäß Prüfarztbeurteilung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS, nur Patienten mit objektivem Ansprechen) | 151 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für DOR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS, nur Patienten mit objektivem Ansprechen) | 153 |
| Tabelle 4-44: Operationalisierung von Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS | 155 |
| Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 156 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Rücklauf nach Visite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 156 |
| Tabelle 4-47: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 158 |
| Tabelle 4-48: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 | 160 |
| Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 161 |
| Tabelle 4-50: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Rücklauf nach Visite, Symptomatik) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 161 |
| Tabelle 4-51: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 165 |
| Tabelle 4-52: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 | 174 |
| Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 175 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Rücklauf nach Visite, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 175 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 179 |
| Tabelle 4-56: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen | 186 |
| Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 188 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 189 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 191 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 193 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis, mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) 198 | 198 |
| Tabelle 4-62: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis, mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 205 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis, mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 208 |
| Tabelle 4-64 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie ZUMA-7)..... | 212 |
| Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7) | 215 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für das post-hoc definierte mEFS 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS) | 238 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 247 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 251 |
| Tabelle 4-69: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für die Gesamtraten an UE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 257 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse der UE von speziellem Interesse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 265 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für häufige UE nach SOC und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 267 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF) | 273 |
| Tabelle 4-73: Liste der eingeschlossenen Studien | 275 |
| Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 276 |
| Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 277 |
| Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 277 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 278 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 278 |
| Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 280 |
| Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 281 |
| Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... | 281 |
| Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 282 |
| Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen | 284 |
| Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... | 284 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff | 291 |
| Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 309 |
| Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-7 | 340 |
| Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZUMA-7..... | 353 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 4-1: Krankheitsbeurteilung in der Studie ZUMA-7 | 64 |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 90 |
| Abbildung 4-3: Schema der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 25. Januar 2023) | 107 |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS)..... | 125 |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) | 125 |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot zu post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)..... | 132 |
| Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot zu Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)..... | 134 |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot zu EFS (präspezifiziert, verblindete zentrale Beurteilung) (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) | 136 |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) | 140 |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot zu PFS, verblindete zentrale Beurteilung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)..... | 141 |
| Abbildung 4-12: Objektives Ansprechen gemäß Prüfarzt im SOCT-Arm an und außerhalb Tag 50 mit anschließender ASCT ja/nein (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) | 146 |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot zu DOR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) | 152 |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot zu DOR, verblindete zentrale Beurteilung (Datenschnitt: 18. März 2023; Studie ZUMA-7, FAS)..... | 154 |
| Abbildung 4-15: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 15 Punkte (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 159 |
| Abbildung 4-16: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Fatigue – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 166 |
| Abbildung 4-17: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schmerzen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 167 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-18: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 168 |
| Abbildung 4-19: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 169 |
| Abbildung 4-20: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 170 |
| Abbildung 4-21: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 171 |
| Abbildung 4-22: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 172 |
| Abbildung 4-23: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 173 |
| Abbildung 4-24: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 180 |
| Abbildung 4-25: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 181 |
| Abbildung 4-26: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 182 |
| Abbildung 4-27: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 183 |
| Abbildung 4-28: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 184 |
| Abbildung 4-29: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) | 185 |
| Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für UE aller Grade (Zeit bis zum ersten Ereignis) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) | 190 |
| Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für UE mit Grad ≥ 3 (Zeit bis zum ersten Ereignis) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) | 190 |
| Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) | 191 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-33: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1)..... | 234 |
| Abbildung 4-34: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2)..... | 235 |
| Abbildung 4-35: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 3)..... | 235 |
| Abbildung 4-36: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 4)..... | 236 |
| Abbildung 4-37: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 5)..... | 236 |
| Abbildung 4-38: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 6)..... | 237 |
| Abbildung 4-39: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 7)..... | 237 |
| Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach ECOG-PS für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS 0) | 239 |
| Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach ECOG-PS für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS 1) | 239 |
| Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfarzt) für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (DLBCL nicht andernweitig klassifiziert)..... | 240 |
| Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfarzt) für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (großzellige Transformation vom follikulären Lymphom)..... | 240 |
| Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfarzt) für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation)..... | 241 |
| Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfarzt) für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (andere)..... | 241 |
| Abbildung 4-46: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 1)..... | 242 |
| Abbildung 4-47: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 2)..... | 243 |
| Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS=0) | 243 |
| Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS=1) | 244 |
| Abbildung 4-50: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 1)..... | 245 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 4-51: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 2)..... | 245 |
| Abbildung 4-52: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 1)..... | 246 |
| Abbildung 4-53: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 2)..... | 246 |
| Abbildung 4-54: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (Primär refraktär) | 248 |
| Abbildung 4-55: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (Rezidiv ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie)..... | 249 |
| Abbildung 4-56: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAIPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (0-1)..... | 250 |
| Abbildung 4-57: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAIPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (2-3)..... | 251 |
| Abbildung 4-58: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (männlich) | 253 |
| Abbildung 4-59: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (weiblich) | 254 |
| Abbildung 4-60: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (männlich) | 255 |
| Abbildung 4-61: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (weiblich) | 256 |
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Region für UE jeglicher Grade (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Nordamerika)..... | 258 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Region für UE jeglicher Grade (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Rest der Welt)..... | 259 |
| Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach prognostischem Marker (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (HGBL Double-Hit/Triple-Hit)..... | 259 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach prognostischem Marker (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Double-Expressor-Lymphom) | 260 |
| Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach molekularem Subtyp (Prüfartzt) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Keimzentrumsartig) | 260 |
| Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach molekularem Subtyp (Prüfartzt) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (aktivierte B-Zell-ähnlich)..... | 261 |
| Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (DLBCL) | 261 |
| Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation)..... | 262 |
| Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (primär refraktär) | 262 |
| Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Rezidiv ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie)..... | 263 |
| Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (primär refraktär) | 263 |
| Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Rezidiv ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie)..... | 264 |
| Abbildung 4-74: Flow-Chart der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 25. Januar 2023) | 351 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| 4-1BB | Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 9 |
| AAIPI | Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age Adjusted International Prognostic Index) |
| ABC | Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell) |
| alloSCT | Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation) |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AMIce, AMIS | Arzneimittel-Informationssystem |
| ASCT | Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation) |
| AST | Aspartat-Aminotransferase |
| Axi-Cel | Axicabtagen-Ciloleucel |
| BCL | B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma) |
| BET | Bromodomain and Extra-Terminal Domain |
| BTK | Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor |
| CAR | Chimärer Antigen-Rezeptor |
| CCR4 | C-C Chemokine Receptor Type 4 |
| CD | Cluster of Differentiation |
| CI | Konfidenzintervall (Confidence Interval); auch: KI |
| CIF | Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function) |
| CINAHL | Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature |
| cm | Zentimeter |
| CMH | Cochran-Mantel-Haenszel |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| COVID | Corona Virus Disease |
| CR | Vollständiges Ansprechen (Complete Response) |
| CRBN | Cereblon |
| CRL4 | Cullin-RING E3 Ubiquitin Ligase 4 |
| CRR | Rate des vollständigen Ansprechens (Complete Response Rate) |
| CRS | Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome) |
| CSP | Studienprotokoll (Clinical Study Protocol) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CSR | Studienbericht (Clinical Study Report) |
| CT | Computertomografie |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTR | Clinical Trials Register |
| DFS | Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival) |
| DGHO | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie |
| DHODH | Dihydroorotate Dehydrogenase |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DLBCL | Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma) |
| DOR | Dauer des Ansprechens (Duration of Response) |
| EBV | Epstein-Barr-Virus |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| ECOG-PS | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status |
| EED | Polycomb Protein EED |
| EFS | Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival) |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EMA | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency) |
| EMBASE | Excerpta Medica Database |
| EORTC | European Organization for Research and Treatment of Cancer |
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EQ-5D-5L | European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version |
| EU | Europäische Union (European Union) |
| EU-CTR | EU Clinical Trials Register |
| EudraCT | European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials |
| FAS | Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set) |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FDG PET/CT | ¹⁸ F-Fluorodesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GCB-like | Keimzentrum B-Zell-ähnlich (Germinal Center B-Cell-like) |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| GCP | Good Clinical Practice |
| HDAC | Histon-Deacetylase |
| HDT | Hochdosistherapie |
| HGBL | Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma) |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus |
| HLGT | High-Level Group Term |
| HLT | High-Level Term |
| HR | Hazard Ratio |
| HRQoL | Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life) |
| ICTRP | International Clinical Trials Registry Platform |
| IHC | Immunhistochemie |
| IPI | Internationaler prognostischer Index |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRAK4 | Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4 |
| ITT | Intention-to-Treat |
| i.v. | Intravenös |
| IXRS | Interaktives Voice/Web Response System |
| kg | Kilogramm |
| KGDH | α -Ketoglutarat-Dehydrogenase |
| KI | Konfidenzintervall (Confidence Interval); auch: CI |
| m ² | Quadratmeter |
| MALT-1 | Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1 |
| Max | Maximum |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MEDLINE | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online |
| mEFS | Modifiziertes ereignisfreies Überleben (Modified Event-Free Survival) |
| mg | Milligramm |
| MID | Minimal Important Difference |
| Min | Minimum |
| mL | Milliliter |
| MMRM | Mixed-Effect Models Repeated Measures |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| mRNA | Boten-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid) |
| mSAF | Modifiziertes Safety-Analyse-Set |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| mTOR | Mammalian Target of Rapamycin |
| MW | Mittelwert |
| n | Patienten mit Ereignis |
| N | Anzahl der Patienten der Analysepopulation |
| NA | Nicht zutreffend (Not applicable) |
| NCI | National Cancer Institute |
| NCT | National Clinical Trial |
| NE | Nicht abschätzbar (Not Estimable) |
| NK | Natürliche Killerzelle |
| NOS | Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified) |
| NR | Nicht erreicht (Not Reached) |
| OR | Odds Ratio |
| ORR | Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate) |
| OS | Gesamtüberleben (Overall Survival) |
| PD | Progression der Erkrankung (Progressive Disease) |
| PDH | Pyruvat Dehydrogenase |
| PFS | Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival) |
| PI3K | Phosphoinositid-3-Kinase |
| p.o. | Peroral |
| Pola-BR | Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab |
| PR | Partielles Ansprechen (Partial Response) |
| PRO | Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome) |
| PT | Preferred Term |
| pU | Pharmazeutischer Unternehmer |
| Q1 | Erstes Quartil |
| Q3 | Drittes Quartil |
| QLQ-C30 | Quality of Life Questionnaire-Core 30 |
| QoL | Lebensqualität (Quality of Life) |
| r/r | Rezidiert/refraktär |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| R-CHOP | Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin) + Vincristin (Oncovin) + Predniso(lo)n |
| R-DHAP | Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol) |
| R-DHAX | Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Oxaliplatin |
| R-ESHAP | Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon (Solu-Medrol) + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol) |
| R-GDP | Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (Platinol) |
| R-ICE | Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid |
| RCT | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) |
| RD | Risikodifferenz |
| RPSFT | Rank-Preserving-Structural-Failure-Time |
| RR | Relatives Risiko |
| sAAIPI | Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index) |
| SAP | Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan) |
| SCT | Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation); auch: SZT |
| SD | Stabiler Erkrankungszustand oder Stabile Erkrankung (Stable Disease) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMDs | Standardisierte Mittelwertdifferenzen |
| SMQ | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | Systemorganklasse (System Organ Class) |
| SOCT | Standard of Care Therapy |
| STD | Standardabweichung (Standard Deviation) |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes UE |
| SZT | Stammzelltransplantation (auch: SCT) |
| TBI | Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation) |
| THRCL | T-Zell/histiozytenreiches B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma) |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| TTNT | Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Therapy) |
| TUDI | Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement) |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal) |
| USA | Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) |
| VAS | Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale) |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization) |
| zbAM | Zu bewertendes Arzneimittel |
| zVT | Zweckmäßige Vergleichstherapie |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Das vorliegende Dossier, welches auf Basis der Befristung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht wird, dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) bei erwachsenen Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma; DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma, HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist und die für eine Hochdosistherapie (HDT) geeignet sind. Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet. Der G-BA befristete in seinem Beschluss vom 21. Dezember 2023 die Geltungsdauer des Beschlusses für diese Patientenpopulation bis zum 1. Juli 2024 [1].

Der G-BA begründete die Befristung des Beschlusses damit, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen aus der Studie ZUMA-7 für die Nutzenbewertung nicht geeignet waren, um einen Nutzen und Schaden für Axi-Cel auf Basis der vorgelegten Daten in der vorliegenden Bewertung zu beurteilen [2]. Für die erneute Nutzenbewertung sollen die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ZUMA-7, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden [2].

Die vom G-BA beschlossene Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses betrifft nicht die Patientenpopulation „Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind“. Für diese Patientenpopulation war im Rahmen der einarmigen, offenen multizentrischen Phase II-Studie ALYCANTE Evidenz für die Nutzenbewertung von Axi-Cel generiert worden und die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ALYCANTE im Rahmen der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890 dargestellt und vom G-BA bereits bewertet worden [2]. Aus diesem Grund wird im vorliegenden Nutzendossier auf die Darstellung der Evidenz dieser Population verzichtet.

Datenquellen

Die für die Nutzenbewertung von Axi-Cel vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen und kontrollierten Phase III-Zulassungsstudie ZUMA-7.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

| Kriterium | | Einschluss | Ausschluss |
|---|----------------------------|--|--|
| 1 | Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. | Andere Erkrankungen Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden |
| 2 | Intervention | Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation | Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen |
| 3 | Vergleichstherapie | Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) <i>oder</i> • R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) <i>oder</i> • R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie | Andere Interventionen |
| 4 | Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann | Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann |
| 5 | Studientyp | RCT | Nicht RCT |
| 6 | Studiendauer | Keine Einschränkung | |
| 7 | Publikationstyp | Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^a |
| a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden. | | | |

| Kriterium | Einschluss | Ausschluss |
|--|------------|------------|
| alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid | | |

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, wurde eine RCT, ZUMA-7, mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen.

In den Tragenden Gründen des vorherigen Verfahrens zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) bewertete der G-BA das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig [2]. Obwohl das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Unsicherheiten hinsichtlich des Verzerrungspotenzials beschrieb [3], wurden die Erläuterungen des pU zur Studiendurchführung und den Protokolländerungen ebenfalls berücksichtigt und als plausibel bewertet. Somit wurde kein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial abgeleitet und für die Studie ZUMA-7 ist somit von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit DLBCL und HGCL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die Aussagen zum Zusatznutzen werden im vorliegenden Dossier, welches auf Basis der Befristung durch den G-BA eingereicht wird, innerhalb der Teilpopulation von erwachsenen Patienten mit rezidiert/refraktärem (r/r) DLBCL, die für eine HDT geeignet sind, gegenüber der zVT Induktionstherapie mit R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) gefolgt von einer HDT mit anschließender autologer Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) oder allogener Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation, alloSCT) bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, getroffen.

Der Nutzenbewertung von Axi-Cel liegt die internationale, multizentrische, offene, Phase III-RCT ZUMA-7, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels (zbAM) Axi-Cel mit der zVT erlaubt, zu Grunde.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird, sofern erhoben und sofern adäquate Daten vorliegen, anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet:

- Mortalität: Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)
- Morbidität:
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des ereignisfreien Überlebens (Event-Free Survival, EFS)
 - Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)
 - Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR)
 - Vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR)
 - Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)
 - Symptomatik: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version visuelle Analogskala (EQ-5D-5L VAS) und European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen/-items (ergänzend)

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (ergänzend)
- Sicherheit: Unerwünschte Ereignisse (UE)

Tabelle 4-2 liefert eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse der Studie ZUMA-7 sowie die daraus folgende Ableitung des Zusatznutzens. Für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird der Zusatznutzen primär anhand des post-hoc definierten mEFS 1 abgeleitet; eine ebenfalls post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse, mEFS 2, und das in der Studie präspezifizierte EFS werden ebenfalls herangezogen. Bezüglich der Sicherheit wird ein UE von speziellem Interesse nur dargestellt, falls auf Gesamtebene, bei den schweren oder bei den schwerwiegenden Ereignissen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) wird unabhängig davon dargestellt, da es nur für den Axi-Cel-Arm erhoben wurde. UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) werden nur dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt.

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|--|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Mortalität | | | | | | |
| OS | 82/180 (46) | NE [28,6; NE] | 95/179 (53) | 31,1 [17,1; NE] | HR: 0,726 [0,540; 0,977] 0,0168 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode | 82/180 (46) | NE [28,6; NE] | 91/179 (51) | 15,5 [9,7; NE] | HR: 0,608 [0,449; 0,824] 0,0006 | |
| Morbidität | | | | | | |
| Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des ereignisfreien Überlebens | | | | | | |
| post-hoc mEFS 1 | 108/180 (60) | 7,2 [4,9; 15,5] | 133/179 (74) | 2,1 [1,7; 2,8] | HR: 0,412 [0,317; 0,535] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| post-hoc mEFS 2 (Sensitivitätsanalyse) | 106/180 (59) | 10,2 [5,1; 15,8] | 125/179 (70) | 2,8 [2,1; 3,9] | HR: 0,469 [0,360; 0,611] <0,0001 | |
| EFS (präspezifiziert) | 108/180 (60) | 8,3 [4,5; 15,8] | 144/179 (80) | 2,0 [1,6; 2,8] | HR: 0,398 [0,308; 0,514] <0,0001 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|---|--|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|--|---|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen (Prüfarztbeurteilung) | | | | | | |
| PFS | 101/180 (56) | 14,7 [5,4; 43,5] | 106/179 (59) | 3,7 [2,9; 5,3] | HR: 0,506 [0,383; 0,669] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| ORR | 149/180 (83) | - | 80/179 (45) | - | RR: 1,85 [1,55; 2,21] <0,0001 | |
| CR | 110/180 (61) | - | 61/179 (34) | - | RR: 1,79 [1,42; 2,27] <0,0001 | |
| DOR | 73/149 (49) | 41,7 [13,6; NE] | 43/80 (54) | 7,8 [5,0; NE] | HR: 0,791 [0,539; 1,162] 0,1144 | |
| Symptomatik | | | | | | |
| EQ-5D-5L VAS | Die Analysen zu diesen Endpunkten werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen ^a . | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | | | | | | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| Funktionsskalen und globaler Gesundheits- status des EORTC QLQ-C30 | Die Analysen zu diesen Endpunkten werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen ^a . | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|---|------------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Sicherheit | | | | | | |
| Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse | | | | | | |
| UE aller Grade | 178/178 (100) | 0,4 [0,3; 0,6] | 168/168 (100) | 0,1 [0,1; 0,1] | HR: 0,39 [0,31; 0,50] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schwere UE (Grad ≥3) | 164/178 (92) | 0,9 [0,8; 1,0] | 140/168 (83) | 0,5 [0,4; 0,5] | HR: 0,93 [0,74; 1,17] 0,5055 | |
| SUE | 108/178 (61) | 3,6 [1,4; 8,7] | 78/168 (46) | 4,6 [3,1; 8,6] | HR: 1,04 [0,77; 1,41] 0,7926 | |
| Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | | | |
| Neurologische Ereignisse | 110/178 (62) | 1,3 [1,2; 1,4] | 33/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 3,95 [2,67; 5,84] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Grad ≥3 | 38/178 (21) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 38,28 [5,26; 278,75] <0,0001 | |
| Schwerwiegend | 34/178 (19) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 32,82 [4,49; 239,79] <0,0001 | |
| CRS | 157/178 (88) | 1,0 [0,1; 0,1] | - | - | - | |
| Grad ≥3 | 11/178 (6) | NE [NE; NE] | - | - | - | |
| Schwerwiegend | 29/178 (16) | NE [NE; NE] | - | - | - | |
| Hypogamma- globulinämie | 22/178 (12) | 5,1 [5,0; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 15,67 [2,10; 117,17] 0,0003 | |
| Grad ≥3 | 0/178 | NE [NE; NE] | 0/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |
| Schwerwiegend | 0/178 | NE [NE; NE] | 0/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Zytopenie | 143/178 (80) | 1,0 [0,9; 1,1] | 135/168 (80) | 0,7 [0,5; 1,1] | HR: 0,88 [0,69; 1,11] 0,2679 | |
| Grad ≥ 3 | 135/178 (76) | 1,1 [1,0; 1,1] | 126/168 (75) | 1,1 [0,7; 1,9] | HR: 0,89 [0,69; 1,13] 0,3310 | |
| Schwerwiegend | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 31/168 (18) | NE [NE; NE] | HR: 0,25 [0,13; 0,49] <0,0001 | |
| Autoimmun- erkrankungen | 22/178 (12) | 5,1 [5,0; NE] | 3/168 (2) | 17,9 [NE; NE] | HR: 8,75 [2,05; 37,32] 0,0004 | |
| Grad ≥ 3 | 0/178 | NE [NE; NE] | 0/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |
| Schwerwiegend | 0/178 | NE [NE; NE] | 1/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |
| Herzrhythmus- störungen | 87/178 (49) | 3,9 [1,2; NE] | 34/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 2,82 [1,89; 4,20] <0,0001 | |
| Grad ≥ 3 | 8/178 (4) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 3,34 [0,71; 15,82] 0,1066 | |
| Schwerwiegend | 10/178 (6) | NE [NE; NE] | 4/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 2,13 [0,67; 6,82] 0,1919 | |
| Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT | | | | | | |
| Häufige UE nach SOC/PT | | | | | | |
| PT: Febrile Neutropenie | 7/178 (4) | 28,3 [12,1; NE] | 46/168 (27) | 7,2 [4,5; NE] | HR: 0,05 [0,02; 0,13] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| PT: Neutropenie | 77/178 (43) | NE [1,8; NE] | 29/168 (17) | NE [NE; NE] | HR: 2,72 [1,77; 4,17] <0,0001 | |
| PT: Thrombo- zytopenie | 23/178 (13) | NE [NE; NE] | 41/168 (24) | NE [NE; NE] | HR: 0,45 [0,27; 0,76] 0,0019 | |
| SOC: Herz- erkrankungen | 87/178 (49) | 3,9 [1,2; NE] | 36/168 (21) | NE [NE; NE] | HR: 2,64 [1,79; 3,90] <0,0001 | |
| PT: Sinus- tachykardie | 61/178 (34) | NE [NE; NE] | 17/168 (10) | NE [NE; NE] | HR: 3,79 [2,21; 6,50] <0,0001 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 5/178 (3) | NE [NE; NE] | 18/168 (11) | NE [NE; NE] | HR: 0,23 [0,09; 0,63] 0,0018 | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts | 151/178 (85) | 0,8 [0,8; 0,9] | 143/168 (85) | 0,2 [0,1; 0,3] | HR: 0,67 [0,53; 0,84] 0,0004 | |
| PT: Übelkeit | 96/178 (54) | 1,2 [1,1; NE] | 116/168 (69) | 0,8 [0,5; 1,5] | HR: 0,55 [0,42; 0,72] <0,0001 | |
| PT: Stomatitis | 6/178 (3) | NE [NE; NE] | 29/168 (17) | NE [NE; NE] | HR: 0,13 [0,05; 0,32] <0,0001 | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 165/178 (93) | 0,9 [0,8; 0,9] | 125/168 (74) | 0,6 [0,3; 0,9] | HR: 1,32 [1,04; 1,68] 0,0213 | |
| PT: Schüttelfrost | 48/178 (27) | NE [NE; NE] | 14/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 3,42 [1,88; 6,20] <0,0001 | |
| PT: Schleimhaut- entzündung | 1/178 (1) | NE [NE; NE] | 16/168 (10) | 7,0 [4,9; NE] | HR: 0,04 [0,01; 0,32] <0,0001 | |
| PT: Fieber | 161/178 (90) | 1,0 [0,9; 1,0] | 43/168 (26) | 6,9 [NE; NE] | HR: 8,87 [6,21; 12,68] <0,0001 | |
| SOC: Leber- und Gallenerkrankungen | 19/178 (11) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,83 [1,72; 19,72] 0,0013 | |
| PT: Hyper- transaminasämie | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 11,24 [1,46; 86,50] 0,0034 | |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 98/178 (55) | 4,3 [2,7; 10,9] | 55/168 (33) | 9,0 [4,6; NE] | HR: 1,44 [1,03; 2,02] 0,0315 | |
| PT: Orale Candidose | 16/178 (9) | NE [NE; NE] | 5/168 (3) | 7,1 [NE; NE] | HR: 3,73 [1,24; 11,17] 0,0116 | |
| PT: Rhinovirus- infektion | 11/178 (6) | 21,9 [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 4,23 [0,92; 19,36] 0,0434 | |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch | 23/178 (13) | 25,6 [NE; NE] | 33/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 0,53 [0,31; 0,92] 0,0214 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|---|-----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | |
| PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1/178 (1) | NE [NE; NE] | 13/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 0,06 [0,01; 0,49] 0,0004 | |
| PT: Alaninamino- transferase erhöht | 37/178 (21) | NE [NE; NE] | 16/168 (10) | NE [NE; NE] | HR: 2,16 [1,20; 3,88] 0,0084 | |
| PT: C-reaktives Protein erhöht | 23/178 (13) | NE [NE; NE] | 4/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,59 [1,93; 16,15] 0,0003 | |
| PT: Thrombozy- tenzahl vermindert | 32/178 (18) | NE [NE; NE] | 64/168 (38) | NE [3,3; NE] | HR: 0,38 [0,25; 0,59] <0,0001 | |
| PT: Gewicht erhöht | 5/178 (3) | NE [NE; NE] | 12/168 (7) | NE [NE; NE] | HR: 0,36 [0,13; 1,02] 0,0443 | |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernähr- ungsstörungen | 131/178 (74) | 1,0 [0,9; 1,1] | 93/168 (55) | 2,6 [1,7; 3,1] | HR: 1,44 [1,10; 1,88] 0,0068 | |
| PT: Hyper- glykämie | 33/178 (19) | NE [NE; NE] | 17/168 (10) | NE [NE; NE] | HR: 1,80 [1,00; 3,23] 0,0465 | |
| PT: Hypo- magnesiämie | 23/178 (13) | 5,0 [NE; NE] | 34/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 0,52 [0,30; 0,89] 0,0158 | |
| PT: Hyponatriämie | 25/178 (14) | NE [NE; NE] | 8/168 (5) | NE [NE; NE] | HR: 2,89 [1,30; 6,41] 0,0062 | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 137/178 (77) | 1,1 [1,0; 1,1] | 87/168 (52) | 3,0 [2,3; NE] | HR: 1,64 [1,25; 2,15] 0,0003 | |
| PT: Schwindel- gefühl | 40/178 (22) | NE [NE; NE] | 21/168 (13) | NE [NE; NE] | HR: 1,70 [1,00; 2,89] 0,0450 | |
| PT: Dysgeusie | 5/178 (3) | NE [NE; NE] | 14/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 0,29 [0,11; 0,82] 0,0127 | |
| PT: Enzephalo- pathie | 31/178 (17) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 15,39 [3,68; 64,28] <0,0001 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|-----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| PT: Kopf- schmerzen | 83/178 (47) | NE [1,2; NE] | 43/168 (26) | 7,0 [NE; NE] | HR: 2,02 [1,39; 2,93] 0,0001 | |
| PT: Periphere sensorische Neuropathie | 1/178 (1) | NE [NE; NE] | 10/168 (6) | NE [NE; NE] | HR: 0,08 [0,01; 0,61] 0,0018 | |
| PT: Somnolenz | 19/178 (11) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 9,05 [2,11; 38,84] 0,0003 | |
| PT: Tremor | 44/178 (25) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 45,93 [6,33; 333,18] <0,0001 | |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 83/178 (47) | 27,6 [1,5; NE] | 40/168 (24) | NE [NE; NE] | HR: 2,08 [1,43; 3,04] <0,0001 | |
| PT: Agitiertheit | 11/178 (6) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 4,92 [1,09; 22,25] 0,0215 | |
| PT: Verwirrtheits- zustand | 41/178 (23) | 27,6 [NE; NE] | 4/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 9,97 [3,57; 27,88] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 105/178 (59) | 1,2 [1,1; 3,5] | 72/168 (43) | NE [NE; NE] | HR: 1,39 [1,03; 1,88] 0,0295 | |
| PT: Husten | 47/178 (26) | NE [NE; NE] | 18/168 (11) | NE [NE; NE] | HR: 2,46 [1,43; 4,24] 0,0008 | |
| PT: Schluckauf | 9/178 (5) | NE [NE; NE] | 21/168 (13) | NE [NE; NE] | HR: 0,36 [0,16; 0,78] 0,0070 | |
| PT: Hypoxie | 38/178 (21) | NE [NE; NE] | 13/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 2,80 [1,49; 5,26] 0,0008 | |
| PT: Pleuraerguss | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 3,47 [0,98; 12,35] 0,0404 | |
| PT: Erythem | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 3,59 [1,01; 12,74] 0,0345 | |
| SOC: Gefäß- erkrankungen | 100/178 (56) | 1,4 [1,2; NE] | 56/168 (33) | NE [3,7; NE] | HR: 1,88 [1,35; 2,61] 0,0001 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| PT: Hypotonie | 80/178 (45) | NE [1,4; NE] | 25/168 (15) | NE [NE; NE] | HR: 3,56 [2,27; 5,59] <0,0001 | |
| Häufige schwere UE nach SOC/PT | | | | | | |
| PT: Febrile Neutropenie | 7/178 (4) | 28,3 [12,1; NE] | 46/168 (27) | 7,2 [4,5; NE] | HR: 0,05 [0,02; 0,13] <0,0001 | |
| PT: Neutropenie | 74/178 (42) | NE [3,1; NE] | 28/168 (17) | NE [NE; NE] | HR: 2,71 [1,75; 4,19] <0,0001 | |
| PT: Thrombo- zytopenie | 14/178 (8) | NE [NE; NE] | 37/168 (22) | NE [NE; NE] | HR: 0,29 [0,16; 0,55] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts | 21/178 (12) | 12,0 [NE; NE] | 30/168 (18) | 5,0 [5,0; NE] | HR: 0,53 [0,30; 0,94] 0,0261 | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 30/178 (17) | 6,0 [NE; NE] | 13/168 (8) | 7,1 [4,9; NE] | HR: 2,20 [1,12; 4,31] 0,0183 | |
| PT: Fieber | 15/178 (8) | 6,0 [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 13,18 [1,73; 100,25] 0,0012 | |
| PT: Thrombozy- tenzahl vermindert | 13/178 (7) | NE [NE; NE] | 60/168 (36) | NE [3,4; NE] | HR: 0,14 [0,08; 0,26] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 41/178 (23) | NE [NE; NE] | 15/168 (9) | 32,2 [NE; NE] | HR: 2,70 [1,47; 4,97] 0,0008 | |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 18/178 (10) | 27,6 [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 7,87 [1,82; 34,10] 0,0011 | |
| PT: Hypotonie | 21/178 (12) | NE [NE; NE] | 5/168 (3) | NE [NE; NE] | HR: 3,88 [1,46; 10,31] 0,0033 | |
| Häufige SUE nach SOC/PT | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 12/178 (7) | 21,1 [6,0; NE] | 26/168 (15) | NE [NE; NE] | HR: 0,19 [0,08; 0,44] <0,0001 | |
| PT: Febrile Neutropenie | 6/178 (3) | 28,3 [12,1; NE] | 22/168 (13) | NE [NE; NE] | HR: 0,09 [0,03; 0,32] <0,0001 | |

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|---|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 36/178 (20) | 6,0 [NE; NE] | 11/168 (7) | 8,6 [4,9; NE] | HR: 3,39 [1,68; 6,85] 0,0003 | |
| PT: Fieber | 34/178 (19) | 6,0 [NE; NE] | 8/168 (5) | 8,6 [NE; NE] | HR: 4,67 [2,07; 10,53] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 33/178 (19) | 18,0 [NE; NE] | 8/168 (5) | 17,9 [17,9; NE] | HR: 4,61 [2,04; 10,44] <0,0001 | |
| PT: Enzephalopathie | 17/178 (10) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 16,31 [2,17; 122,49] 0,0002 | |
| SOC: Gefäß- erkrankungen | 21/178 (12) | 35,7 [35,7; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,93 [1,75; 20,06] 0,0011 | |
| PT: Hypotonie | 17/178 (10) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,27 [1,54; 18,01] 0,0030 | |

Datenschnitt: 25. Januar 2023 (Endpunkte OS, PFS, ORR, CR, DOR, UE)
 Datenschnitt: 18. März 2021 (Endpunkte EFS, Symptomatik anhand der EQ-5D VAS, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30)
 Dargestellte Analysen auf dem vollständigen Analyse-Set (FAS) für die Endpunkte der Mortalität und Morbidität und auf dem modifizierten Safety-Analyse-Set (mSAF) für die Endpunkte der Sicherheit.
 UE nach SOC und PT werden in dieser Tabelle nur dargestellt, falls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Ein UE von speziellem Interesse wird in dieser Tabelle nur dargestellt, falls auf Gesamtebene, bei den schweren oder bei den schwerwiegenden Ereignissen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Das UE von speziellem Interesse CRS wird unabhängig davon dargestellt, da es nur für den Axi-Cel-Arm erhoben wurde. Im Vergleichsarm wurde es nicht erhoben, da das CRS ein identifiziertes Risiko von Axi-Cel ist, aber nicht bei Behandlung mit der im Vergleichsarm gegebenen Therapien auftritt.
 a: Aufgrund des schnell sinkenden Rücklaufs bei den patientenberichteten Endpunkten werden die zugehörigen Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, aber ergänzend in Modul 4 dargestellt.
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben (Modified Event-Free Survival); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

Mortalität

Bis zum Datenschnitt am 25. Januar 2023 waren 46% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 53% der Patienten im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 verstorben. Das mediane OS wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im Standard of Care Therapy (SOCT)-Arm lag die mediane Ereigniszeit bei 31,1 Monaten.

Die untere Grenze des Konfidenzintervalls (KI) der medianen Ereigniszeit im Axi-Cel-Arm liegt mit 28,6 Monaten nah an der medianen Ereigniszeit im SOCT-Arm, in dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls deutlich darunter bei 17,1 Monaten liegt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (Hazard Ratio (HR) [95%-KI]: 0,726 [0,540; 0,977]; $p=0,0168$). Dieser Vorteil von Axi-Cel wird durch die deutliche Differenz zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des medianen Überlebens und des zugehörigen Konfidenzintervalls bestärkt.

Ohne Berücksichtigung der Tatsache, dass für Patienten im SOCT-Arm, die nicht auf die randomisierte Behandlung ansprachen oder rezidierten, eine off-Protocol Folgetherapie mit chimären Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapien möglich war, kann der wahre Behandlungseffekt unterschätzt werden. Daher wird neben der ITT-Analyse auch die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach Rank-Preserving-Structural-Failure-Time (RPSFT)-Methode herangezogen. Um den wahren Behandlungseffekt besser einschätzen zu können, ist es sinnvoll, die Ereigniszeiten zu betrachten, die beobachtet worden wären, hätten Patienten im SOCT-Arm nicht auf eine CAR-T-Zell-Therapie gewechselt. Die RPSFT-Analyse bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu SOCT und zeigt einen noch größeren Effekt (HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824]; $p=0,0006$). Somit wird angenommen, dass der wahre Behandlungsunterschied von größerem Ausmaß ist, als er in der primären Analyse geschätzt wurde.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die Mortalität

Für die Endpunktkategorie **Mortalität** wird somit anhand der statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte **deutliche Verbesserung** des therapierelevanten Nutzens durch **eine moderate Verlängerung der Lebensdauer** im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung (VerfO) [4] von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie. Die Studie ZUMA-7 ist die **erste RCT seit etwa 30 Jahren** in der Indikation DLBCL, bei der ein **statistisch signifikanter Mortalitätsvorteil** gezeigt werden konnte und stellt somit einen Meilenstein im vorliegenden Indikationsgebiet dar [5-7].

Morbidität: Scheitern eines kurativen Therapieansatzes anhand des ereignisfreien Überlebens

Bei Patienten mit r/r DLBCL besteht auch in der Zweitlinie ein kurativer Therapieanspruch, wie auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung zum vorherigen Verfahren zu Axi-Cel bestätigt wurde [3]. Im Fall eines Behandlungserfolgs haben die Patienten eine gute Aussicht auf Heilung ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung [8]. In seinen Tragenden Gründen bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes und zog zur Ableitung eines Zusatznutzens trotz geäußerter Unsicherheiten bezüglich der in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten Operationalisierung des EFS (Tod jeglicher Ursache, Progression der Erkrankung, Beginn einer neuen Lymphomtherapie, SD als bestes Gesamtansprechen bis einschl. Tag 150) inklusive Sensitivitätsanalysen des pU und des IQWiG als Abbildung dieses patientenrelevanten Endpunkts heran [2].

Post-hoc (modifiziertes) EFS zur Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes anhand der Rückmeldungen von IQWiG und G-BA

Im Addendum der Nutzenbewertung erläuterte das IQWiG, wie das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden ist [9]: „Für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie ging aus dem Dossier des pU nicht hervor, ob dieses per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes (*definiert als Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression, Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] oder eines partiellen Ansprechens [PR] zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung über HDCT und autologe SZT im Vergleichsarm oder Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie*) darstellt.“

Gemäß den tragenden Gründen des G-BA wurde ein nicht quantifizierbarer Vorteil von Axi-Cel aus folgenden Gründen festgestellt:

- Das Nichterreichen eines CR zum Abschluss der Therapie sei nicht als eigenständige Komponente abgebildet
- Es gäbe Unsicherheiten, ob die Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie das Scheitern des kurativen Therapieansatzes adäquat abbildet

Um für diese neue Nutzenbewertung nach Fristablauf für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes die Punkte des G-BA und des IQWiG zu adressieren, wird für die Ableitung des Zusatznutzens ein **post-hoc definiertes modifiziertes EFS (mEFS 1)** herangezogen. Hierbei wurden die neuen Komponenten „Nichterreichen eines CR oder PR nach verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm“, sowie „Nichterreichen eines CR nach verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ hinzugefügt. Diese bilden die von G-BA und IQWiG geforderten Komponenten ab.

Bezüglich des Beginns einer neuen Lymphomtherapie werden nur solche Patienten als Ereignis gewertet, die zuvor einen durch den Prüfarzt festgestellten stabilen Erkrankungszustand (auch: stabile Erkrankung; Stable Disease, SD) oder eine Progression der Erkrankung (Progressive Disease, PD) aufwiesen. Es ist von Bedeutung zu unterstreichen, dass in der Studie ZUMA-7 alle klinischen Entscheidungen, wie z. B. der Beginn einer Folgetherapie, ausschließlich auf

der Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes (im Rahmen der Studie ZUMA-7 der Prüfarzt) getroffen wurden, wie es auch in der realen klinischen Praxis der Fall ist. Die Analyse erfolgte auf dem ersten Datenschnitt vom 18. März 2021, da danach keine verblindeten zentralen Krankheitsbeurteilungen mehr vorgesehen waren.

Anhand dieser neuen Definition, unterstützt durch eine **Sensitivitätsanalyse (posthoc mEFS 2)**, sowie in Kombination mit dem präspezifizierten EFS wird im Folgenden der Zusatznutzen abgeleitet. In dieser Sensitivitätsanalyse wird die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfarzt“ durch die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung“ ersetzt. Patienten mit vorangegangener PD wurden bereits durch die Komponente „Progression der Erkrankung nach verblindeter zentraler Beurteilung“ abgebildet. Es ist wichtig, auf die Einschränkungen dieser Analyse hinzuweisen: In der Studie ZUMA-7 wurden alle klinischen Entscheidungen (wie auch den Beginn einer Folgetherapie) ausschließlich auf der Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes (im Rahmen der Studie ZUMA-7 der Prüfarzt) getroffen, wie es auch in der realen klinischen Praxis der Fall ist. Die verblindeten, unabhängigen und zentralen Beurteilungen wurden nicht in Echtzeit durchgeführt, sondern nur zu Studienzwecken verwendet (d. h. verwendet im Rahmen der Bestimmung des primären Endpunkts durch die verblindete zentrale Beurteilung), wurden nicht an den Prüfarzt kommuniziert (die Bewertungen des Prüfarztes wurden auch nicht mit dem zentralen Reviewer geteilt) und wurden nicht in den klinischen Entscheidungsprozess für die Patienten integriert. Diese Sensitivitätsanalyse ist primär zur Bestätigung der primären Analyse unter Berücksichtigung der vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten bezüglich der unverblindeten Prüfarztbeurteilung zu werten.

Ergebnisse und Diskussion zum post-hoc definierten mEFS 1 und der Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2

Bis zum Datenschnitt am 18. März 2021 trat bei 60% der Patienten im Axi-Cel-Arm ein post-hoc mEFS 1-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 7,2 Monaten auf. Im Vergleichsarm lag der Anteil an Patienten mit Ereignis bei 74% mit einer medianen Ereigniszeit von 2,1 Monaten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,412 [0,317; 0,535], $p < 0,0001$). Die mediane Ereigniszeit war im Axi-Cel-Arm mehr als dreimal so lang wie im Vergleichsarm.

In beiden Behandlungsarmen war der häufigste Grund eine Krankheitsprogression, festgestellt durch eine verblindete zentrale Beurteilung (46% im Axi-Cel-Arm und 40% im Vergleichsarm). Im Axi-Cel-Arm war bei 12 Patienten (7%) der Tod jeglicher Ursache das auslösende Ereignis, bei 8 Patienten (4%) das Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 oder falls zutreffend bis einschließlich Monat 9 und bei 6 Patienten (3%) der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund festgestellter SD oder PD gemäß Prüfarztbeurteilung. Im Vergleichsarm war der zweithäufigste Auslöser eines post-hoc mEFS 1-Ereignisses bei 33 Patienten (18%) das Nichterreichen eines Ansprechens (partielleres Ansprechen [Partial Response, PR] oder CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) bis Tag 50, dem Zeitpunkt der Entscheidung für eine anschließende

HDT + ASCT. Bei 20 Patienten (11%) im Vergleichsarm führte der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD festgestellt durch den Prüfarzt zu einem Ereignis, bei 7 Patienten (4%) der Tod jeglicher Ursache und bei einem Patienten (1%) das Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150, oder falls zutreffend bis einschließlich Monat 9.

Es ist wichtig anzumerken, dass von den 8 Patienten im Axi-Cel-Arm, die aufgrund der Komponente „Nichterreichen eines CR an Tag 150 nach verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ ein Ereignis hatten, insgesamt 4 Patienten nach Monat 9 ein CR erreichten (3 Patienten verbesserten sich von PR auf CR und ein Patient von einer SD zu CR). Ein Patient hatte eine spätere Umwandlung von SD zu PR und 2 Patienten ein andauerndes PR nach Monat 18 ohne Progression der Erkrankung oder Notwendigkeit einer Folgetherapie.

Ebenso gab es einen Patienten im Axi-Cel-Arm, der ein post-hoc mEFS 1-Ereignis aufgrund einer Krankheitsprogression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung aufwies, der nach dieser initialen Krankheitsbeurteilung jedoch ein CR erreichte (ohne Einleitung einer neuen Lymphomtherapie). Auch bei diesem Patienten ist der kurative Ansatz der Axi-Cel-Therapie demnach nicht gescheitert. Somit ist insgesamt sogar von einer Unterschätzung des Behandlungsvorteils von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie in dieser post-hoc definierten Analyse auszugehen.

Dieses erst spät auftretende Ansprechen ist unter Behandlung mit CAR T-Zell-Therapien häufig zu beobachten, was darauf hindeutet, dass bei diesen genannten Patienten der kurative Therapieansatz ggf. noch nicht gescheitert ist. Dies wird durch die folgende Aussage der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) in ihrer Stellungnahme zum vorherigen Verfahren gestützt: *„Im Gegensatz zur autoHCT handelt es sich bei der CAR T-Therapie um eine dynamische Therapie, bei der das Therapeutikum u.U. monatelang im Organismus zirkulieren und wirksam sein kann. Insofern ist das Erreichen einer CR „nach Abschluss der Therapie“ zwar ein Indiz, aber kein Beweis für das Erreichen der Kuration, ebenso wenig wie das Nichterreichen einer CR im Sinne einer PR der Beweis für das Gegenteil ist“* [10].

In der konservativeren Sensitivitätsanalyse (post-hoc definiertes mEFS 2), in der eine neue Lymphomtherapie nur als Ereignis zählte, sofern zuvor eine SD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorlag, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,469 [0,360; 0,611], $p < 0,0001$). Im Axi-Cel-Arm lag in dieser Analyse der Anteil an Patienten mit Ereignis bei 59%, im Vergleichsarm bei 70%. Die mediane Ereigniszeit im Axi-Cel-Arm lag bei 10,2 Monaten und bei 2,8 Monaten im Vergleichsarm.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand der post-hoc definierten Analysen zu mEFS 1 und mEFS 2, sowie anhand des präspezifizierten EFS

Insgesamt konnte in der Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes durch das post-hoc definierte mEFS 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von erheblichem Ausmaß von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden, wobei das erhebliche Ausmaß des Behandlungsunterschieds durch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt wurde. Auch im Vergleich zur präspezifizierten Definition des EFS (gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) bleibt der dort gezeigte große Behandlungseffekt zugunsten von Axi-Cel bestehen.

In seinen Tragenden Gründen führte der G-BA an, dass für den vorliegenden Endpunkt nicht nur die Ereigniszeitanalyse, sondern auch der Anteil an Patienten mit Ereignis relevant sei [2]. Im vorliegenden Nutzendossier wird dennoch ausschließlich die Ereigniszeitanalyse als ausschlaggebende Analyse dargestellt: Das EFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und Morbidität, der sowohl den Tod jeglicher Ursache als auch die Progression der Erkrankung als Komponenten enthält. Die Hinauszögerung des Eintritts dieser Ereignisse ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und somit ist primär die Zeit bis zum Ereignis zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Somit wird unter Berücksichtigung der post-hoc definierten Endpunkte mEFS 1, der Sensitivitätsanalyse mEFS 2 und des präspezifizierten EFS für den **Morbiditätsendpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des EFS** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBl, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität: Weitere Endpunkte der Morbidität

Progressionsfreies Überleben

56% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 59% der Patienten im SOCT-Arm der Studie ZUMA-7 hatten eine Progression nach Prüfarztbeurteilung oder verstarben bis zum Datenschnitt vom 25. Januar 2023. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel wurde deutlich (HR [95%-KI]: 0,506 [0,383; 0,669]; $p < 0,0001$): Das mediane PFS im Axi-Cel-Arm betrug mit 14,7 Monaten fast das Vierfache des medianen PFS im SOCT-Arm (3,7 Monate). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der SOCT um 49,4% reduziert. Auch zum früheren Datenschnitt vom 18. März 2021 nach verblindeter zentraler Beurteilung konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel bereits nachgewiesen werden.

Objektives Ansprechen (CR oder PR), Vollständiges Ansprechen (CR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Ein objektives Ansprechen (CR oder PR) nach Prüfarztbeurteilung hatten 83% der Patienten im Axi-Cel-Arm der Studie ZUMA-7 und 45% der Patienten im Vergleichsarm bis zum

Datenschnitt vom 25. Januar 2023. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen (relatives Risiko (RR) [95%-KI]: 1,85 [1,55; 2,21], $p < 0,0001$). Ein CR gemäß Prüfarztbeurteilung auf die Behandlung hatten 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 34% der Patienten im SOCT-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]: 1,79 [1,42; 2,27], $p < 0,0001$) im Vergleich zu SOCT. Die mediane Dauer des vom Prüfarzt festgestellten Ansprechens lag im Axi-Cel-Arm mit 41,7 Monaten deutlich über der medianen Dauer von 7,8 Monaten im Vergleichsarm. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der DOR konnte nicht nachgewiesen werden.

Symptomatik anhand EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30

Wie in den Tragenden Gründen des G-BA der vorherigen Nutzenbewertung beschrieben, steigt der Anteil der fehlenden Werte bei allen patientenberichteten Endpunkten im Studienverlauf stark an; ebenfalls unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, zwischen den Studienarmen relevant. Der G-BA stufte aus diesem Grund die im vorherigen Nutzendossier und in der Stellungnahme eingereichten Daten als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein [2]. Aus diesem Grund werden trotz der eigentlichen Patientenrelevanz der Endpunkte der Symptomatik EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 und in Anhang 4-G2.4 und 4-G2.5 dargestellten Ergebnisse zeigen numerische oder statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel bezüglich der anhaltenden Verbesserung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes. Der Behandlungsvorteil für Axi-Cel wird durch die statistisch signifikanten Unterschiede der Mixed-Effect Models Repeated Measures (MMRM)-Analysen bestätigt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die weiteren Endpunkte der Morbidität

Ein frühes Rezidiv nach einer Zweitlinientherapie bedeutet für Patienten mit r/r DLBCL meist eine besonders schlechte Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf. Die betroffenen Patienten kommen in den meisten Fällen für eine weitere kurative Therapieoption nicht mehr infrage [11]. Neben dem Scheitern des kurativen Therapieansatzes, abgebildet durch das (post-hoc definierte modifizierte) EFS, sind somit auch das PFS und die weiteren Endpunkte des Tumorsprechens von höchster Relevanz und geeignet, im Rahmen der Morbidität einen Zusatznutzen für Axi-Cel gegenüber der zVT abzuleiten.

Das mediane PFS war im Axi-Cel-Arm mit 14,7 Monaten im Vergleich zu SOCT um fast das Vierfache statistisch signifikant verlängert. Im Hinblick auf ein objektives und ein vollständiges Ansprechen nach Prüfarztbeurteilung lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen. Die mediane Dauer des vom Prüfarzt festgestellten Ansprechens lag im Axi-Cel-Arm mit 41,7 Monaten deutlich über der medianen Dauer von 7,8 Monaten im Vergleichsarm. Ein objektives und ein vollständiges Ansprechen ist ein wichtiger prognostischer Marker [11]. Positive Effekte der Therapie mit

Axi-Cel im Vergleich zur SOCT waren auch hinsichtlich der Symptomatik erkennbar. Im Studienverlauf zeigten sich numerische oder statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel bezüglich der anhaltenden Verbesserung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes, jedoch werden die Endpunkte der Symptomatik nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie ZUMA-7, dass der Einsatz von Axi-Cel zu einer Verlängerung des EFS und einer Verbesserung des Ansprechens führt, ohne die Risiken einer vorhergehenden Induktions-Chemotherapie [5].

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie auch im Abschnitt zur Symptomatik beschrieben, werden die Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen. Die in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellten Analysen zur anhaltenden Verbesserung zeigen keine statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Statistisch signifikante Vorteile von Axi-Cel lagen in der MMRM-Analyse, dargestellt in Anhang 4-G2.6.3, vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist somit ein **Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind **nicht belegt**.

Sicherheit

Auflage für eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung durch den G-BA ist die Darstellung von Ereigniszeitanalysen für UE basierend auf einer Auswertungspopulation, mit der für den Axi-Cel-Arm auch UE, die während der vorbereitenden Prozesse (d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion) vor Infusion mit Axi-Cel auftraten, in der Auswertung berücksichtigt werden [2]. Aus diesem Grund wurde die Darstellung der Sicherheit in diesem Nutzendossier grundsätzlich überarbeitet und durch die Darstellung von Ereigniszeitanalysen auf einer neu definierten Auswertungspopulation, dem modifizierten Safety-Analyse-Set, wurde den Auflagen des G-BA Folge geleistet.

Insgesamt 178 Patienten der 180 in den Axi-Cel-Arm randomisierten Patienten unterzogen sich einer Leukapherese und wurden somit in das modifizierte Safety-Analyse-Set eingeschlossen. Im SOCT-Arm erhielten 168 der 179 in diesen Arm randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie. Auftretende UE wurden im Axi-Cel-Arm ab der Leukapherese und im SOCT-Arm ab der ersten Gabe der Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen.

Gesamtraten an UE

Hinsichtlich der Sicherheit konnten in der Studie ZUMA-7 sowohl negative als auch positive Effekte durch die Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT beobachtet werden. Insgesamt traten bei allen Patienten mindestens ein UE im Studienverlauf auf, es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (HR [95%-KI]: 0,39 [0,31; 0,50], $p < 0,0001$). Bei 92% der Patienten im Axi-Cel-Arm traten schwere UE auf, im Vergleichsarm waren es 83%. Mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) konnte bei 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei 46% der Patienten im Vergleichsarm beobachtet werden. Es zeigt sich weder bei den schweren UE noch bei den SUE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen.

UE von speziellem Interesse

Innerhalb der UE von speziellem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel in Bezug auf neurologische Ereignisse (jeglicher Grad: HR [95%-KI]: 3,95 [2,67; 5,84], $p < 0,0001$, Grad ≥ 3 : HR [95%-KI]: 38,28 [5,26; 278,75], $p < 0,0001$ und schwerwiegende UE: HR [95%-KI]: 32,82 [4,49; 239,79], $p < 0,0001$). Ebenfalls konnten statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Axi-Cel bei den UE von speziellem Interesse Hypogammaglobulinämie, Autoimmunerkrankungen und Herzrhythmusstörungen beobachtet werden. Es gab allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schweren und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen und Autoimmunerkrankungen und in beiden Armen traten keine schwere oder schwerwiegende Hypogammaglobulinanämien im Studienverlauf auf.

Dem gegenüber steht ein statistisch signifikanter Vorteil von Axi-Cel bei schwerwiegenden Zytopenien, die 18% der Patienten im SOCT-Arm erfuhren im Vergleich zu 7% im Axi-Cel-Arm (HR [95%-KI]: 0,25 [0,13; 0,49], $p < 0,0001$). Das CRS wurde im SOCT-Arm nicht erhoben, da es ein identifiziertes Risiko von Axi-Cel ist, aber keines der Chemotherapien, die im Vergleichsarm gegeben wurden. Im Axi-Cel-Arm trat das CRS bei 157 Patienten (88%) auf.

UE nach SOC/PT

Aufgeschlüsselt nach SOC und PT zeigen sich bei den **häufigen UE der Grade ≥ 3** statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel hinsichtlich des PT Neutropenie, der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, des PT Fieber, der SOC Erkrankungen des Nervensystems, der SOC Psychiatrische Erkrankungen, der SOC Gefäßerkrankungen und des PT Hypotonie.

Statistisch signifikante Vorteile durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT bezüglich der **häufigen UE der Grade ≥ 3** erfahren die Patienten hinsichtlich der PT febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des PT Thrombozytenzahl vermindert.

Bezüglich der **häufigen SUE** zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel hinsichtlich der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, des PT Fieber, der SOC Erkrankungen des Nervensystems, des PT Enzephalopathie, der SOC Gefäßerkrankungen und des PT Hypotonie. Statistisch signifikante Vorteile durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT bezüglich der **häufigen SUE** erfahren die Patienten hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und des PT Febrile Neutropenie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die Sicherheit

Das in der Studie ZUMA-7 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Axi-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19 (Cluster of Differentiation)-CAR-T-Zell-Therapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das CRS sowie neurologische Ereignisse. Ein CRS trat bei 88% der Patienten des Axi-Cel-Studienarms auf, davon bei 6% mit einem Grad ≥ 3 . Die Symptome, die von Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel über Muskel- und Gelenkschmerzen bis hin zu einer unkontrollierten systemischen Entzündungsreaktion reichen können [12], traten im Median innerhalb von drei Tagen nach Axi-Cel-Infusion auf, waren im Studienverlauf der ZUMA-7 gut behandelbar und klangen im Median nach sieben Tagen ab. Neurologische Ereignisse traten bei 62% der Patienten im Axi-Cel-Arm auf, 21% der Patienten hatten neurologische Ereignisse der Grade ≥ 3 und 19% hatten schwerwiegende neurologische Ereignisse.

Zu berücksichtigen ist, dass seit der 2018 erfolgten Erstzulassung von Axi-Cel in den behandelnden Kliniken zunehmend Erfahrungen gesammelt und dadurch wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt worden sind. Umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurden mittlerweile etabliert, die gewährleisten, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind [13]. Im Laufe der Zeit sind sowohl in den verschiedenen Studien mit Axi-Cel als auch im Versorgungsalltag die Raten an schwerwiegenden Ereignissen wie CRS und neurologische Ereignisse zurückgegangen, während die Wirksamkeit von Axi-Cel konstant blieb und das Toxizitätsmanagement verbessert wurde [14, 15]. Auch in der Fachinformation wird ausdrücklich auf das mögliche Auftreten eines CRS und neurologischer Ereignisse, die notwendige Überwachung der Patienten und das Management eines CRS mit Tocilizumab hingewiesen [16].

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

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

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

In der Studie ZUMA-7 zeigt sich für das OS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen anhand der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse gegenüber der Vergleichstherapie. Dies ist der erste statistisch signifikante Mortalitätsvorteil in der Indikation DLBCL seit etwa 30 Jahren und stellt somit einen Meilenstein im Indikationsgebiet dar [5-7].

Von besonderer Patientenrelevanz bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist der Morbiditätsendpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, der im vorliegenden Nutzendossier mittels zwei post-hoc definierten Analysen eines modifizierten EFS und der in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten Definition des EFS umfassend abgebildet wurde. Es zeigen sich hierbei konsistente statistisch signifikante Vorteile von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie, deren Ausmaß als erheblich eingestuft werden kann. Die statistisch signifikanten Vorteile ebenfalls erheblichen Ausmaßes für PFS und ORR, sowie eine merkliche Verlängerung der Dauer des Ansprechens stützen diesen Vorteil in der Morbidität. Bezüglich der Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird aufgrund Unsicherheiten bezüglich der Daten kein Zusatznutzen abgeleitet.

Den klaren Vorteilen einer Therapie mit Axi-Cel für Patienten mit r/r DLBCL hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen negative Effekte bezüglich der Verträglichkeit gegenüber. In der Studie ZUMA-7 zeigten sich bereits bekannte und für eine CAR-T-Zell-Therapie charakteristische, früh auftretende und in der Regel reversible Nebenwirkungen. In anderen Anwendungsgebieten, in denen CAR-T-Zell-Therapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnte bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption dar, die auch in der Leitlinie der DGHO als Standardtherapie für Patienten mit einem frühen Rezidiv in der Zweitlinie empfohlen wird [11].

Durch die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung kann gewährleistet werden, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Die beobachteten Nebenwirkungen sollten dabei immer im Kontext des Therapieeffekts, der eine potenzielle Heilung der Patienten umfasst, betrachtet werden.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zell-Therapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage. Somit kann für Axi-Cel für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Das vorliegende Dossier, welches auf Basis der Befristung durch den G-BA eingereicht wird, dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Axi-Cel bei erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist und die für eine HDT geeignet sind. Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT abgeleitet. Der G-BA befristete in seinem Beschluss vom 21. Dezember 2023 die Geltungsdauer des Beschlusses für diese Patientenpopulation bis zum 1. Juli 2024 [1].

Der G-BA begründete die Befristung des Beschlusses damit, dass die vom pU vorgelegten Auswertungen zu UE aus der Studie ZUMA-7 für die Nutzenbewertung nicht geeignet waren, um einen Nutzen und Schaden für Axi-Cel auf Basis der vorgelegten Daten in der vorliegenden Bewertung zu beurteilen [2]. Für die erneute Nutzenbewertung sollen die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ZUMA-7, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, vorgelegt werden [2].

Die vom G-BA beschlossene Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses betrifft nicht die Patientenpopulation „Erwachsene mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), die für eine Hochdosistherapie nicht infrage kommen und innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinientherapie rezidivieren oder auf diese refraktär sind“. Für diese Patientenpopulation war im Rahmen der einarmigen, offenen multizentrischen Phase II-Studie ALYCANTE Evidenz generiert worden, die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten aus der Studie ALYCANTE im Rahmen der Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890 dargestellt und vom G-BA bereits bewertet worden [2].

Patientenpopulation

Die gemäß Indikation zugelassene Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren oder gegenüber dieser refraktär sind und die HDT-fähig sind [16].

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist eine gegen B-Lymphozyten-Antigen CD19 gerichtete Immuntherapie mit genetisch modifizierten autologen T-Zellen. Gemäß Fachinformation wird dem Patienten nach einer Lymphodepletion (500 mg/m² intravenös [i.v.] Cyclophosphamid und 30 mg/m² i.v. Fludarabin über drei Tage) eine Einzeldosis von 2x10⁶ CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (ab einem Gewicht von 100 kg max. 2x10⁸ CAR-positive, lebensfähige T-Zellen) verabreicht [16].

Vergleichstherapie

Der G-BA legte in seinen Tragenden Gründen am 21. Dezember 2023 die folgende zVT fest [2]:

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

Induktionstherapie mit

- R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason) oder
- R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder
- R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin)

gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-Related Quality of Life, HRQoL)
- Sicherheit

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich die nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien:

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

| Kriterium | | Einschluss | Ausschluss |
|-----------|----------------------------|---|--|
| 1 | Patientenpopulation | Erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) und hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist und die HDT-fähig sind. | Andere Erkrankungen Tierexperimentelle Studien Gesunde Probanden |
| 2 | Intervention | Behandlung mit Axi-Cel gemäß Fachinformation | Behandlung mit Axi-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen |
| 3 | Vergleichstherapie | Induktionstherapie mit <ul style="list-style-type: none"> • R-GDP (Rituximab + Gemcitabin + Cisplatin + Dexamethason) <i>oder</i> • R-ICE (Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid) <i>oder</i> • R-DHAP (Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin) gefolgt von einer HDT mit ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie | Andere Interventionen |
| 4 | Endpunkte | Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann | Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Sicherheit verwendet werden kann |
| 5 | Studientyp | RCT | Nicht RCT |
| 6 | Studiendauer | Keine Einschränkung | |
| 7 | Publikationstyp | Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht | Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden ^a |

a: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.

alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe

Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl;

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large

| Kriterium | Einschluss | Ausschluss |
|--|------------|------------|
| B-Cell Lymphoma); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + Cytarabin + Cisplatin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Cisplatin + Dexamethason; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid | | |

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

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

Die Ergebnisse der Suchen werden in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

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

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

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

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Es wurde für die vorliegende Fragestellung eine Studie identifiziert, die in die Bewertung eingeschlossen werden konnte. Hierbei handelt es sich um die randomisierte, multizentrische und kontrollierte Phase III-Studie ZUMA-7. Das Design und die Methodik der Studie ZUMA-7 wird in Abschnitt 4.3.1 dargestellt, zusätzlich erfolgt eine zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements inklusive Flow-Chart in Anhang 4-E.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

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

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Region
- Größe
- Gewicht
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Bestes Ansprechen auf Erstlinientherapie
- Ansprechen auf Erstlinientherapie bei Randomisierung

- Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index, sAAIPI) zum Screeningzeitpunkt
- Art der Erkrankung
- Molekularer Subtyp
- Erkrankungsstadium
- Prognostische Marker
- CD19-positiv
- CD19-H-Score
- Vorhandensein von B-Symptomatik
- S (Beteiligung der Milz)
- E (extranodale Erkrankung)
- X (große Tumormasse)
- Knochenmarkbeteiligung
- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- Anzahl Tage zwischen Screening und Randomisierung

Patientenrelevante Endpunkte

Als patientenrelevant werden folgende Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte eingestuft:

Mortalität

- OS

Morbidität

- EFS
- PFS
- ORR
- DOR
- Symptomatik anhand EQ-5D-5L VAS
- Symptomatik anhand EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Sicherheit

- Jegliche UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)

- Schwere UE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
- SUE (Gesamtrate sowie getrennt nach SOC und PT)
- UE von speziellem Interesse

Die Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden in diesem Nutzendossier dargestellt, aber aufgrund des niedrigen Rücklaufs der Fragebögen und der daraus entstehenden Unsicherheit nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Änderungen zu patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zum vorherigen Nutzendossier

Durch die Befristung des Beschlusses zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation ergeben sich für die Darstellung mehrerer der genannten nutzenbewertungsrelevanten Endpunkte Änderungen gegenüber dem zuvor eingereichten Nutzendossier des vorherigen Verfahrens zu Axi-Cel (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890). So wurde die Befristung durch den G-BA damit begründet, dass die bisherig vorgelegten dichotomen Analysen auf dem in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten SAF für die Nutzenbewertung nicht geeignet seien [2]. Aus diesem Grund werden für die Endpunkte der Sicherheit Ereigniszeitanalysen auf einem neu definierten Analyse-Set, dem mSAF, dargestellt. Den Endpunkt EFS betreffend wird im folgenden Nutzendossier ein post-hoc definiertes modifiziertes EFS (mEFS 1) mit einer ebenfalls post-hoc definierten Sensitivitätsanalyse (mEFS 2) vorgelegt. Ziel der Neudefinierung ist die Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes durch das post-hoc definierte mEFS unter Berücksichtigung von Kritikpunkten des IQWiG und des G-BA an der präspezifizierten Operationalisierung des EFS [2, 3, 9]. Für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird supportiv eine nicht-vergleichende Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung dargestellt, die bereits in der schriftlichen Stellungnahme vorgelegt wurde [17]. In der folgenden Tabelle 4-4 sind die wesentlichen Änderungen im Vergleich zum vorherigen Nutzendossier pro Endpunkt zusammengefasst:

Tabelle 4-4: Übersicht der Änderungen von Analysen aufgrund der Neueinreichung des Nutzendossiers pro Endpunkt

| Endpunkt | Änderungen bzw. neue Analysen |
|---|--|
| OS | Darstellung zusätzlicher Subgruppenanalysen, um alle relevanten präspezifizierten Subgruppen der Studie ZUMA-7 zu untersuchen. Deskriptive Darstellung der Folgetherapien zum Datenschnitt 25. Januar 2023 zur besseren Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene, bereits im Rahmen der Stellungnahme des vorherigen Verfahrens eingereicht. |
| EFS | Neue Operationalisierung eines post-hoc definierten modifizierten EFS (mEFS 1) zum Datenschnitt 18. März 2021, inklusive Subgruppenanalysen und einer ebenfalls post-hoc definierten Sensitivitätsanalyse (mEFS 2). Das präspezifizierte EFS nach verblindeter zentraler Beurteilung zum selben Datenschnitt wird weiterhin dargestellt. EFS nach Prüfarztbeurteilung wird nicht mehr dargestellt; diese Analysen sind im vorhergehenden Dossier einzusehen. |
| PFS | Keine zusätzlichen Analysen |
| ORR | Keine zusätzlichen Analysen |
| DOR | Keine zusätzlichen Analysen |
| EQ-5D-5L VAS | Zusätzliche Darstellung der Zeit bis zur ersten Verbesserung (in Anhang 4-G2.4.4), bereits im Rahmen der Stellungnahme des vorherigen Verfahrens eingereicht. Keine Darstellung der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 7 Punkte, da die geforderte Verbesserung um 15 Punkte bereits dargestellt ist. |
| EORTC QLQ-C30 | Zusätzliche Darstellung der Zeit bis zur ersten Verbesserung (in Anhang 4-G2.5.4 und 4-G2.6.4), bereits im Rahmen der Stellungnahme des vorherigen Verfahrens eingereicht. |
| Endpunkte der Sicherheit | Darstellung von Ereigniszeitanalysen auf einem neuen Analyse-Set definiert anhand der Vorgaben des G-BA. Erweiterung der im Dossier präsentierten UE von speziellem Interesse auf alle identifizierten, sowie potenziellen Risiken präspezifiziert im Studien-SAP. Darstellung zusätzlicher Subgruppenanalysen, um alle relevanten präspezifizierten Subgruppen der Studie ZUMA-7 zu untersuchen. |
| DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mEFS: Modifiziertes EFS; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale) | |

Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte:

Im Folgenden wird die Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte erläutert.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Operationalisierung

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

In der Hauptanalyse zum OS werden Patienten gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet, jedoch kann dadurch ohne die Berücksichtigung, dass Patienten im Vergleichsarm Axi-Cel oder eine andere CAR-T-Zell-Therapie als Folgetherapie erhalten konnten, Confounding auftreten und der wahre Behandlungseffekt unterschätzt werden. Um den wahren Behandlungseffekt besser einschätzen zu können, ist es sinnvoll, die Überlebenszeiten zu betrachten, die beobachtet worden wären, hätten Patienten im SOCT-Arm nicht auf eine CAR-T-Zell-Therapie als Folgetherapie gewechselt [18].

Um den Einfluss eines Beginns der Behandlung mit Axi-Cel im SOCT-Arm auf den Behandlungseffekt einschätzen zu können und den wahren Behandlungseffekt für OS besser bewerten zu können, wird dafür die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode mit Rezensierung für Behandlungswechsler dargestellt [14, 19, 20]. In der RPSFT-Methode wird angenommen, dass der Behandlungseffekt von Axi-Cel gegenüber SOCT sich multiplikativ um einen festen Faktor auf die Überlebenszeit ab dem Beginn von Axi-Cel auswirkt und dass der Behandlungseffekt nach Wechsel gleich groß ist wie der bei Patienten, die initial Axi-Cel erhielten. Dieser multiplikative Faktor wird als relative Zu- oder Abnahme des Überlebens bei einem Wechsel auf Axi-Cel interpretiert und kann so zur Rekonstruktion der hypothetischen Überlebenszeit von SOCT-Patienten verwendet werden, die beobachtet worden wären, hätte der Behandlungswechsel nicht stattgefunden. Die RPSFT-Methode ist in den Fällen geeignet, in denen ein Behandlungswechsel nicht dem Zufall unterliegt und ein großer Anteil der Patienten die Behandlung wechselt [21].

Patientenrelevanz

Die Gesamtmortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist von grundlegender Bedeutung, ob und wie lange ein Patient durch die erhaltene Therapie überlebt. Dies bestätigt auch der G-BA in der VerfO sowie im Rahmen des Beratungsgesprächs 2020-B-240 [4, 22], außerdem schloss der G-BA im vorherigen Verfahren zu Axi-Cel (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) das OS als patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung mit ein [1].

Validität

Aufgrund der oben beschriebenen Operationalisierung unterliegen die patientenrelevanten Endpunkte in der Kategorie Mortalität keiner subjektiven Interpretation und sind daher auch bei offenem Studiendesign als valide anzusehen.

In der initialen Nutzenbewertung des IQWiG wurden die Ergebnisse des OS als nicht interpretierbar angesehen, einerseits aufgrund eines angeblich hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) und andererseits aufgrund fehlender Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien zum späteren Datenschnitt [3]. Die Angaben zu den Folgetherapien wurden im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht und in diesem Nutzendossier in Tabelle 4-23 dargestellt.

Die erhaltenen Folgetherapien wurden sowohl vom IQWiG in seinem Addendum der Nutzenbewertung als auch vom G-BA in seinen Tragenden Gründen als angemessen eingestuft [2, 9]. Das IQWiG merkt in seiner Bewertung an, dass für einen relevanten Anteil der Patienten im Vergleichsarm der Beginn einer Folgetherapie potenziell noch nicht angezeigt war, was sich verzerrend auf das OS auswirken könnte [9]. Eine solche mögliche Verzerrung kann nicht restlos ausgeschlossen werden. Auf Studienebene wird entgegen der Einwände des IQWiG von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, was der G-BA in seinen Tragenden Gründen bestätigte [2] (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.2). Aus diesem Grund wird dennoch von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial für das OS ausgegangen. In seinen Tragenden Gründen stuft der G-BA das Verzerrungspotenzial für das OS in der Studie ZUMA-7 ebenfalls als niedrig ein [2].

Im vorliegenden Nutzendossier werden die gleichen Analysen zum OS präsentiert, die bereits im vorherigen Verfahren vorgelegt wurden. Um mögliche Subgruppeneffekte umfassender zu untersuchen, werden zusätzliche Subgruppenanalysen dargestellt.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das EFS ist der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-7 und wurde entsprechend seiner präspezifizierten Operationalisierung im vorherigen Nutzendossiers zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation dargestellt. In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde die grundsätzliche Patientenrelevanz des EFS als eine Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes bestätigt. Aufgrund mehrerer Unsicherheiten bezüglich der Definition des EFS und seiner Eignung, das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes adäquat abzubilden, sah das IQWiG die Analysen zum EFS als nicht geeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens an [3]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde eine Sensitivitätsanalyse vorgelegt, die das IQWiG in einem Addendum seiner Nutzenbewertung bewertete: auch hier sei die Definition mit zu vielen Unsicherheiten versehen [9]. In seinen Tragenden Gründen bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes in der vorliegenden Indikation und zog sowohl das präspezifizierte EFS als auch die Sensitivitätsanalyse für die Ableitung eines Zusatznutzens heran. Trotz der bestehenden Unsicherheiten wurde unter Berücksichtigung der großen Effekte und dem statistisch signifikanten Vorteil im OS ein Vorteil von Axi-Cel gegenüber der zVT festgestellt, dessen Ausmaß sich nicht quantifizieren lasse [2].

Die Neubewertung des Zusatznutzens wird genutzt, um neue, post-hoc definierte Analysen mit alternativen Definitionen der Komponenten für das EFS darzustellen, die die Kritikpunkte des IQWiG und des G-BA adressieren. Im Folgenden wird die bestehende Operationalisierung des EFS vorgestellt und auf die von IQWiG und G-BA angeführten Unsicherheiten eingegangen. Daraus ergibt sich eine neue Operationalisierung eines post-hoc definierten mEFS 1. Um die Robustheit und die Aussagekraft dieser Auswertung zu stärken, wird zusätzlich eine ebenso post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse (mEFS 2) dargestellt.

Operationalisierung präspezifiziertes EFS

Der präspezifizierte Endpunkt EFS ist in der Studie ZUMA-7 ein zusammengesetzter Endpunkt, der die Zeit von der Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden patientenrelevanten Ereignisse beschreibt, je nachdem, was zuerst eintritt:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung
- Stabiler Erkrankungszustand (SD) als bestes Gesamtansprechen bis einschließlich Tag 150
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie

In der Studie ZUMA-7 war für das EFS eine Auswertung nach Prüfarztbeurteilung sowie nach verblindeter zentraler Beurteilung vorgesehen. Die verblindete zentrale Beurteilung wurde dabei nur bis zum Datenschnitt der primären EFS-Analyse (18. März 2021) erhoben, da sie danach per Protokoll nicht mehr vorgesehen war und nach diesem Datenschnitt die Entblindung der Studie ZUMA-7 erfolgte.

Es ist wichtig zu betonen, dass in der Studie ZUMA-7 alle klinischen Entscheidungen (wie auch der Beginn einer Folgetherapie) ausschließlich auf der Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes (im Rahmen der Studie ZUMA-7 der Prüfarzt) getroffen wurde, wie es auch in der realen klinischen Praxis der Fall ist. Die verblindeten, unabhängigen und zentralen Beurteilungen wurden nicht in Echtzeit durchgeführt, sondern nur zu Studienzwecken verwendet (d. h. verwendet im Rahmen der Bestimmung des primären Endpunkts durch die verblindete zentrale Beurteilung). Diese zentralen Beurteilungen wurden nicht an den Prüfarzt kommuniziert (die Bewertungen des Prüfarztes wurden auch nicht mit dem zentralen Reviewer geteilt) und wurden nicht in den klinischen Entscheidungsprozess für die Patienten integriert. Aufgrund des aggressiven Krankheitsbilds war die Prüfarztbeurteilung ausschlaggebend für die weitere Behandlung des individuellen Patienten, das Warten auf eine zentrale Beurteilung wäre aus klinischer Sicht nicht vertretbar gewesen.

Der G-BA erläuterte in seinem Beschluss vom 23. Dezember 2023 zum Endpunkt EFS [2]: *„Die Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes kann näherungsweise der Endpunkt Ereignisfreies Überleben (EFS)*

herangezogen werden.“ Der G-BA weist jedoch darauf hin, dass die Aussagekraft des Endpunkts EFS davon abhängig ist, inwieweit die gewählten Einzelkomponenten dazu geeignet sind, das Scheitern der potenziellen Heilung durch einen kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden [2].

In Übereinstimmung damit stellt das IQWiG in seiner Bewertung des vorherigen Verfahrens mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890 fest, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine kurative Therapie möglich ist [3]. Weiterhin erläutert das IQWiG, wie das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden ist [9]: *„Für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie ging aus dem Dossier des pU nicht hervor, ob dieses per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes (definiert als Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression, Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] oder eines partiellen Ansprechens [PR] zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung über HDCT und autologe SZT im Vergleichsarm oder Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie) darstellt.“*

Von den vom IQWiG genannten Komponenten werden in der präspezifizierten EFS-Definition der Tod jeglicher Ursache und die Krankheitsprogression hinreichend abgebildet. Die weiteren Komponenten „Nichterreichen eines CR or PR zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung über HDT + ASCT“ sowie „Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie“ sind im EFS in dieser Form nicht enthalten. Auch der G-BA nannte den Einschluss letzterer Komponente als notwendig, um das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes umfassend abbilden zu können und die bestehenden Unsicherheiten zu adressieren [2].

Post-hoc definiertes modifiziertes EFS (mEFS 1, Hauptanalyse)

Aufgrund der im Rahmen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens mit der Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890 geäußerten Bedenken hinsichtlich der im Dossier dargestellten Operationalisierung von EFS, die im Addendum der IQWiG-Nutzenbewertung, in der mündlichen Anhörung sowie in den Tragenden Gründen des G-BA diskutiert worden waren [2, 9, 23], werden in diesem aktuellen Dossier zwei post-hoc definierte, modifizierte Operationalisierungen des EFS präsentiert. Die Hauptanalyse, post-hoc mEFS 1, umfasst folgende Komponenten:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR oder PR bis zum Tag 50 im SOCT-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9)
- Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund von SD oder PD nach Beurteilung durch den Prüfarzt

Komponente „Nichterreichen eines CR oder PR bis zum Tag 50 im SOCT-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)“

Um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes aufgrund „Nichterreichen eines CR oder PR zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung über HDT und ASCT im Vergleichsarm“ abzubilden, wird das Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im SOCT-Arm als eine neue Komponente definiert. In den allermeisten Fällen ist das Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie im Vergleichsarm bis zum Tag 50 nach Einschätzung des Prüfarztes hierbei ausschlaggebend für die Entscheidung, den Patienten mit HDT + ASCT weiterzubehandeln. Ein Nichtansprechen zu diesem Zeitpunkt ist als Scheitern der potenziellen Heilung zu werten. Für Axi-Cel wird dieses Nichtansprechen nicht als Ereignis gewertet, da nach Tag 50 eine Verbesserung des Ansprechens auf Axi-Cel weiter möglich ist, wie auch das IQWiG in seiner vorherigen Nutzenbewertung angemerkt hat [9]. Ein verspätet eintretendes Ansprechen ist unter Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien häufig der Fall [10].

Komponente „Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9)“

Um das Scheitern des kurativen Therapieansatzes aufgrund „Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie“ abzubilden, wird das Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9) in beiden Armen als neue Komponente herangezogen. Tag 150 (Zeitfenster ± 14 Tage) in der Studie ZUMA-7 ist die letzte Krankheitsbeurteilung vor dem Langzeit-Follow-up, Monat 9 die erste Krankheitsbeurteilung des Langzeit-Follow-up und die Mindestnachbeobachtungszeit für den Datenschnitt vom 18. März 2021.

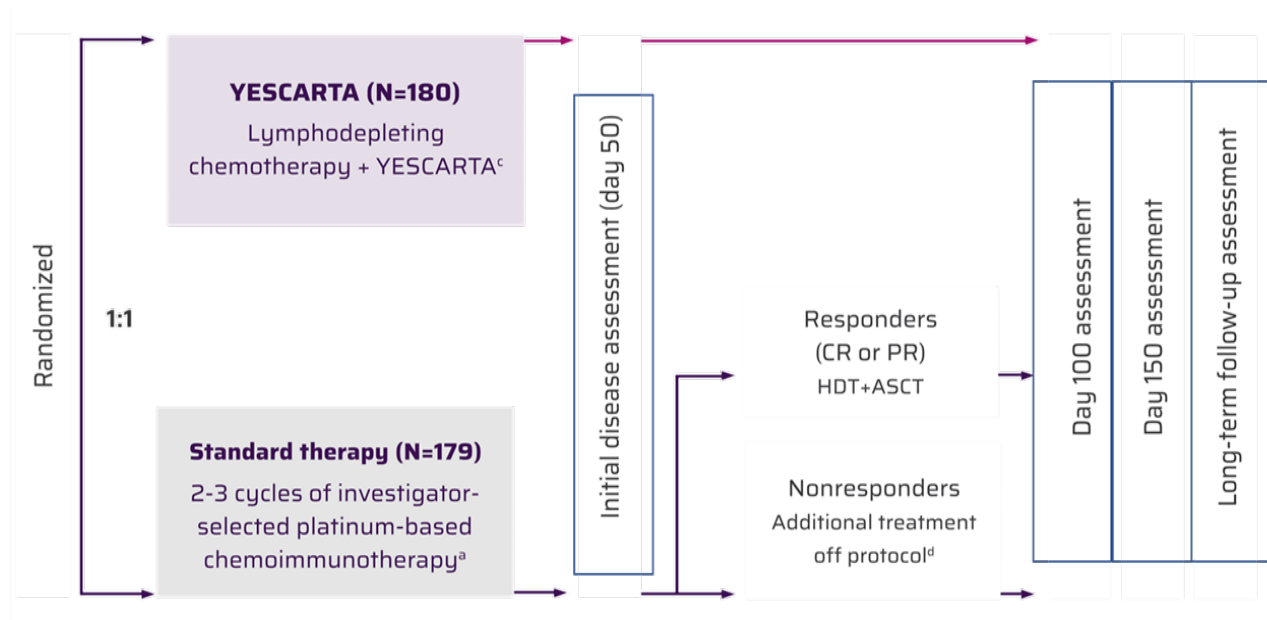


Abbildung 4-1: Krankheitsbeurteilung in der Studie ZUMA-7

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); HDT: Hochdosistherapie; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)

Diese Komponente wird in das post-hoc definierte mEFS 1 und mEFS 2 aufgenommen, um den Forderungen des IQWiG und des G-BA nachzukommen; jedoch vertritt der pU die Sicht, dass dies eine sehr artifizielle Definition sei und die Wahl eines festen Zeitpunkts für die Feststellung eines Nichterreichens eines CR generell als unsicher zu werten sei. Ebenso ist das Vorliegen eines PR nach Abschluss der Therapie nicht zwangsläufig ein Indikator für den Misserfolg der Behandlung. So urteilte die DGHO in ihrer Stellungnahme zum vorherigen Verfahren [10]:

„Im Gegensatz zur autoHCT handelt es sich bei der CAR T-Therapie um eine dynamische Therapie, bei der das Therapeutikum u.U. monatelang im Organismus zirkulieren und wirksam sein kann. Insofern ist das Erreichen einer CR „nach Abschluss der Therapie“ zwar ein Indiz, aber kein Beweis für das Erreichen der Kuration, ebenso wenig wie das Nichterreichen einer CR im Sinne einer PR der Beweis für das Gegenteil ist.“

Der Zeitpunkt Tag 150 wurde gewählt, da die mediane Zeit bis zum Erhalt einer HDT + ASCT im Vergleichsarm bei ca. 100 Tagen lag und somit Tag 150 die erste Tumorbeurteilung nach Abschluss der ASCT für die meisten Patienten war. Da eine Verbesserung des Tumoransprechens auf ein CR nach Tag 150 weiter möglich war und bei diesen Patienten folglich der kurative Therapieansatz nicht gescheitert ist, wird zusätzlich die Tumorbeurteilung zu Monat 9 herangezogen, falls diese vorlag, um eine solche mögliche Verbesserung zu erfassen. Trotzdem ist, wie oben ausgeführt, durch die Wirkweise von Axi-Cel eine Vertiefung des Ansprechens auf ein CR nach Monat 9 nicht auszuschließen, womit bei Patienten, die ein Ereignis in dieser Komponente aufweisen, das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nicht unbedingt gegeben ist.

Komponente: “Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt”

Sowohl in der initialen Nutzenbewertung als auch im Addendum der Nutzenbewertung äußerte das IQWiG Bedenken, dass der Beginn einer neuen Lymphomtherapie nicht immer das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes bedeuten kann [3]. In der Stellungnahme wurde eine erste Sensitivitätsanalyse des EFS vorgelegt, in der die Komponente zu „Neue Lymphomtherapie aufgrund Wirksamkeitsbedenken“ umdefiniert wurde. In seinem Addendum der Nutzenbewertung sah das IQWiG bei bestimmten Patienten, die ein Ereignis laut dieser Definition hatten, kein Scheitern des kurativen Therapieansatzes [9]. Unter Berücksichtigungen der Kritikpunkte des IQWiG an dieser Komponente wurde die neue Komponente wie folgt definiert:

- Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer SD oder PD nach Prüfarzt

In der Studie ZUMA-7 lag die Entscheidung, eine neue Lymphomtherapie aufgrund einer SD oder PD zu initiieren, ausschließlich beim behandelnden Prüfarzt, der sich ein direktes Bild des Patienten und seines Gesamtzustandes machen konnte. Der Prüfarzt hatte zum Zeitpunkt der Entscheidung keine Möglichkeit, die verblindete zentrale Krankheitsbeurteilung einzusehen, da diese zeitversetzt erfolgte. Weder der Prüfarzt noch die verblindeten zentralen Beurteiler hatten Kenntnis der Ergebnisse der Krankheitsbeurteilung des jeweils anderen, um eine verzerrte Beurteilung des Tumoransprechens von beiden Seiten zu vermeiden. In der realen klinischen

Praxis wird ebenfalls der behandelnde Arzt das Tumorsprechen beurteilen und die Entscheidungen über den weiteren Therapieverlauf treffen – somit bildet die hier definierte Komponente das Vorgehen in der tatsächlichen Versorgung gut ab.

In der vorherigen Nutzenbewertung bezog sich das IQWiG auf 16 Patienten im SOCT-Arm, die gemäß der präspezifizierten EFS-Definition aufgrund einer neuen Lymphomtherapie ein Ereignis hatten, aber bei denen gemäß IQWiG der kurative Therapieansatz nicht notwendigermaßen gescheitert ist [9]. Im folgenden Abschnitt wird die Kategorisierung dieser Patienten gemäß der post-hoc Definitionen mEFS 1 und mEFS 2 dargestellt.

Tabelle 4-5: Patienten mit Beginn einer neuen Lymphomtherapie, die im post-hoc mEFS 1 und mEFS 2 nicht mehr als Ereignis zählen (Patienten werden zensiert)

| Anzahl Patienten | Grund für Beginn einer neuen Lymphomtherapie | SOCT-Arm |
|------------------|--|---|
| 12 im SOCT-Arm | Keine Studienmedikation erhalten | 4 Patienten auf eigenen Wunsch |
| | | 1 Patient aufgrund negativer Krankheitsbiopsie |
| | Unverträglichkeit gegenüber Induktions-Chemotherapie | 1 Patient mit durch Gemcitabin-induzierter Hämolyse |
| | | 1 Patient aufgrund eines akuten Nierenversagens |
| | Konsolidierende Strahlentherapie während eines Ansprechens (CR/PR) | 4 Patienten |
| Andere Gründe | 1 Patient ^a | |

a: Patient wurde unbeabsichtigt nach einem Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie (CR nach Prüfarzt und verblindeter zentraler Beurteilung) gemäß einem anderen Protokoll behandelt (ASCT und NK-Zellen).
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel;
CR: vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival);
NK Natürliche Killerzelle; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); PT: Preferred Term; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

Von den vom IQWiG aufgeführten 16 Patienten wurden 12 in den post-hoc definierten Analysen nun zensiert. Weitere 3 Patienten im SOCT-Arm haben weiterhin ein Ereignis aufgrund einer anderen Komponente: 2 Patienten verstarben (Tod jeglicher Ursache als Scheitern des kurativen Therapieansatzes) und ein Patient erreichte kein CR oder PR nach verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50. Ein weiterer Patient hatte im post-hoc mEFS 1 weiterhin ein Ereignis aufgrund des Beginns einer neuen Lymphomtherapie, da nach Prüfarztbeurteilung eine PD voranging. In der nachfolgend vorgestellten Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2 wurde dieser Patient zensiert, da gemäß verblindeter zentraler Beurteilung keine SD oder PD vorlag.

Sensitivitätsanalyse der post-hoc definierten modifizierten Operationalisierung (mEFS 2)

Die post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse mEFS 2 ersetzt die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt“ durch „Beginn einer neuen

Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung“. Patienten mit PD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung, die danach eine neue Lymphomtherapie begannen, werden bereits durch die Komponente „Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)“ abgedeckt. Eine detailliertere Beschreibung der Sensitivitätsanalyse findet sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Wie auch schon im Abschnitt zu dieser Komponente ausgeführt, wurden die verblindeten zentralen Beurteilungen nicht in Echtzeit durchgeführt, sondern nur zu Studienzwecken verwendet (d. h. verwendet im Rahmen der Bestimmung des primären Endpunkts durch verblindete zentrale Beurteilung). Diese zentralen Beurteilungen wurden nicht an den Prüfarzt kommuniziert (die Bewertungen des Prüfarztes wurden auch nicht mit dem zentralen Reviewer geteilt) und wurden nicht in den klinischen Entscheidungsprozess für die Patienten integriert. Somit ist diese Definition eine artifizielle, da die verblindete zentrale Beurteilung keine Auswirkungen auf die Initiierung der Folgetherapie hatte. Diese Sensitivitätsanalyse ist primär zur Bestätigung der post-hoc mEFS 1-Analyse unter Berücksichtigung der vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten bezüglich der unverblindeten Prüfarztbeurteilung zu werten.

Patientenrelevanz

Für die Behandlung von Patienten mit r/r DLBCL besteht ein kurativer Therapieanspruch, wie auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung zum vorherigen Verfahren zu Axi-Cel bestätigt wurde [3]. Im Fall eines Behandlungserfolgs haben die Patienten eine gute Aussicht auf Heilung ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung [8]. Dies trifft v. a. auf Patienten zu, die lange ereignisfrei bleiben. Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit DLBCL, die mit einer Standard-Immunchemotherapie behandelt werden und zwei Jahre nach der Diagnose ereignisfrei bleiben, gute Langzeitergebnisse mit geringer lymphombedingter Sterblichkeit und ein Überleben, das dem der alters- und geschlechtsgleichen Allgemeinbevölkerung (d. h. eine normale Lebenserwartung) entspricht, aufweisen [24]. Ein Versagen der Behandlung im Sinne einer Progression der Erkrankung oder fehlendem Ansprechen auf eine Induktions-Chemotherapie, wie es häufig bei einem Intervall von unter 12 Monaten zwischen Primärdiagnose und Rezidiv der Fall ist, geht hingegen mit einer erheblichen Verschlechterung der Prognose einher und bedeutet für viele Patienten in dieser Therapielinie bereits den Übertritt von einem kurativen zu einem palliativen Therapiekonzept [11]. Grundsätzlich ist zwar eine Heilung des DLBCL in einer nachfolgenden Therapielinie weiterhin möglich, jedoch weniger wahrscheinlich [3].

Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant und kann mittels EFS dargestellt werden, da dieser Endpunkt alle Ereignisse abbilden kann, die auf ein Fehlschlagen der kurativen Behandlung hindeuten. Die Patientenrelevanz von EFS wurde vom G-BA schon für die Zweitlinientherapie des DLBCL bei Lisocabtagen maraleucel bestätigt und ein Zusatznutzen basierend auf dem Endpunkt EFS abgeleitet [25]. Bestätigt wurde die Patientenrelevanz auch bei weiteren Verfahren im kurativen Setting, z. B. bei Tisagenlecleucel zur Behandlung des DLBCL nach zwei oder mehr Therapielinien [26]. Auch im vorherigen Verfahren zu Axi-Cel wurde die Patientenrelevanz von EFS sowohl vom G-BA als auch vom IQWiG anerkannt [2, 3].

Validität

Im vergangenen Verfahren zog der G-BA trotz der erläuterten Unsicherheiten die präspezifizierte Analyse des EFS, die in der Stellungnahme nachgereichte Sensitivitätsanalyse sowie vom IQWiG selbst durchgeführte Sensitivitätsanalysen für die Bewertung des Zusatznutzens heran und sah diese als hinreichend aussagekräftig an [2]. Die Bewertung des Tumoransprechens in den Komponenten erfolgte gemäß den international anerkannten Lugano-Kriterien [27].

In seinen Tragenden Gründen führte der G-BA an, dass für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes sowohl der Anteil der Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses relevant sei [2]. Im vorliegenden Nutzendossier wird dennoch ausschließlich die Ereigniszeitanalyse als ausschlaggebende Analyse dargestellt: Das EFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und Morbidität, der sowohl den Tod jeglicher Ursache als auch die Progression der Erkrankung als Komponenten enthält. Die Hinauszögerung des Eintritts dieser Ereignisse ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und somit ist primär die Zeit bis zum Ereignis zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Operationalisierung

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression, definiert nach der Lugano-Klassifikation [27] oder Tod jeglicher Ursache. Patienten in der Studie ZUMA-7, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht erfüllen, werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Patienten, die eine weitere Lymphomtherapie (mit Ausnahme von Hochdosis-Chemotherapie, Ganzkörperbestrahlung [Total Body Irradiation, TBI] für Hochdosis-Chemotherapie und ASCT während eines durch die Studienmedikation induzierten Ansprechens) ohne dokumentierte Krankheitsprogression erhalten, werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Therapie zensiert. Eine ASCT während eines Ansprechens des Patienten auf die Studienmedikation wird nicht als PFS-Ereignis gewertet. Patienten aus dem Axi-Cel-Arm, auf die dies zutrifft, werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor der ASCT zensiert. Patienten aus dem Kontrollarm werden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung inkl. Beurteilungen nach der ASCT zensiert.

Patientenrelevanz

Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen stellt nach der Erstdiagnose die Nachricht über ein erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Krankheit einen weiteren einschneidenden und psychisch belastenden Schritt in ihrem Krankheitsverlauf dar. Eine Studie von Herschbach *et al.* aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass für Krebspatienten die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung darstellt [28]. In klinischen Studien misst das PFS den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden. PFS ist ein anerkannter Endpunkt für Zulassungsbehörden und klinische Fachgesellschaften [29-31]. Zudem wurde

PFS durch das IQWiG in seinem Bericht „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ als patientenrelevant anerkannt: *„Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“* [32].

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

In der vorherigen Nutzenbewertung des G-BA zu Axi-Cel im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde das PFS zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen [2]. Aus den genannten Gründen wird das PFS in diesem Nutzendossier dennoch als patientenrelevant erachtet und alle im vorherigen Nutzendossier dargestellten Analysen (nach Prüfarztbeurteilung zum Datenschnitt 25. Januar 2023 und nach verblindeter zentraler Beurteilung sowie Prüfarztbeurteilung zum Datenschnitt 18. März 2021) weiterhin präsentiert.

Validität

In klinischen Studien wird das PFS verwendet, um den direkten Einfluss der Behandlung auf den Verlauf der Krankheit objektiv und quantitativ zu erfassen. Dies geschieht durch Bewertungen gemäß den international anerkannten Lugano-Kriterien [27]. Das PFS gilt daher als ein valider anerkannter Endpunkt in der Onkologie, sowohl von Zulassungsbehörden als auch von klinischen Fachgesellschaften [29-31].

Objektive Ansprechrate (ORR)

Operationalisierung

Die ORR ist in der Studie ZUMA-7 definiert als das Ereignis eines CR oder PR gemäß Lugano-Klassifikation [27]. Alle Patienten, die bis zum Cut-Off-Datum nicht die Kriterien eines objektiven Ansprechens erfüllen, werden als Non-Responder betrachtet. Für die Herleitung der ORR in beiden Studienarmen der Studie ZUMA-7 werden alle Untersuchungen von Randomisierung bis Krankheitsprogression nach Lugano-Klassifikation verwendet. Das objektive Ansprechen wurde bis zum Tod, der Krankheitsprogression oder dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie erhoben. Die Analysen zu ORR wurden basierend der Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfarzt auf dem Datenschnitt vom 2. Datenschnitt (25. Januar 2023) durchgeführt. Zusätzlich wurde supportiv die ORR nach verblindeter zentraler Beurteilung (sowie Prüfarztbeurteilung) zum ersten Datenschnitt (18. März 2021), also bis zur Analyse des primären Endpunkts EFS, analysiert.

Patientenrelevanz

Das Ansprechen bzw. das Nicht-Ansprechen bei Patienten mit r/r DLBCL innerhalb von 12 Monaten nach erfolgter Erstlinientherapie hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie und der Progression. Patienten mit einem Rezidiv innerhalb von 12 Monaten sprechen nur selten auf eine konventionelle Induktions-Chemotherapie an, die weiteren Therapieoptionen sind in der Regel palliativ. Auch für Patienten, die nicht für eine ASCT infrage kommen, sind die weiteren Therapiemöglichkeiten limitiert und meist palliativ [11]. Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Auch Patienten, bei denen eine Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen [33]. Ein vollständiges Ansprechen, welches im Rahmen des sekundären Endpunkts ORR erhoben wurde, ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Patienten ohne Progress beurteilen ihre Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv insgesamt besser [34], wohingegen Patienten, die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [33]. Zudem stellen das Ansprechen und dessen Ausmaß einen der wichtigsten prognostischen Marker für ein Überleben dar und ermöglichen eine direkte Bewertung der Intervention. Auch ist die Entscheidung über eine eventuell zu erfolgende weitere Behandlung des Patienten von der Art des Ansprechens auf die Therapie abhängig [35, 36].

In der vorherigen Nutzenbewertung des G-BA wurde die ORR zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen. Da das Ansprechen zu Tag 50 im SOCT-Arm ausschlaggebend für den Beginn einer ASCT ist, merkte der G-BA in seinen Tragenden Gründen Interesse an den Patienten des Vergleichsarms an, die trotz Ansprechen an Tag 50 keine ASCT erhielten [2]. Im vorliegenden Nutzendossier werden weiterhin alle bereits im vorherigen Nutzendossier zu Axi-Cel dargestellten Analysen zur ORR und zum besten Ansprechen präsentiert, sowie die Gründe aufgeschlüsselt, wieso manche Patienten des Vergleichsarms trotz Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie keine ASCT erhielten und aus welchen Gründen keine verblindete zentrale Beurteilung an Tag 50 erfolgte.

Validität

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte sowohl vom Prüfarzt als auch durch eine verblindete zentrale Beurteilung anhand der international anerkannten Lugano-Kriterien [27].

Dauer des Ansprechens (DOR)

Operationalisierung

Die DOR ist in der Studie ZUMA-7 definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression gemäß Lugano-Klassifikation oder zum Tod jeglicher Ursache. Es werden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen zeigen. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für eine Progression oder Tod jeglicher Ursache nicht erfüllen, werden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung

zensiert. Patienten, die eine neue Lymphomtherapie (mit Ausnahme von Hochdosis-Chemotherapie, Ganzkörperbestrahlung für Hochdosis-Chemotherapie und ASCT während eines durch die Studienmedikation induzierten Ansprechens) ohne dokumentierte Krankheitsprogression erhalten, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor der neuen Therapie zensiert. Für die Primäranalyse werden Patienten im Axi-Cel-Arm, die eine ASCT während eines therapieinduzierten Ansprechens erhalten, zum letzten Untersuchungszeitpunkt vor der ASCT zensiert. Patienten im Kontrollarm werden zum letzten erhobenen Untersuchungszeitpunkt zensiert, inklusive aller Untersuchungen nach erfolgter ASCT.

Patientenrelevanz

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer Chemotherapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen, noch sind Krankenhausaufenthalte zur Behandlung erforderlich. Zudem bedeutet das Auftreten eines Rezidivs nicht nur die Rückkehr körperlicher Symptome, sondern stellt auch eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar [37, 38]. Der Endpunkt DOR wird daher als patientenrelevant betrachtet.

In der vorherigen Nutzenbewertung des G-BA wurde die DOR zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht herangezogen [2]. Im vorliegenden Nutzendossier werden alle im vorherigen Nutzendossier bereits präsentierten Analysen zur DOR (nach Prüfarztbeurteilung zum Datenschnitt 25. Januar 2023 und nach verblindeter zentraler Beurteilung sowie Prüfarztbeurteilung zum Datenschnitt 18. März 2021) weiterhin aufgrund der hier begründeten Patientenrelevanz dargestellt.

Validität

Die Bewertung des Ansprechens erfolgte sowohl vom Prüfarzt als auch durch eine verblindete zentrale Beurteilung anhand der international anerkannten Lugano-Kriterien [27].

Symptomatik

Wie in den Tragenden Gründen des G-BA der vorherigen Nutzenbewertung beschrieben, steigt der Anteil der fehlenden Werte bei allen patientenberichteten Endpunkten im Studienverlauf stark an; ebenfalls unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, zwischen den Studienarmen relevant. Der G-BA stuft aus diesem Grund die im vorherigen Nutzendossier und in der Stellungnahme eingereichten Daten als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein [2]. Somit werden im vorliegenden Nutzendossier die bereits eingereichten Analysen zu patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik nur ergänzend dargestellt und trotz der eigentlichen und vom G-BA bestätigten Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 [2] nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Für die Endpunkte der Symptomatik folgt eine kurze Operationalisierung der Fragebögen und der dargestellten Analysen.

Operationalisierung EQ-5D-5L VAS

Anhand des Fragebogens und der VAS des EQ-5D-5L beurteilen Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand selbst. Über die VAS kann der aktuelle Gesundheitszustand in einem Bereich von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) erfasst werden.

Im Verlauf der Studie ZUMA-7 wird der Fragebogen EQ-5D-5L inklusive VAS den Patienten zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der ASCT im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit-Follow-up bis zum Auftreten eines EFS-Ereignisses vorgelegt. Im vorliegenden Nutzendossier wird wie im vorherigen Verfahren für den Datenschnitt vom 18. März 2021 die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 15 Punkte dargestellt, ergänzend dazu eine nicht-vergleichende Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 Punkte (im vorherigen Verfahren in der Stellungnahme eingereicht) sowie eine MMRM-Analyse.

Operationalisierung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30

Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) wurde generisch zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Onkologie entwickelt und umfasst insgesamt 30 Fragen [39]. Häufig auftretende Symptome von Krebspatienten werden über sechs Symptomitems (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Diarrhö, finanzielle Schwierigkeiten) und drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) abgefragt. Die weiteren Fragen verteilen sich auf fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) und den globalen Gesundheitsstatus [40].

In der Studie ZUMA-7 wird die Symptomatik über den Fragebogen EORTC QLQ-C30 zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der ASCT im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit-Follow-up bis zum Auftreten eines EFS-Ereignisses erhoben. Im vorliegenden Nutzendossier wird wie im vorherigen Verfahren für den Datenschnitt vom 18. März 2021 die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte dargestellt, ergänzend dazu eine nicht-vergleichende Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung um 10 Punkte (im vorherigen Verfahren in der Stellungnahme eingereicht), sowie eine MMRM-Analyse.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie auch im Abschnitt zur Symptomatik erläutert, sah der G-BA in der vorherigen Nutzenbewertung die Daten zu den patientenberichteten Endpunkten aufgrund eines hohen Anteils an fehlenden Werten trotz eigentlicher Patientenrelevanz als nicht geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens an [2]. Im Folgenden werden die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus diesem Grund nur ergänzend dargestellt.

Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Operationalisierung

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

In der Studie ZUMA-7 wird der Fragebogen zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der SCT im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit-Follow-up bis zum Auftreten eines EFS-Ereignisses erhoben. Im vorliegenden Nutzendossier wird wie im vorherigen Verfahren für den Datenschnitt vom 18. März 2021 die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 10 Punkte dargestellt, ergänzend dazu eine nicht-vergleichende Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung um 10 Punkte (im vorherigen Verfahren in der Stellungnahme eingereicht), sowie eine MMRM-Analyse.

Sicherheit

Hintergrund der neuen Operationalisierung der Sicherheitsendpunkte

Auflage für eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung durch den G-BA ist die Darstellung von Ereigniszeitanalysen für UE basierend auf einer Auswertungspopulation, mit der für den Axi-Cel-Arm auch UE, die während der vorbereitenden Prozesse vor Infusion mit Axi-Cel auftraten, in der Auswertung berücksichtigt werden. So schreibt der G-BA in seinen Tragenden Gründen [2]:

„Bei der vorgelegten Auswertungspopulation handelt es sich um das Safety-Analysis-Set, welches im Interventionsarm nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben. Hierbei gehen UE dieser Patientinnen und Patienten, die während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion auftraten, nicht in die Auswertung ein. Im Gegensatz dazu, werden im Vergleichsarm alle Patientinnen und Patienten in den Auswertungen berücksichtigt, die eine Dosis der Induktionschemotherapie erhalten haben. [...]

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung sollen Auswertungen zu allen Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen in der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden, die auf einer Auswertungspopulation basieren, die im Interventionsarm nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, sondern mit der unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion, umfasst werden. [...] Zudem sollen für diese Auswertungen Ereigniszeitanalysen vorgelegt werden.“

In der Studie ZUMA-7 wurden die Analysen zu UE basierend auf dem Safety-Analyse-Set durchgeführt. Im SAF wurden für den Axi-Cel-Arm alle Patienten eingeschlossen, die mit

unterschiedlicher Patienteneinwilligungserklärung in die Studie aufgenommen wurden und eine Infusion mit Axi-Cel erhielten. Im vorangegangenen Nutzendossier wurden dichotome Analysen (Vergleich der Ereignisrate mittels relativem Risiko) auf diesem präspezifizierten Analyse-Set präsentiert [41].

Die im Rahmen der mündlichen Anhörung am 6. November 2023 und der Plenumsitzung am 21. Dezember 2023 getätigten Aussagen zu einer adäquaten Auswertung der UE zur Ableitung eines Zusatznutzens und deren Zusammenfassung in den Tragenden Gründen des Beschlusses führten zu einer intensiven und tiefgehenden Auseinandersetzung mit der Darstellung der UE für eine erneute Nutzenbewertung. In diesem vorliegenden Nutzendossier wird durch die Definition eines neuen, modifizierten Safety-Analyse-Set und durch die Durchführung von Ereigniszeitanalysen anhand unstratifizierter Cox-Regressionsmodelle für alle Endpunkte der Sicherheit den Auflagen des G-BA Folge geleistet. Dieser Abschnitt zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte der Sicherheit wurde im Vergleich zum vorherigen Nutzendossier grundlegend überarbeitet und bietet eine Übersicht der neu-definierten Analysen für UE.

Operationalisierung: Modifiziertes Safety-Analyse-Set (mSAF) und dargestellte UE

Unter Berücksichtigung der o. g. Auflage wird im vorliegenden Dossier eine neue Analysepopulation für die UE definiert; das modifizierte Safety-Analyse-Set (mSAF). Das mSAF umfasst alle Patienten, die mit den vorbereitenden Prozessen vor Infusion mit Axi-Cel begonnen haben (d. h. ab Leukapherese) bzw. mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie erhalten haben und entsprechend der erhaltenen Therapie in der jeweiligen Behandlungsgruppe ausgewertet wurden (N=178 im Axi-Cel-Arm und N=168 im Vergleichsarm).

In der Studie ZUMA-7 wurden Ereigniszeitanalysen nicht präspezifiziert, unter Berücksichtigung der Auflagen des G-BA aber durchgeführt und dargestellt. Zur Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Axi-Cel im Vergleich zur zVT im Rahmen dieser Nutzenbewertung und unter Berücksichtigung der Auflage wird die Zeit bis zum ersten Auftreten des entsprechenden UE ab Beginn des ersten vorbereitenden Prozesses (d. h. ab Leukapherese) im Axi-Cel-Arm bzw. ab der ersten Gabe der Induktions-Chemotherapie im Vergleichsarm betrachtet. Folgende Endpunkte der Sicherheit werden per Modulvorlage und Präspezifizierung der Studie ZUMA-7 als relevant erachtet:

Tabelle 4-6: Für die Nutzenbewertung herangezogene, patientenrelevante Endpunkte zur Sicherheit (Studie ZUMA-7)

| Endpunkt | Ausprägungen | Unterkategorien |
|--|---|---|
| UE | <ul style="list-style-type: none"> • UE aller Grade • Schwere UE (Grad ≥ 3) • SUE | Gesamtraten Nach SOC und PT |
| UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (ergänzend herangezogen) | <ul style="list-style-type: none"> • UE aller Grade • Schwere UE (Grad ≥ 3) • SUE | Gesamtraten |
| Therapieabbruch aufgrund UE (deskriptive Darstellung) | <ul style="list-style-type: none"> • UE aller Grade | Gesamtraten Nach SOC und PT |
| UE von speziellem Interesse | <ul style="list-style-type: none"> • UE von speziellem Interesse aller Grade • Schwere UE von speziellem Interesse (Grad ≥ 3) • Schwerwiegende UE von speziellem Interesse | <i>Wichtige identifizierte Risiken</i> <ul style="list-style-type: none"> - CRS (erhoben nur für den Axi-Cel-Arm) - Neurologische Ereignisse - Infektionen - Zytopenien (inkl. Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) - Hypogammaglobulinämie <i>Wichtige potenzielle Risiken</i> <ul style="list-style-type: none"> - Sekundäre Malignität - Tumorlysesyndrom - Graft-versus-Host-Reaktion - Immunogenität (Anti-Axi-Cel-Antikörper) <i>Weitere potenzielle Risiken</i> <ul style="list-style-type: none"> - Knochenmarkinsuffizienz - Autoimmunerkrankungen - Herzinsuffizienz - Herzrhythmusstörungen |
| <p>Im vorherigen Nutzendossier wurden zusätzlich behandlungsassoziierte UE als separate Unterkategorie dargestellt. Da für die Nutzenbewertung UE, die während der Behandlung auftreten, nutzenbewertungsrelevant sind und die Darstellung behandlungsassoziierter UE nicht gefordert ist, wird auf die Darstellung der behandlungsassozierten UE verzichtet.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> | | |

Definition von UE

Als UE gilt jedes unerwünschte medizinische Ereignis, welches ein Patient erlebt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Definition von UE schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits

bestehende Erkrankung, die sich während der Studie nicht verschlechtert oder während der Studie einen medizinischen oder elektiven kosmetischen Eingriff erfordert, wird nicht als UE betrachtet. Die für die Verabreichung der Studienmedikation erforderliche Hospitalisierung und notwendige Vorsichtsmaßnahmen werden nicht als UE betrachtet.

Definition von schweren UE und SUE

Schwere UE sind definiert als UE von Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 . Als SUE werden im Allgemeinen Ereignisse eingestuft, die tödlich oder lebensbedrohlich sind, zu Behinderung/Invalidität führen, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts erfordern oder kongenitale Anomalien zur Folge haben sowie Ereignisse, die eine medizinische oder chirurgische Intervention zur Vermeidung zuvor aufgeführter Ereignisse erfordern.

Definition von UE von speziellem Interesse und Identifizierung

UE von speziellem Interesse wurden in der Studie ZUMA-7 anhand von Standardised Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Queries (SMQ), High-Level Terms (HLT) oder High-Level Group Terms (HLGT) identifiziert. Im statistischen Analyseplan der Studie wurden UE von speziellem Interesse in die Gruppen „wichtige identifizierte Risiken“, „wichtige potenzielle Risiken“ sowie „weitere potenzielle Risiken“ eingeteilt.

Im vorhergegangenen Nutzendossier zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation wurden nur die „wichtigen identifizierten Risiken“ dargestellt, was das IQWiG in seiner Nutzenbewertung anmerkte [3]. Im vorliegenden Nutzendossier werden nun auch die „wichtigen potenziellen Risiken“ und die „weiteren potenziellen Risiken“ umfassend dargestellt.

Anmerkung zu Zytokin-Freisetzungssyndrom

Das CRS ist eine bekannte Nebenwirkung einer Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie und somit ein wichtiges identifiziertes UE von speziellem Interesse. In der Nutzenbewertung des IQWiG des vorherigen Verfahrens wurde angemerkt, dass das CRS nur für den Axi-Cel-Arm dargestellt wurde [3]. In der Studie ZUMA-7 wurde das CRS nur für den Axi-Cel-Arm erhoben und nicht den Vergleichsarm, da das CRS ein identifiziertes Risiko von Axi-Cel ist, aber nicht bei Behandlung mit einer der Chemotherapien, die im Vergleichsarm gegeben wird, auftritt [42].

Ereignisse im Zusammenhang mit dem CRS werden als Syndrom mithilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala klassifiziert [43]. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit CRS werden auch in herkömmlicher Weise als PT berichtet und via National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 4.03 bewertet. Zu den individuellen Symptomen gehören unter anderem Fieber, Hypotonie, Sinustachykardie, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Hypoxie, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Tachykardie oder Diarrhö.

Häufigkeitskriterien für UE getrennt nach SOC und PT

UE getrennt nach SOC und PT werden gemäß folgenden Häufigkeitskriterien selektiert:

- Jegliche UE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patienten in einem Studienarm auftreten.
- Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patienten in einem Studienarm auftreten.
- SUE getrennt nach SOC und PT, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm oder bei mindestens zehn Patienten in einem Studienarm auftreten.

Erhebung von UE

In der Studie ZUMA-7 werden alle UE von Studieneinschluss (d. h. Randomisierung) bis Studientag 150 oder bis Beginn einer neuen Lymphomtherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, erhoben. Für Patienten im Interventionsarm, die keine Infusion mit Axi-Cel erhalten haben, endet die Erhebung der UE 30 Tage nach der letzten Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie).

Bestimmte zielgerichtete SUE (laut Studienprotokoll definiert als neurologische oder hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) werden über die oben genannte Erhebungszeit hinaus im Axi-Cel-Arm bis zu 15 Jahre und im Vergleichsarm bis zu fünf Jahre (oder bis zur Krankheitsprogression) erhoben. SUE, die gemäß Prüfarzt als assoziiert mit Axi-Cel eingestuft wurden, wurden bis Studienende berichtet.

Kodierung von UE

Die UE werden gemäß MedDRA Version 25.1 kodiert. Der Schweregrad der UE wird nach den NCI CTCAE Version 4.03 erhoben.

Therapieabbruch aufgrund UE

Die Infusion mit Axi-Cel wird einmalig verabreicht. Ein Therapieabbruch aufgrund eines UE ist daher nicht möglich. Es werden Therapieabbrüche deskriptiv nach SOC und PT für den Vergleichsarm und für die vorbereitenden Maßnahmen (d. h. Leukapherese, Brückentherapie und konditionierende Chemotherapie) vor Infusion mit Axi-Cel dargestellt. Ein direkter Vergleich zwischen den Studienarmen, wie in der Dossiervorlage gefordert, ist aufgrund der vorliegenden Datenkonstellation nicht sinnvoll: Axi-Cel wird als einmalige Infusion verabreicht, wodurch ein Therapieabbruch nicht möglich ist. Die der Studie ZUMA-7 im Vergleichsarm verabreichten Chemotherapeutika in Vorbereitung auf eine ASCT werden in 2-3 Zyklen verabreicht, wodurch ein Abbruch aufgrund UE hier durchaus sinnvoll zu erfassen ist. Aufgrund dieser vom Prinzip her grundsätzlich unterschiedlichen Therapiemodalitäten (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1 zur Beschreibung der Behandlungen und des Studiendesigns) wird deshalb auf die Schätzung eines Behandlungseffekts verzichtet. In der Nutzenbewertung des IQWiG des vorherigen Verfahrens hatten fehlende Effektschätzer für diesen Endpunkt keine Konsequenz für die Nutzenbewertung [3].

Patientenrelevanz

Die Erfassung der UE im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel. Die Patientenrelevanz wurde in einem G-BA-Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-240) bestätigt [22].

Validität

Alle UE werden anhand der MedDRA SOC sowie der PT und des höchsten Schweregrades erfasst. Insgesamt wird die Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UE angesehen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen für das Gesamtüberleben (OS)

Patienten in beiden Studienarmen der Studie ZUMA-7, die nicht auf die randomisierte Studienbehandlung angesprochen haben oder rezidierten, konnten nach Ermessen des

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

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

Prüfarztes eine Folgetherapie, die nicht Teil des im Protokoll festgehaltenen Behandlungskonzepts für den entsprechenden Studienarm war, erhalten. Entsprechend der Zulassung sowie deutschen bzw. internationalen Leitlinienempfehlungen besteht faktisch für Patienten im SOCT-Arm somit die Möglichkeit nach Ermessen des Prüfarztes Axi-Cel oder eine andere CAR-T-Zell-Therapie als solche Folgetherapie zu erhalten.

In der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Hauptanalyse zum OS werden Patienten gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet, jedoch kann dadurch ohne die Berücksichtigung des Behandlungswechsels auf eine CAR-T-Zell-Therapie im SOCT-Arm Confounding auftreten und der wahre Behandlungseffekt von Axi-Cel unterschätzt werden. Die Überlebenszeiten dieser SOCT-Patienten, die eine anschließende CAR-T-Zell-Therapie erhielten, ab dem Therapiewechsel zu zensieren ist nicht angebracht, da dies zu Selektionsbias führen würde. Um den wahren Behandlungseffekt besser einschätzen zu können, ist es sinnvoller, die Ereigniszeiten zu betrachten, die beobachtet worden wären, hätten Patienten im SOCT-Arm nicht auf eine CAR-T-Zell-Folgetherapie gewechselt [18].

Um den Einfluss eines Behandlungsbeginns einer CAR-T-Zell-Therapie im SOCT-Arm auf den Behandlungseffekt einschätzen zu können und den wahren Behandlungseffekt für OS besser bewerten zu können, wird dafür die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode mit Rezensierung für Behandlungswechsler dargestellt [14, 19, 20]. In der RPSFT-Methode wird angenommen, dass der Behandlungseffekt von Axi-Cel (bzw. einer CAR-T-Zell-Therapie allgemein) gegenüber SOCT sich multiplikativ um einen festen Faktor auf die Überlebenszeit ab dem Beginn von Axi-Cel auswirkt und dass der Behandlungseffekt nach Wechsel gleich groß ist wie der bei Patienten, die initial Axi-Cel erhielten. Dieser multiplikative Faktor wird als relative Zu- oder Abnahme des Überlebens bei einem Wechsel auf eine CAR-T-Zell-Therapie interpretiert und kann so zur Rekonstruktion der hypothetischen Überlebenszeit von SOCT-Patienten verwendet werden, die beobachtet worden wären, hätte der Behandlungswechsel nicht stattgefunden. Die RPSFT-Methode ist in den Fällen geeignet, in denen ein Behandlungswechsel nicht dem Zufall unterliegt und ein großer Anteil der Patienten die Behandlung wechselt [21].

Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2 für ereignisfreies Überleben (EFS)

Für das vorliegende Nutzendossier wird das post-hoc definierte modifizierte ereignisfreie Überleben 1 (mEFS 1) als primärer Endpunkt der Morbidität herangezogen, definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache, der Progression (gemäß verblindeter zentraler Beurteilung), dem Nichterreichen eines CR oder PR (gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) bis Tag 50 im SOCT-Arm, dem Nichterreichen eines CR (gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) an Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9) und dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund einer SD oder PD nach Prüfarzt. Neben dem präspezifizierten EFS wird die post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse mEFS 2 dargestellt, um mögliche Auswirkungen der Definition der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ auf das Ausmaß des Behandlungseffekts zu untersuchen.

Das post-hoc mEFS 2 ist hierbei definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:

- Tod jeglicher Ursache
- Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im SOCT-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)
- Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9)
- **Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung**

In dieser Sensitivitätsanalyse wird die Komponente "Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt" durch "Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung" ersetzt. Patienten, die eine neue Lymphomtherapie mit vorangegangener Progression festgestellt durch eine verblindete zentrale Beurteilung erhalten haben, sind bereits durch die Komponente „Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung“) abgedeckt. Alle weiteren Komponenten bleiben identisch zur Hauptanalyse post-hoc mEFS 1.

In der Studie ZUMA-7 lag die Entscheidung, eine neue Lymphomtherapie aufgrund einer SD oder PD zu initiieren, ausschließlich beim behandelnden Prüfarzt, der sich ein direktes Bild des Patienten und seines Gesamtzustandes machen konnte. Der Prüfarzt hatte zum Zeitpunkt der Entscheidung keine Möglichkeit, die verblindete zentrale Krankheitsbeurteilung einzusehen, da diese zeitversetzt erfolgte. Weder der Prüfarzt noch die verblindeten zentralen Beurteiler hatten Kenntnis der Ergebnisse der Krankheitsbeurteilung des jeweils anderen, um eine verzerrte Beurteilung des Tumoransprechens von beiden Seiten zu vermeiden.

Es war ausschließlich die Prüfarztbeurteilung ausschlaggebend für die weitere Behandlung des individuellen Patienten im Rahmen der Studie; ebenso wird in der tatsächlichen Versorgung der behandelnde Arzt das Tumoransprechen bewerten. Aus diesem Grund wurde in der Hauptdefinition des post-hoc definierten mEFS für diese Komponente die Einschätzung des Prüfarztes gewählt. Wie hier ausgeführt ist für die Studie ZUMA-7 die Prüfarztbeurteilung primär für diese Komponente relevant, weswegen sie für die Hauptanalyse mEFS 1 herangezogen wird. Um die verblindete zentrale Beurteilung zum Zeitpunkt der Entscheidung für eine Folgetherapie zu untersuchen, wird die post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse mEFS 2 dargestellt und für die Ableitung des Zusatznutzens unterstützend zur Hauptdefinition (mEFS 1) herangezogen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

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

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

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

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

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

Die im Protokoll der Studie ZUMA-7 präspezifizierte Subgruppenanalyse nach Ethnie wird in diesem Nutzendossier nicht vorgelegt, da sie für Deutschland nicht relevant ist und die Patienten durch die Subgruppen Region und Abstammung diesbezüglich hinreichend charakterisiert sind. Ebenfalls wird auf die Darstellung einer weiteren präspezifizierten Ausprägung der Subgruppe Region (aufgeteilt nach Vereinigten Staaten von Amerika [United States of America, USA] vs. Rest der Welt statt Nordamerika vs. Rest der Welt) verzichtet. Im vorherigen Nutzendossier zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation wurde für alle Endpunkte nur eine Auswahl an präspezifizierten Subgruppen betrachtet. Für das vorliegende Nutzendossier werden für die Endpunkte der Mortalität, der Sicherheit und den primären Morbiditätsendpunkt modifiziertes EFS alle präspezifizierten Subgruppen (mit Ausnahme von

Ethnie und der zweiten Ausprägung der Subgruppe Region) dargestellt, um mögliche Effektmodifikationen in diesen Endpunkten vollumfänglich zu untersuchen.

Den Modulvorlagen entsprechend werden Subgruppenanalysen nur dann als relevant erachtet, wenn mindestens zehn Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen und bei binären Endpunkten zudem in einer Subgruppe mindestens zehn Ereignisse beobachtet wurden. Für UE getrennt nach SOC und PT werden Subgruppenanalysen durchgeführt, sofern für die jeweilige SOC bzw. den jeweiligen PT auf Basis der Gesamtpopulation ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vorliegt.

Grundsätzlich werden Subgruppenanalysen für jeden Endpunkt für die primär relevante Analyse betrachtet. Für Ereigniszeitanalysen wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodellen dargestellt. Der Vergleich der Behandlungsgruppen wird mittels nicht-stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt. Zur Identifikation von Effektmodifikationen wird ein auf dem Wald-Test basierender p-Wert aus einem nicht-stratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Kovariaten Behandlung und Subgruppenvariable sowie der Interaktion von Behandlung und Subgruppenvariable herangezogen. Für dichotome Endpunkte werden RR, Odds Ratio (OR) und Risikodifferenz (RD) mittels unstratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Methode innerhalb jeder Subgruppe dargestellt. Die Homogenität des Behandlungseffekts zwischen den Subgruppen wird anhand des RR mithilfe von Cochrans Q-Statistik bewertet.

Bedeutsame Heterogenität zwischen den Subgruppen wird bei einem p-Wert von $<0,05$ angenommen. Sofern fazitrelevant, führen solche Effektmodifikationen zu getrennten Nutzensausagen. Die Subgruppenanalysen werden entsprechend den Analysen der Gesamtpopulation, jedoch ohne Stratifizierung, durchgeführt. Für zusätzlich dargestellte Endpunkte und Sensitivitätsanalysen werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Subgruppenanalysen für Mortalität, primären Endpunkt der Morbidität und Endpunkte der Sicherheit

Die folgenden relevanten und präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie ZUMA-7 werden im vorliegenden Dossier für die Endpunkte der Mortalität und der Sicherheit, sowie für den primären Endpunkt der Morbidität modifiziertes EFS dieses Nutzendossiers dargestellt:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (kaukasisch vs. andere)
- Region (Nordamerika vs. Rest der Welt)
- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Prognostischer Marker gemäß Zentrallabor oder Prüfarzt
 - HGBL Double-Hit/Triple-Hit vs. Double-Expressor-Lymphom (Zentrallabor)
 - HGBL Double-Hit/Triple-Hit vs. Double-Expressor-Lymphom (Prüfarzt)

- Molekularer Subtyp gemäß Zentrallabor oder Prüfarzt
 - Keimzentrumsartig vs. aktivierte B-Zell-ähnlich (Zentrallabor)
 - Keimzentrumsartig vs. aktivierte B-Zell-ähnlich (Prüfarzt)
- Ansprechen auf die Erstlinientherapie
 - Primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie nach interaktivem Voice/Web Response System (IXRS)
 - Primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie (derived)
- sAAIPI-Gesamtscore
 - 0-1 vs. 2-3 (IXRS)
 - 0-1 vs. 2-3 (derived)
- Art der Erkrankung
 - DLBCL inkl. DLBCL nicht anderweitig klassifiziert [Not Otherwise Specified, NOS] vs. HGBL mit oder ohne MYC und B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma, BCL)2 und/oder BCL6-Translokation (Zentrallabor)
 - DLBCL nicht anderweitig klassifiziert vs. großzellige Transformation vom folliculären Lymphom vs. HGBL mit oder ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation vs. andere (Prüfarzt)

Für die Subgruppe Abstammung wird eine gröbere Einteilung in kaukasisch vs. andere dargestellt; im Studienbericht erfolgte eine feinere Aufteilung.

Subgruppenanalysen für die weiteren Endpunkte der Morbidität und der Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die weiteren Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden dieselben Subgruppenanalysen dargestellt, die bereits im vorherigen Nutzendossier eingereicht wurden. In der Modulvorlage wird, soweit sinnvoll, die Darstellung folgender Subgruppenanalysen gefordert: Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte. Zentrums- und Ländereffekte werden hierbei in der Studie ZUMA-7 anhand der Subgruppe Region untersucht, die Krankheitsschwere anhand des Subgruppenmerkmals ECOG-PS. Darüber hinaus werden für die Stratifizierungsmerkmale Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) und sAAIPI (IXRS), sowie für das Merkmal Art der Erkrankung (Zentrallabor) Subgruppenanalysen vorgelegt. Es ergibt sich somit die folgende Auswahl an Subgruppen:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Region (Nordamerika vs. Rest der Welt)
- ECOG-PS (0 vs. 1)

- Ansprechen auf die Erstlinientherapie
 - Primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie nach IXRS
- sAAIPI-Gesamtscore
 - 0-1 vs. 2-3 (IXRS)
- Art der Erkrankung
 - DLBCL inkl. DLBCL NOS vs. HGBL mit oder ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation (Zentrallabor)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Die Angaben in Tabelle 4-7 haben den Stand 03. April 2024.

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

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

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------|---|
| Nicht zutreffend | |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Der Verlauf der am 03. April 2024 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 4-2 dokumentiert. Die Recherche ergab 271 Treffer, darunter waren 72 Duplikate. 191 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen. Die acht verbliebenen Publikationen wurden im Volltext gesichtet und drei davon als relevant eingeordnet [5, 7, 44].

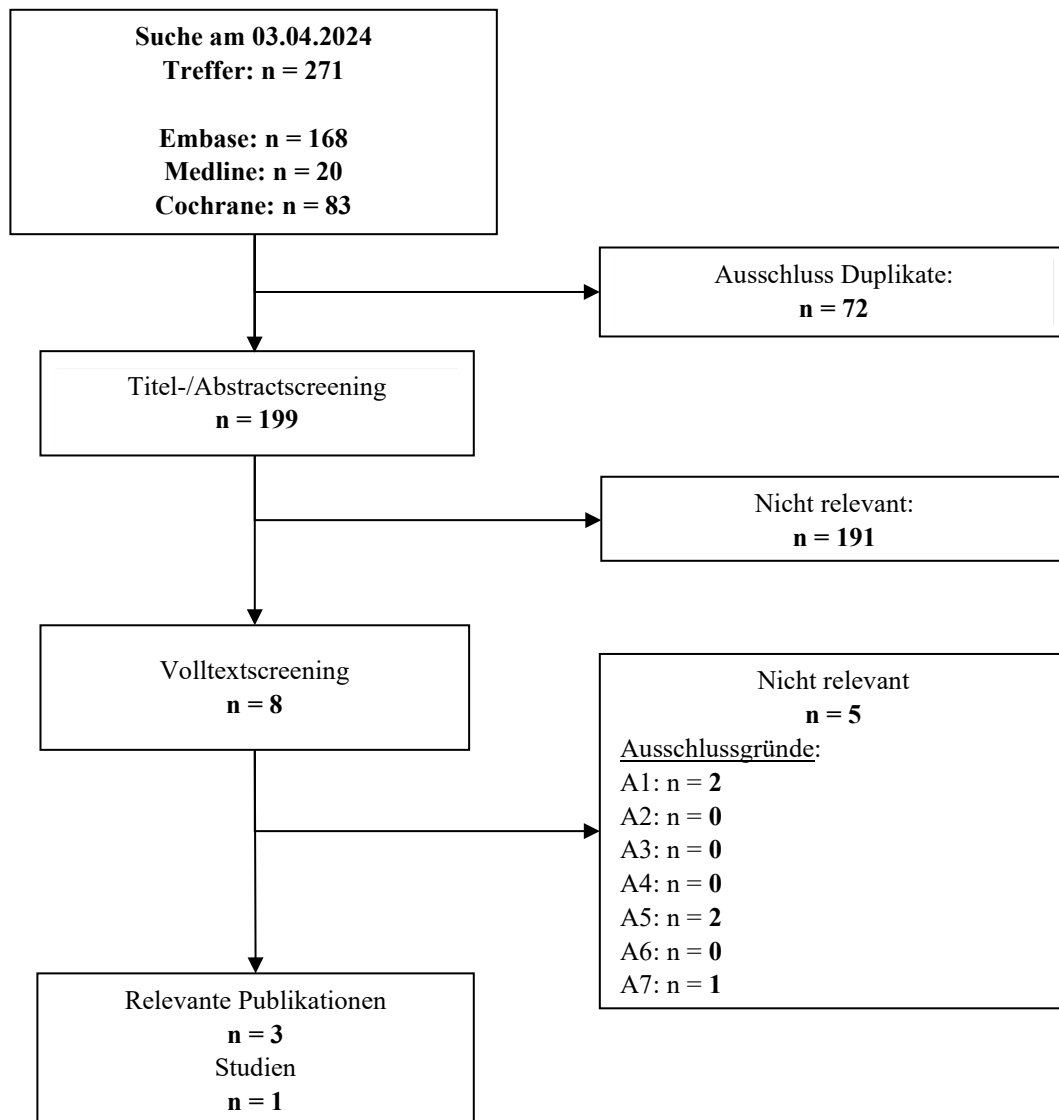


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch

die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|--|--|---|---|--|
| ZUMA-7 (KTE-C19-107) | ClinicalTrials.gov [45], EU-CTR [46] ICTRP [47-52] AMIce [53] | ja | ja [5, 7, 44] | laufend |
| <p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. AMIce: Arzneimittel-Informationssystem; EU: Europäische Union (European Union); EU-CTR: EU Clinical Trials Register; EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-9 haben den Stand 03. April 2024.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|--|---|---|---|---|
| ZUMA-7 (KTE-C19-107) | Dossier, Modul 4A (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) [41] Dossier, Modul 4B (Vorgangsnummer 2023-06-01-D-951) [54] IQWiG Nutzenbewertung (A23-66) [3] Tragende Gründe [2] | ja | ja | ja |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) | | | | |

Die Suche auf der Internetseite des G-BA ergab die in Tabelle 4-10 dargestellten Treffer zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) sowie zum Nutzenbewertungsverfahren zu Lisocabtagen-Maraleucel (Vorgangsnummer 2023-06-01-D-951).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-10 haben den Stand 04. April 2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-11: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|---|---|---|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat]) | Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat]) |
| aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n) | | | | | | |
| ZUMA-7 (KTE-C19-107) | ja | ja | nein | ja [14, 19, 55] | ja [45-53] | ja [2, 3, 5, 7, 41, 44] |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p> | | | | | | |

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-12: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.> | Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad> | Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten) | Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung> | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--|---|---|--|--|---|--|
| ZUMA-7 (KTE- C19-107) | RCT, offen, Phase III, Randomisierungs- verhältnis 1:1 | Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach einer Erstlinientherapie | Axi-Cel (n=180) – Patientenindi- viduelle Therapie (n=179) | – Screening – Randomisierung (Tag 0) – Behandlung entsprechend Behandlungsarm – Krankheitsbeurteilungen an Tag 50, 100 und 150 nach Randomisierung – Langzeit-Follow-up Monat 9 bis Monat 60 – Studiendauer insgesamt 5 (SOCT-Arm) bzw. 15 Jahre (Axi-Cel-Arm) Datenschnitte: 1. Datenschnitt: 18. März 2021: primäre EFS-Analyse, geplant nach 250 EFS-Ereignissen; stellt außerdem die 1. Interimanalyse für das OS dar. 2. Datenschnitt: 25. Januar 2023: primäre Analyse zum OS | 77 Zentren in 14 Ländern: Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Niederlande, Österreich, Schweden, Schweiz, Spanien, USA, Vereinigtes Königreich Start: 22. Januar 2018 (Screening des ersten Patienten) 25. Januar 2018 – 4. Oktober 2019: Einschluss des ersten bzw. letzten Patienten Ende: Studie läuft noch | Primärer Endpunkt: • EFS Sekundäre Endpunkte: • ORR • OS • PFS • DOR • UE • SUE • PRO und QoL |
| <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); n: Anzahl der Patienten; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)</p> | | | | | | |

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Axi-Cel | Patientenindividuelle Therapie | ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc. |
|--|---|--|--|
| ZUMA-7 (KTE-C19-107) | Einzelinfusion Axi-Cel für eine Zieldosis von 2×10^6 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (Spanne: 1×10^6 - 2×10^6 CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht), mit einem Maximum von 2×10^8 Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht (bei Patienten mit >100 kg Körpergewicht). | Induktions-Chemotherapie nach Maßgabe des Prüfarztes für 2-3 Zyklen <ul style="list-style-type: none"> • R-ICE • R-DHAP • R-ESHAP • R-GDP Gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie und ASCT für Responder | Patienten im Axi-Cel-Arm: <ul style="list-style-type: none"> - Leukapherese innerhalb von fünf Tagen nach Randomisierung - Optional: Brückentherapie mit Kortikosteroiden (z. B. Dexamethason) nach Maßgabe des Prüfarztes für Patienten mit hoher Krankheitslast bis fünf Tage vor Infusion mit Axi-Cel - Lymphodepletion über drei Tage mit Fludarabin ($30 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$) und Cyclophosphamid ($500 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$), anschließend zwei Tage Ruhe - Prämedikation etwa eine Stunde vor Infusion mit Axi-Cel: 650 mg Acetaminophen p.o. oder äquivalente Alternative und $12,5 \text{ mg}$ Diphenhydramin p.o. oder i.v. oder äquivalente Alternative - Möglichkeit einer zweiten Lymphodepletion und darauffolgenden Behandlung mit Axi-Cel für Patienten, die zu Tag 50 ein PR oder CR erreichten und daraufhin ein Fortschreiten der Erkrankung erfuhren |
| Hinweis: Die Liste der Begleitmedikationen sowie eine Tabelle zur Exposition gegenüber den verschiedenen Behandlungen der patientenindividuellen Therapie ist in Anhang 4-G1 enthalten. | | | |
| ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; m^2 : Quadratmeter; mg: Milligramm; p.o.: Peroral; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + hoch dosiertes Cytarabin + Cisplatin; R-ESHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) | | | |

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

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

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

| | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|---|--------------------------|-----------------------|
| sAAIPI-Gesamtscore (derived), n (%) | | |
| 0 | 26 (14) | 18 (10) |
| 1 | 68 (38) | 82 (46) |
| 2 | 86 (48) | 79 (44) |
| 0 oder 1 | 94 (52) | 100 (56) |
| 2 oder 3 | 86 (48) | 79 (44) |
| Erkrankungsstadium, n (%) | | |
| I | 10 (6) | 6 (3) |
| II | 31 (17) | 27 (15) |
| III | 35 (19) | 33 (18) |
| IV | 104 (58) | 113 (63) |
| Molekularer Subtyp gemäß Zentrallabor, n (%)^b | | |
| Keimzentrumsartig | 108 (60) | 102 (57) |
| Aktivierte B-Zell-ähnlich | 16 (9) | 9 (5) |
| Nicht klassifiziert | 18 (10) | 13 (7) |
| Nicht zutreffend | 10 (6) | 15 (8) |
| Fehlend | 28 (16) | 40 (22) |
| Art der Erkrankung gemäß Zentrallabor, n (%) | | |
| DLBCL ^c | 94 (52) | 94 (53) |
| DLBCL NOS ^c | 32 (18) | 26 (15) |
| HGBL NOS | 0 (0) | 1 (1) |
| HGBL mit MYC/BCL2/BCL6- Translokation | 32 (18) | 25 (14) |
| Nicht bestätigt | 15 (8) | 13 (7) |
| Andere | 5 (3) | 5 (3) |
| Fehlend | 2 (1) | 15 (8) |
| Art der Erkrankung gemäß Prüfarzt, n (%) | | |
| DLBCL NOS | 110 (61) | 116 (65) |
| THRBCL | 5 (3) | 6 (3) |
| Epstein-Barr Virus-positives DLBCL | 2 (1) | 0 (0) |
| Großzellige Transformation vom follikulären Lymphom | 19 (11) | 27 (15) |
| HGBL mit MYC/BCL2/BCL6- Translokation | 43 (24) | 27 (15) |
| Primäres, kutanes DLBCL der unteren Extremitäten | 1 (1) | 0 (0) |
| Andere | 0 (0) | 3 (2) |

| | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|---|--------------------------|-----------------------|
| Prognostischer Marker gemäß Zentrallabor, n (%) | | |
| HGBL Double-Hit | 25 (14) | 15 (8) |
| HGBL Triple-Hit | 7 (4) | 10 (6) |
| Double-Expressor-Lymphom | 57 (32) | 62 (35) |
| MYC-Translokation | 15 (8) | 7 (4) |
| NA ^d | 74 (41) | 70 (39) |
| Fehlend | 2 (1) | 15 (8) |
| CD19-IHC-positiv zu Baseline gemäß Zentrallabor, n (%)^e | | |
| Ja | 145 (81) | 134 (75) |
| Nein | 13 (7) | 12 (7) |
| Fehlend | 22 (12) | 33 (18) |
| CD19 H-Score, n (%) | | |
| ≤150 | 86 (48) | 67 (37) |
| >150 | 72 (40) | 79 (44) |
| Fehlend ^f | 22 (12) | 33 (18) |
| Vorhandensein von B-Symptomatik, n (%) | | |
| Ja | 21 (12) | 29 (16) |
| Nein | 159 (88) | 150 (84) |
| S (Beteiligung der Milz), n (%) | | |
| Ja | 19 (11) | 33 (18) |
| Nein | 161 (89) | 146 (82) |
| E (extranodale Erkrankung), n (%) | | |
| Ja | 103 (57) | 120 (67) |
| Nein | 77 (43) | 59 (33) |
| X (große Tumormasse), n (%) | | |
| Ja | 13 (7) | 16 (9) |
| Nein | 167 (93) | 163 (91) |
| Knochenmarkbeteiligung, n (%)^g | | |
| Ja | 17 (9) | 15 (8) |
| Nein | 163 (91) | 164 (92) |
| Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%) | | |
| 1 | 180 (100) | 179 (100) |

| | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|--|------------------|-----------------|
| Anzahl Tage zwischen Screening und Randomisierung | | |
| n | 180 | 179 |
| MW (STD) | 7,7 (5,1) | 8,7 (7,8) |
| Median [Q1; Q3] | 7,0 [4,0; 10,0] | 8,0 [5,0; 11,0] |
| Min; Max | -3; 40 | 0; 87 |
| <p>Vom Prüfarzt erhobene Charakteristika sind in dieser Tabelle nicht für alle Merkmale aufgeführt. Informationen hierzu sind dem Clinical Study Report (CSR) und Modul 5 zu entnehmen.</p> <p>Das HGBL Double-Hit ist definiert durch die Translokation von MYC und entweder BCL2 oder BCL6. Das HGBL Triple-Hit ist definiert durch die Translokation von MYC, BCL2 und BCL6. Das Double-Expressor-Lymphom ist definiert durch die Überexpression von MYC und BCL2-Proteinen, ohne dass eine chromosomale Translokation vorliegt.</p> <p>a: Für die über das IXRS erhobenen Daten wurde der Rückfall nach Erstlinientherapie wie folgt bewertet: Für Patienten, die bis zum Amendment 4 eingeschlossen wurden, wurde der Zeitraum ≤6 Monate nach Beginn der Erstlinientherapie betrachtet, für Patienten, die nach Amendment 4 eingeschlossen wurden, hingegen der Zeitraum ≤6 Monate seit Erstlinientherapie. Das gilt auch für Rückfälle >6 Monate und ≤12 Monate. Daten aus der klinischen Datenbank bewerten die Rückfälle nach Erstlinientherapie anhand ≤6 Monate nach Abschluss der Erstlinientherapie.</p> <p>b: Fehlende Datensätze zu molekularen Subtypen gemäß Zentrallabor sind auf unzureichende oder nicht verfügbare Gewebeproben zurückzuführen. NA (nicht zutreffend) bedeutet hier, dass die Probe nicht die Qualitätsanforderungen erfüllt hat. In einem Erratum vom 31. Januar 2024 zum Studienbericht wurde die Einteilung der Patienten nach molekularem Subtyp gemäß Zentrallabor korrigiert (Grund: falsche Zuordnung zwischen dem Datensatz zum molekularen Subtyp und den entsprechenden Patienten-Identifikationsnummern für 7 Patienten) [55]. In den Subgruppenanalysen nach molekularem Subtyp gemäß Zentrallabor im vorliegenden Nutzendossier wird die korrigierte Einteilung verwendet.</p> <p>c: Als DLBCL NOS werden alle Erkrankungen bezeichnet, bei denen anhand von Laboranalysen alle weiteren Subtypen ausgeschlossen werden konnten. Fälle mit unvollständiger Bewertung (z. B. wegen unzureichender Proben bzw. Probenarten oder fehlender klinischer Anamnese bzgl. Lokalisation des Tumors) werden gemäß Zentrallabor als DLBCL geführt, für das keine weitere Klassifizierung möglich war.</p> <p>d: Die Art der Erkrankung DLBCL NOS, HGBL NOS, „andere“ sowie „Nicht bestätigt“ werden gemäß Zentrallabor hinsichtlich prognostischer Marker als NA (nicht zutreffend) geführt.</p> <p>e: Der Status CD19-IHC positiv ist definiert durch einen H-Score der Färbung größer oder gleich 5.</p> <p>f: Fehlende H-Scores sind vor allem auf unzureichende Qualität, nicht vorhandene Biopsien im Zentrallabor, CD19-negativ Status oder fehlendes Tumorgewebe in der Probe zurückzuführen.</p> <p>g: Knochenmarkbeteiligung wird anhand des Anamnesebogens zur Krankengeschichte erfasst. Für einen Patienten lag keine Untersuchung der Knochenmarkbeteiligung zum Screeningzeitpunkt vor, für einen weiteren Patienten war diese Untersuchung nicht auswertbar.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CD: Cluster of Differentiation; cm: Zentimeter; CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); IHC: Immunhistochemie IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; kg: Kilogramm; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NA: Nicht zutreffend (Not Applicable); NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sAAPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); THBCL: T-Zell/histiozytenreiches B-Zell-Lymphom (T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma)</p> | | |

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt

wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studienbeschreibung ZUMA-7

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

Ein- und Ausschlusskriterien

Geeignete Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit histologisch bestätigtem rezidiviertem oder refraktärem DLBCL (einschließlich DLBCL, NOS, HGBL mit oder ohne MYC, BCL2 und/oder BCL6-Translokation, großzellige Transformation vom folliculären Lymphom, T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom, DLBCL mit chronischer Entzündung, primär kutanes DLBCL der unteren Extremität und Epstein-Barr-Virus (EBV) + DLBCL).

Eine refraktäre Erkrankung wurde als PD oder SD nach mindestens vier Zyklen als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie definiert oder als PR als bestes Ansprechen nach mindestens sechs Zyklen der Erstlinientherapie und durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder Krankheitsfortschritt innerhalb von 12 Monaten.

Das Fortschreiten der Erkrankung ≤ 12 Monate nach einem vollständigen Ansprechen beschreibt dagegen eine rezidivierende Erkrankung. Patienten mussten zuvor eine Erstlinien-Behandlung erhalten haben, die mindestens eine Anti-CD20-Antikörper und eine Anthrazyklin-haltige Therapie beinhalten musste.

Alle Patienten sollten einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Patienten waren ungeeignet, wenn sie vorher mehr als eine Therapielinie, eine alloSCT oder ASCT, eine CD19-zielgerichtete Therapie, eine CAR-T-Zell-Therapie oder andere gentechnisch veränderte T-Zell-Therapie erhalten hatten. Außerdem waren Behandlungen mit systemischen Immunstimulatoren (einschließlich Interferon und Interleukin-2) innerhalb von sechs Wochen oder fünf Halbwertszeiten des Wirkstoffes, je nachdem was kürzer ist, vor der ersten Dosis der Studienmedikation ein Ausschlussgrund.

Interventionscharakteristika

Im Interventionsarm unterzogen sich die Patienten vor der Studienbehandlung einer Leukapherese und erhielten optional nach Ermessen des Prüfarztes im Anschluss eine Brückentherapie mit einem Kortikosteroid (z. B. Dexamethason). Danach erfolgte die

Studienbehandlung bestehend aus einer konditionierenden Chemotherapie (Lymphodepletion mit 500 mg/m² i.v. Cyclophosphamid und 30 mg/m² i.v. Fludarabin) über drei Tage und einer Infusion mit Axi-Cel (Zieldosis: 2 x 10⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg; Minimum (Min): 1 x 10⁶ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg; für Patienten >100 kg maximal 2 x 10⁸ Anti-CD19-CAR-T-Zellen). Patienten im Axi-Cel-Arm, die zunächst auf Axi-Cel ansprachen, aber dann progredierte, hatten die Option, ein zweites Mal mit konditionierender Chemotherapie und Axi-Cel behandelt zu werden.

Patienten im Vergleichsarm erhielten eine Induktions-Chemotherapie (R-ICE, R-DHAP/R-DHAX [Rituximab + Dexamethason + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Oxaliplatin], R-ESHAP [Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon (Solu-Medrol) + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol)] oder R-GDP) nach Maßgabe des Prüfarztes für zwei bis drei Zyklen. Für Patienten im Vergleichsarm, die gemäß der Prüfarztbeurteilung auf die Induktions-Chemotherapie ansprachen, folgte auf die Induktions-Chemotherapie eine Hochdosis-Chemotherapie und ASCT.

Der G-BA bewertete in seinen Tragenden Gründen des vorherigen Verfahrens zu Axi-Cel in der Indikation die zVT in der Studie ZUMA-7 als umgesetzt. Auch sei die ausschließliche Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und Infusion von Axi-Cel akzeptabel und nicht als Abweichung vom Versorgungsstandard zu werten [2].

Studiendesign

Die noch laufende Studie ZUMA-7 wird in 77 Zentren in 14 Ländern weltweit seit dem 22. Januar 2018 (Screening des ersten Patienten) durchgeführt. Die Randomisierung der eingeschlossenen Patienten hatte ein Zuteilungsverhältnis von 1:1 und fand stratifiziert nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv >6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3) statt.

Die erste geplante Beurteilung des Tumoransprechens für beide Arme erfolgte zu Tag 50 (Zeitfenster -7 bis +21 Tage) nach Randomisierung (Tag 0). Für den Vergleichsarm war zu diesem Zeitpunkt das Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie nach Beurteilung des Prüfarztes ausschlaggebend für die weitere Behandlung mit HDT und ASCT. Für den Axi-Cel-Arm galt dieser Zeitpunkt als das erste Follow-up nach Behandlung. Für beide Arme folgten zu Tag 100 (Zeitfenster ±14 Tage) und zu Tag 150 (Zeitfenster ±14 Tage). Diese galten für den Axi-Cel-Arm als das jeweils zweite bzw. dritte Follow-up nach Behandlung, für den Vergleichsarm war Tag 100 die Krankheitsbeurteilung nahe oder kurz nach der Gabe von HDT + ASCT und Tag 150 war als die Beurteilung des Ansprechens nach der ASCT vorgesehen. Im Anschluss erfolgte für beide Arme ein Langzeit-Follow-up mit Visiten alle drei Monate von Monat 9 bis Monat 24, dann ab Monat 30 alle sechs Monate bis Monat 60. Patienten im Axi-Cel-Arm werden bis zu 15 Jahre und Patienten im Vergleichsarm bis zu fünf Jahre bezüglich bestimmter zielgerichteter SUE (Neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Erkrankungen des Immunsystems, sekundäre Malignitäten) nachverfolgt.

Abbildung 4-3 zeigt das Design der Studie ZUMA-7 in schematischer Form.

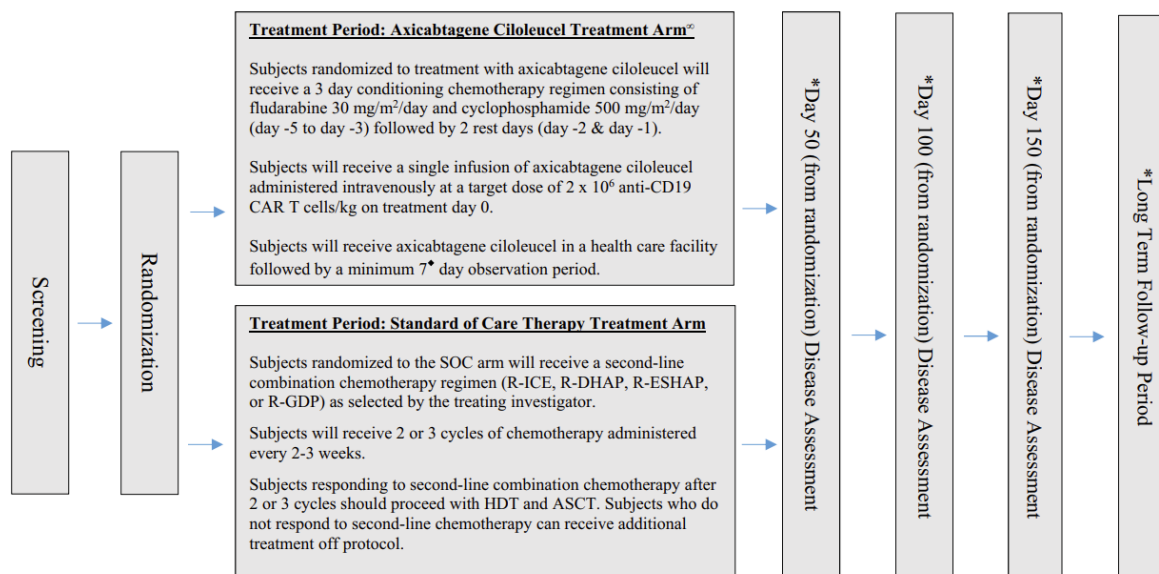


Abbildung 4-3: Schema der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Der Zeitpunkt der Beurteilungen des Tumoransprechens sind für beide Studienarme identisch ab dem Zeitpunkt der Randomisierung (Tag 0), nicht ab Start der Behandlung definiert.

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; HDT: Hochdosistherapie; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; R-DHAP: Rituximab + Dexamethason + hoch dosiertes Cytarabin + Cisplatin; R-ESHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon + Cytarabin + Cisplatin; R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin; R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; SOC: Standard of Care Therapy

Datenschnitte

Es gab zwei Datenschnitte der Studie ZUMA-7. Beim ersten Datenschnitt am 18. März 2021 handelt es sich um die primäre EFS-Analyse und 1. Interimanalyse für das OS. Der zweite Datenschnitt am 25. Januar 2023 war die finale Analyse zum OS. Die Studie wird nach der finalen OS-Analyse weitergeführt und ist noch laufend, um spezifische UE von Axi-Cel und der Vergleichstherapie weiterhin erheben zu können. Geplant ist die Erhebung spezifischer UE für Axi-Cel für einen Zeitraum von insgesamt 15 Jahren, für die Vergleichstherapie für einen Zeitraum von fünf Jahren.

Beide Datenschnitte waren präspezifiziert; es gab keine weiteren Datenschnitte. Auslöser für die primäre EFS-Analyse war das Erreichen von mindestens 250 EFS-Ereignissen (per verblindeter zentraler Beurteilung) aggregiert über die Studienarme mit einer Mindestnachbeobachtungszeit für EFS bis neun Monate nach Randomisierung. Der Zeitpunkt der finalen OS-Analyse war als der Zeitpunkt festgelegt, zu dem etwa 210 Todesfälle beobachtet worden waren, oder spätestens fünf Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten. Die Kriterien für die Durchführung der primären EFS-Analyse sowie für die OS-Interimanalyse wurden nach Beginn der Studie mittels eines Protokollamendments angepasst. Für eine genauere Beschreibung dieser Änderungen und einer Diskussion der Auswirkungen

dieser Änderungen auf die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene für ZUMA-7 sei auf Abschnitt 4.3.1.2.2 verwiesen.

In Tabelle 4-16 erfolgt eine Übersicht, welche Analysen auf welchem Datenschnitt für die patientenrelevanten Endpunkte der Studie ZUMA-7 im vorliegenden Nutzendossier dargestellt werden. Ebenfalls wird dargestellt, welche Datenschnitte für die Analysen, die im Nutzendossier des vorangegangenen Verfahrens eingereicht wurden, verwendet wurden. Analysen, die im vorliegenden Nutzendossier nicht mehr dargestellt werden, da sie für die Ableitung des Zusatznutzens als nicht relevant erachtet werden, können weiterhin im vorherigen Nutzendossier eingesehen werden [41].

Tabelle 4-16: Übersicht der dargestellten Analysen der patientenrelevanten Endpunkte für die Datenschnitte der Studie ZUMA-7 (vorherige Einreichung vs. vorliegendes Nutzendossier)

| Endpunkt | Analysen auf dem Datenschnitt 18. März 2021 | Analysen auf dem Datenschnitt 25. Januar 2023 | Anmerkung |
|----------------------------|--|---|--|
| OS | | | |
| Vorherige Einreichung | nein | ja | Für OS sind die Daten des reifsten Datenschnitts nutzenbewertungsrelevant. |
| Vorliegendes Nutzendossier | nein | ja | |
| (Modifiziertes) EFS | | | |
| Vorherige Einreichung | ja (EFS gemäß Prüfarzt und verblindeter zentraler Beurteilung) | ja (EFS gemäß Prüfarzt) | Für mEFS und präspezifiziertes EFS im vorliegenden Nutzendossier werden nur Analysen nach verblindeter zentraler Beurteilung vorgelegt. Diese liegen nur zum Datenschnitt 18. März 2021 vor, da nach diesem Datenschnitt entblindet wurde. |
| Vorliegendes Nutzendossier | ja (EFS und post-hoc definierte mEFS 1 und 2 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) | nein ^a | |
| PFS | | | |
| Vorherige Einreichung | ja (gemäß Prüfarzt und verblindeter zentraler Beurteilung) | ja (gemäß Prüfarzt) | Für PFS wird primär die Analyse nach Prüfarzt zum Datenschnitt 25. Januar 2023 herangezogen, supportiv werden die Analysen zum Datenschnitt 18. März 2021 ebenfalls dargestellt. |
| Vorliegendes Nutzendossier | ja (gemäß Prüfarzt und verblindeter zentraler Beurteilung) | ja (gemäß Prüfarzt) | |
| ORR, CR, DOR | | | |
| Vorherige Einreichung | ja (gemäß Prüfarzt und verblindeter zentraler Beurteilung) | ja (gemäß Prüfarzt) | Für die Endpunkte des Tumoransprechens wird primär die Analyse nach Prüfarzt zum Datenschnitt 25. Januar 2023 herangezogen, supportiv werden die Analysen zum Datenschnitt 18. März 2021 ebenfalls dargestellt. |
| Vorliegendes Nutzendossier | ja (gemäß Prüfarzt und verblindeter | ja (gemäß Prüfarzt) | |

| Endpunkt | Analysen auf dem Datenschnitt 18. März 2021 | Analysen auf dem Datenschnitt 25. Januar 2023 | Anmerkung |
|---|---|---|--|
| zentraler Beurteilung) | | | |
| EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 | | | PRO wurden nur bis Monat 24 oder bis zum Eintreten eines EFS-Ereignisses erhoben. Es war keine Analyse auf dem Datenschnitt vom 25. Januar 2023 geplant. |
| Vorherige Einreichung | ja | nein | |
| Vorliegendes Nutzendossier | ja | nein | |
| UE | | | Für UE sind die Daten des reifsten Datenschnitts nutzenbewertungsrelevant. |
| Vorherige Einreichung | nein | ja | |
| Vorliegendes Nutzendossier | nein | ja | |
| <p>a: Die präspezifizierten Analysen zum EFS (gemäß der Prüfarztbeurteilung) zu beiden Datenschnitten können in der vorangegangenen Nutzenbewertung eingesehen werden [41]. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind diese Analysen nicht relevant.</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PRO: Patientenberichteter Endpunkt (Patient-Reported Outcome); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p> | | | |

Für das OS und die Endpunkte der Sicherheit werden im vorliegenden Nutzendossier die Ergebnisse des reiferen Datenschnitts vom 25. Januar 2023 herangezogen, ebenso für die Hauptanalysen des PFS, der Endpunkte des Tumoransprechens ORR und CR sowie für die DOR. Nach dem Zeitpunkt der primären EFS-Analyse zum ersten Datenschnitt vom 18. März 2021 war keine Erhebung des EFS mittels verblindeter zentraler Beurteilung mehr vorgesehen, da nun entblindete Tumorbeurteilungen zu diesem Datenschnitt vorlagen. Da der G-BA in seinen Tragenden Gründen des vorherigen Verfahrens die Analysen zum EFS nach verblindeter zentraler Beurteilung zum ersten Datenschnitt am 18. März 2021 für die Nutzenbewertung heranzog [2] und bis zum zweiten Datenschnitt vom 25. Januar 2023 nur wenige EFS-Ereignisse (gemäß Prüfarzt) hinzukamen, werden für das vorliegende Nutzendossier das post-hoc definierte mEFS 1, die post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse mEFS 2 und das präspezifizierte EFS nach verblindeter zentraler Beurteilung nur für den ersten Datenschnitt vom 18. März 2021 dargestellt.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden Analysen zum ersten Datenschnitt am 18. März 2021 dargestellt. Die Erhebung von patientenberichteten Endpunkten war bis zu Monat 24 nach Randomisierung oder bis zu einem EFS-Ereignis, falls dieses früher eintrat, geplant. Im Studienbericht der Studie ZUMA-7 vom Datenschnitt 25. Januar 2023 werden keine Analysen zu patientenberichteten Endpunkten dargestellt, da bereits zum Datenschnitt vom 18. März 2021 die mediane mögliche Beobachtungsdauer (d. h. die Zeit zwischen Randomisierung und Datenschnitt) bei über 24 Monaten lag. Aus diesem Grund wurde in der vorherigen Einreichung und wird im

vorliegenden Nutzendossier ausschließlich Analysen auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021 dargestellt.

Analyse-Sets

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

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

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

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

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

Unter Berücksichtigung der Auflage des G-BA für eine erneute Nutzenbewertung nach Befristung wird im vorliegenden Dossier eine neue Analysepopulation für die UE definiert:

- Modifiziertes Safety-Analyse-Set (Modified Safety Analysis Set, mSAF)

In das mSAF wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit den vorbereitenden Prozessen vor Infusion mit Axi-Cel begonnen haben (d. h. Leukapherese, Brückentherapie, konditionierende Chemotherapie) bzw. mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie erhalten haben und entsprechend der erhaltenen Therapie in der jeweiligen Behandlungsgruppe ausgewertet wurden (N=178 im Axi-Cel-Arm und N=168 im Vergleichsarm).

Das präspezifizierte Safety-Analyse-Set, das für den Axi-Cel-Arm nur Patienten enthält, die eine Infusion mit Axi-Cel erhalten haben, wird gemäß den Auflagen des G-BA im vorliegenden Dossier nicht mehr dargestellt.

Patientendisposition

Die Disposition der Patienten in der Studie ZUMA-7 wird folgend anhand des CONSORT-Flow-Charts in Abbildung 4-4 charakterisiert.

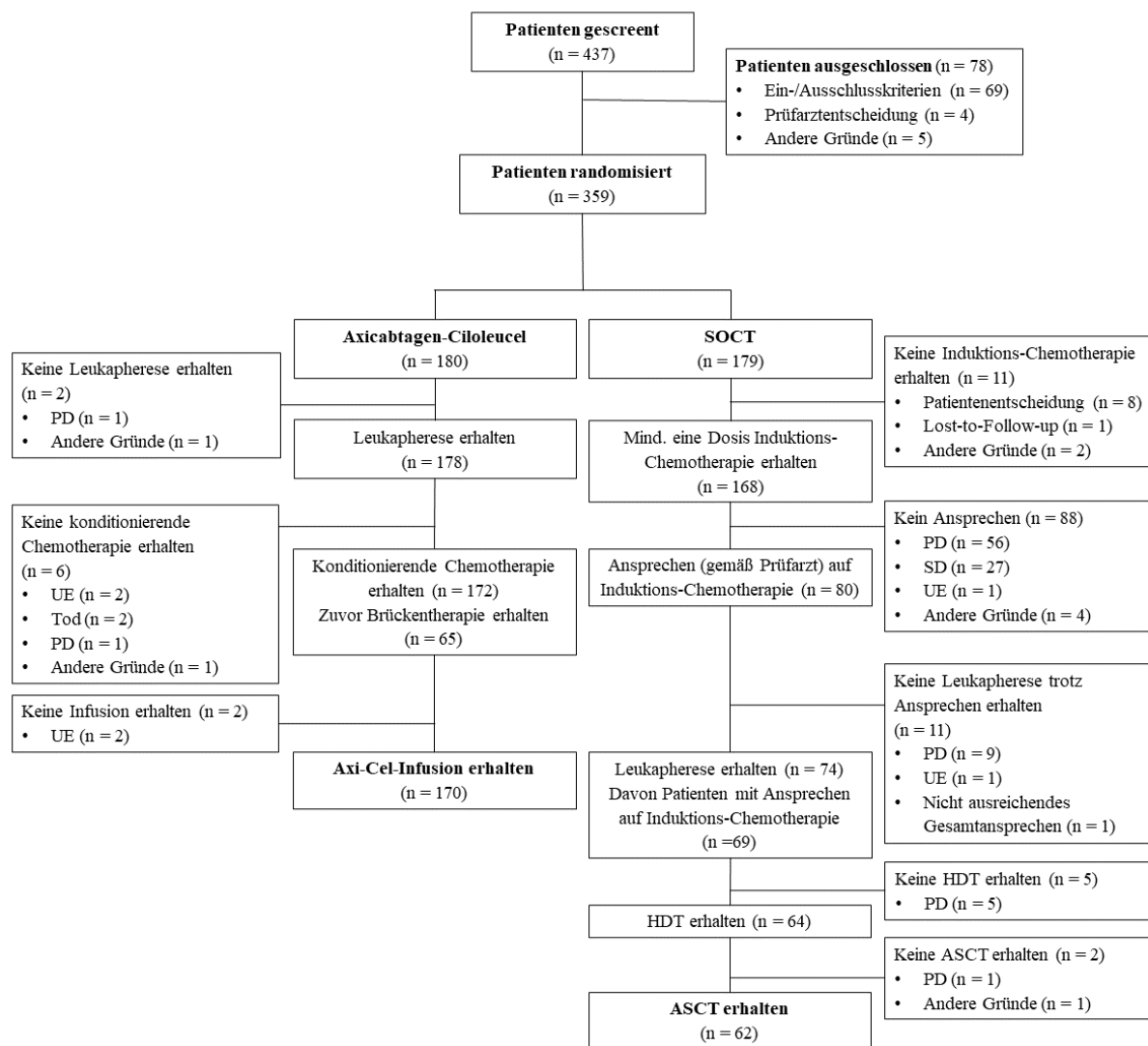


Abbildung 4-4: Flow-Chart der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 25. Januar 2023)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen Ciloleucel; HDT: Hochdosistherapie; n: Patienten mit Ereignis; PD: Progression der Erkrankung (Progression of Disease); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

Insgesamt wurden 359 Patienten randomisiert, von denen 180 Patienten dem Axi-Cel-Arm und 179 Patienten dem Vergleichsarm zugeordnet wurden.

Zwei Patienten des Axi-Cel-Arms durchliefen keine Leukapherese (1 Patient hatte einen Progress, 1 Patient erwies sich als ungeeignet). Somit begannen 178 der 180 Axi-Cel-Patienten des vollständigen Analyse-Sets mit den vorbereitenden Prozessen (Leukapherese, Brückentherapie, konditionierende Chemotherapie) und wurden in das mSAF für die Untersuchung der UE ab Start der Leukapherese eingeschlossen. Von diesen 178 Patienten des Axi-Cel-Arms erhielten 172 die konditionierende Chemotherapie. Sechs Patienten erhielten keine konditionierende Chemotherapie (2 Patienten sind verstorben, 2 Patienten konnten aufgrund von UE nicht weiter behandelt werden, 1 Patient wies einen Progress auf und bei

einem Patienten wurde nachträglich keine Progression während der Erstlinientherapie zu Baseline mehr festgestellt). Zwei der 172 Patienten erhielten zwar die konditionierende Chemotherapie, aufgrund von UE aber keine Axi-Cel-Infusion. Eine genauere Aufschlüsselung der SOC und PT, die zum Therapieabbruch der vorbereitenden Prozesse vor Axi-Cel-Infusion führten, ist in Abschnitt 4.3.1.3.1.9 zu finden.

Im Vergleichsarm erhielten 11 der 179 Patienten des vollständigen Analyse-Sets keine Dosis der Induktions-Chemotherapie (8 Patienten entschieden sich gegen die Behandlung, 1 Patient war Lost-to-Follow-up, 1 Patient hatte eine negative Biopsie und 1 Patient hatte ein falsch positives FDG PET/CT [18F-Fluordesoxyglukose Positronenemissionstomografie + Computertomografie]). Es verblieben insgesamt 168 Patienten, die mindestens eine Dosis Induktions-Chemotherapie erhielten und somit in das mSAF eingeschlossen wurden.

Um mit HDT + ASCT fortzufahren, musste der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes auf die Induktions-Chemotherapie ansprechen (CR oder PR). Insgesamt 80 Patienten des Vergleichsarms sprachen gemäß Prüfarzt auf die Induktions-Chemotherapie an, von diesen unterzogen sich 69 Patienten einer Leukapherese, wovon 64 Patienten eine HDT bekamen. Von diesen 64 Patienten erhielten 62 Patienten im Vergleichsarm eine protokollgemäße ASCT. Die weiteren 2 Patienten erhielten nach HDT eine nicht-protokollgemäße ASCT (1 Patient wies eine Progression ein Tag nach HDT auf, der andere Patient erhielt unbeabsichtigt eine ASCT auf einem alternativen Protokoll).

In seinen Tragenden Gründen des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens führte der G-BA an, dass für Patienten, die keine ASCT trotz Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie erhielten, eine genauere Auflistung der Gründe wünschenswert sei [2]. Im Endpunktabschnitt zur ORR, Abschnitt 4.3.1.3.1.4, werden diese Patienten genauer betrachtet.

Beobachtungsdauern

Tabelle 4-17: Beobachtungsdauer auf Studien- und Endpunktebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|--|----------------------------|---------------------------|
| Beobachtungszeit für alle randomisierten Patienten | | |
| Tatsächliche Beobachtungsdauer (Monate) ^a | | |
| n | 180 | 179 |
| MW (STD) | 31,758 (18,515) | 26,822 (19,006) |
| Median (Q1; Q3) | 41,117 (12,649; 47,524) | 21,224 (7,786; 45,372) |
| Min; Max | 0,59; 60,02 | 0,36; 59,53 |

| | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|--|----------------------------|----------------------------|
| Mögliche Beobachtungsdauer (Monate) ^b | | |
| n | 180 | 179 |
| MW (STD) | 47,473 (5,144) | 47,449 (4,868) |
| Median (Q1; Q3) | 47,277 (42,957; 51,483) | 47,113 (43,433, 50,891) |
| Min; Max | 39,75; 60,02 | 39,85; 59,53 |
| Patienten mit möglicher Beobachtungsdauer ^b von ≥36 Monaten, n (%) | 180 (100) | 179 (100) |
| Beobachtungsdauer für post-hoc mEFS 1 (Monate) ^c | | |
| n | 180 | 179 |
| MW (STD) | 11,9 (9,7) | 5,7 (7,8) |
| Median (Q1; Q3) | 5,5 (3,4; 21,0) | 1,8 (1,4; 5,5) |
| Min; Max | 0; 31 | 0; 33 |
| Beobachtungsdauer für UE (Monate) ^d | | |
| n | 178 | 168 |
| MW (STD) | 4,3 (1,0) | 3,4 (1,4) |
| Median (Q1; Q3) | 4,8 (4,0; 4,8) | 3,4 (2,2; 4,8) |
| Min; Max | 0,26; 4,90 | 0,69; 4,93 |
| <p>Datenschnitt: 25. Januar 2023 für Beobachtungsdauer gesamt und für UE. Datenschnitt 18. März 2021 für die Beobachtungsdauer des mEFS</p> <p>Zum Datenschnitt vom 18. März 2021 lag die mediane Beobachtungsdauer für EORTC QLQ-C30 bei 13,7 Monaten im Axi-Cel-Arm und bei 3,5 Monaten im SOCT-Arm. Die mediane Beobachtungsdauer für die EQ-5D VAS lag im Axi-Cel-Arm bei 12,7 Monaten und im SOCT-Arm bei 3,5 Monaten.</p> <p>Hinweis: Angaben zu Folgetherapien sind in Abschnitt 4.3.1.3.1.1 enthalten</p> <p>a: Die tatsächliche Beobachtungsdauer wird berechnet als (Todestag oder letzter bekannter Tag am Leben – Tag der Randomisierung + 1)/30,4375.</p> <p>b: Die mögliche Beobachtungsdauer wird berechnet als (Datum des Datenschnitts – Tag der Randomisierung + 1)/30,4375.</p> <p>c: Die Beobachtungsdauer für post-hoc mEFS ist die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Ereignisses oder bis zum Zeitpunkt der Zensurierung.</p> <p>d: Die Beobachtungsdauer für UE wird berechnet als (Todestag oder Datum der letzten UE-Erhebung (spätestens Tag 150) – Tag des Beginns der Leukapherese (Axi-Cel) bzw. Tag der ersten Gabe der Studienmedikation (SOCT-Arm) + 1)/30,4375. Analyse-Set: mSAF</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); Max: Maximum; mEFS: Modifiziertes EFS; Min: Minimum; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; MW: Mittelwert; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; STD: Standardabweichung (Standard Deviation); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p> | | |

Die tatsächliche Beobachtungsdauer zum Datenschnitt 25. Januar 2023 lag im Axi-Cel-Arm im Median bei etwa 32 Monaten und im SOCT-Arm im Median bei etwa 27 Monaten. Die mediane mögliche Beobachtungsdauer lag in beiden Behandlungsarmen bei etwa 47 Monaten. Die

mediane Beobachtungsdauer für das post-hoc definierte mEFS 1 (Datenschnitt 18. März 2021) lag im Axi-Cel-Arm bei 5,5 Monaten und im Vergleichsarm bei 1,8 Monaten. In die UE-Analysen werden für den Axi-Cel-Arm alle UE ab Start der Leukapherese eingeschlossen, im Vergleichsarm ab der ersten Gabe der Induktions-Chemotherapie. Die Erhebung der UE erfolgte bis Tag 150 bzw. bis zum EFS-Ereignis, falls dieses früher eintrat. Für Patienten im Axi-Cel-Arm, die keine Axi-Cel-Infusion erhielten, wurden UE bis spätestens 30 Tage nach der letzten Prozedur (Leukapherese, Brückentherapie, konditionierende Chemotherapie) erhoben. Die mediane Beobachtungsdauer für UE bei Patienten im mSAF lag bei ca. 4,8 Monaten im Axi-Cel-Arm und bei ca. 3,4 Monaten im Vergleichsarm. Bei unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen Behandlungsarmen wird in den Allgemeinen Methoden des IQWiG die Darstellung von Ereigniszeitanalysen empfohlen [56]; eine Auflage der Befristung der Nutzenbewertung durch den G-BA war die Darstellung von Ereigniszeitanalysen für UE [2].

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

Tabelle 4-18: Zeit zwischen der Leukapherese und der Lieferung des Produktes (Tage) für Full-Analysis-Set

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

Patientencharakteristika

Das mediane Alter der Patienten in der Studie lag bei 58 Jahren im Axi-Cel-Arm und bei 60 Jahren im Vergleichsarm (SOCT). 70% der Patienten waren unter 65 Jahre alt, 30% waren älter als 65 Jahre. In beiden Studienarmen wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen (Axi-Cel: 61% vs. 39%, SOCT: 71% vs. 29%). Der Großteil der Patienten wurde in Nordamerika eingeschlossen (Axi-Cel: 78%, SOCT: 73%), war weißer Abstammung (Axi-Cel: 81%, SOCT: 85%) und von nicht-hispanischer oder -latino Ethnie (Axi-Cel: 93%, SOCT: 94%) (siehe Tabelle 4-14).

Die Patienten waren durchschnittlich 172,60 (Axi-Cel) bzw. 172,27 cm (SOCT) groß und wogen durchschnittlich 84,91 (Axi-Cel) bzw. 83,60 kg (SOCT). Der ECOG-PS lag bei etwa der Hälfte der Patienten zu Studienbeginn bei 0 (Axi-Cel: 53%, SOCT: 56%) bzw. bei 1 (Axi-Cel: 47%, SOCT: 44%). In beiden Studienarmen zeigten 26% der Patienten ein CR auf die

Erstlinientherapie, ein PR wurde bei 33% (Axi-Cel) bzw. 35% (SOCT) der Patienten festgestellt. Einen SD wiesen in beiden Studienarmen jeweils 11 Patienten (6%) nach der Erstlinientherapie auf, 35% bzw. 33% hatten eine Progression der Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Randomisierung waren 74% der Patienten in beiden Studienarmen primär refraktär, 14% (Axi-Cel) bzw. 12% (SOCT) hatten ein Rezidiv innerhalb von sechs Monaten nach Ende der Erstlinientherapie und 11% (Axi-Cel) bzw. 13% (SOCT) hatten ein Rezidiv innerhalb von sechs bis 12 Monaten nach Ende der Erstlinientherapie (derived-Daten). Einen sAAIPI-Gesamtscore von 0 oder 1 erreichten 52% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 56% der Patienten im SOCT-Arm. Ein sAAIPI-Gesamtscore von 2 oder 3 konnte bei 48% (Axi-Cel) bzw. 44% (SOCT) festgestellt werden (siehe Tabelle 4-15).

Im Axi-Cel-Arm wurde durch das Zentrallabor bei 52% der Patienten ein DLBCL festgestellt, dessen weitere Klassifizierung nicht möglich war. Im Vergleichsarm traf diese Diagnose auf 53% zu. Bei 18% (Axi-Cel) bzw. 15% (SOCT) der Patienten konnte durch Ausschluss anderer Subtypen ein DLBCL NOS festgestellt werden. Nur ein Patient im Vergleichsarm hatte ein HGBL ohne MYC, BCL2 und/oder BCL6-Translokation. Ein HGBL mit MYC, BCL2 und/oder BCL6-Translokation konnte bei 18% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei 14% der Patienten im Vergleichsarm festgestellt werden. 8% (Axi-Cel) bzw. 7% (SOCT) der Diagnosen konnten nicht bestätigt werden, jeweils 3% beliefen sich auf andere Diagnosen und 1% (Axi-Cel) bzw. 8% (SOCT) der Diagnosen fehlten. Der molekulare Subtyp „Keimzentrumsartig“ konnte bei 60% (Axi-Cel) bzw. 57% (SOCT) der Patienten festgestellt werden, der Subtyp „Aktivierte B-Zell-ähnlich“ bei 9% bzw. 5% der Patienten. Der prognostische Marker HGBL Double-Hit, definiert durch die Translokation von MYC und entweder BCL2 oder BCL6, ließ sich durch das Zentrallabor bei 14% der Axi-Cel-Patienten nachweisen und bei 8% der Patienten im Vergleichsarm. Ein HGBL Triple-Hit-Lymphom, definiert durch die Translokation von MYC, BCL2 und BCL6, wiesen 4% der Patienten im Axi-Cel-Arm auf und 6% im Vergleichsarm. Ein Double-Expressor-Lymphom, definiert durch die Überexpression von MYC und BCL2-Proteinen, ohne dass eine chromosomale Translokation vorliegt, hatten 32% (Axi-Cel) bzw. 35% (SOCT) der Patienten in der Studie. Eine MYC-Translokation zeigte sich bei 8% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei 4% der Patienten im Vergleichsarm. Bei 41% (Axi-Cel) bzw. 39% (SOCT) der Patienten gab das Zentrallabor an, dass kein prognostischer Marker erkannt werden konnte und für 17 Patienten insgesamt fehlten Daten. Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten hatten zuvor nur eine Therapielinie erhalten (siehe Tabelle 4-15).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie ZUMA-7 wurde an insgesamt 77 Studienzentren in 14 Ländern durchgeführt (USA, Niederlande, Kanada, Spanien, Großbritannien, Belgien, Frankreich, Deutschland, Israel, Australien, Österreich, Italien, Schweden, Schweiz). Aus Deutschland waren insgesamt 6 Patienten aus 6 Studienzentren beteiligt [14]. Der medizinische Versorgungsstandard der teilnehmenden Länder ist mit dem in Deutschland grundsätzlich vergleichbar. Mit einem Anteil

von 94% nicht-hispanischer oder -latino Ethnie und 83% weißer Abstammung ist die Patientenpopulation der Studie auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Laut DGHO-Leitlinie erkranken Männer häufiger an einem DLBCL als Frauen [11]. Dies bestätigt sich in der Studienpopulation mit einer Verteilung von 66% Männern und 34% Frauen.

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

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-19: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|---|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| ZUMA-7 | ja | ja | nein | nein | ja | ja | niedrig |
| RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3). Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte zentral mittels IXRS. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet, was bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird.

In seiner Nutzenbewertung des vorherigen Verfahrens zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation sah das IQWiG ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial in der Studie ZUMA-7 aufgrund Protokolländerungen in Amendment 5, wobei nach Einschätzung

des IQWiG unter Berufung auf den European Public Assessment Report (EPAR) der EMA eine potenzielle datengetriebene Natur dieser Änderungen nicht auszuschließen sei [3]. Im Folgenden werden die Hintergründe der Protokolländerungen des Amendments 5 beschrieben und begründet, warum weiterhin ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Studie ZUMA-7 abzuleiten ist.

Übersicht der Änderungen in Protokollamendment 5

Im entsprechenden Amendment vom 25. Juni 2020 wurde der Auslöser der primären EFS-Analyse von ungefähr 270 EFS-Ereignissen (mit akzeptabler Untergrenze 250 Ereignisse) auf ungefähr 250 EFS-Ereignisse (mit akzeptabler Untergrenze 225 Ereignisse) gesenkt und die Mindestnachbeobachtungszeit von 150 Tagen auf 9 Monate verlängert. Begründet wurde die Reduktion der Ereigniszahl durch die Verlangsamung der beobachteten EFS-Ereignisse ab Ende 2019 und durch mögliche verpasste Studienvisiten durch die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie, sowie COVID-19-assoziierte Todesfälle.

Ursprünglich war nur eine Interimanalyse des OS zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse geplant, wobei angenommen wurde, dass bis dahin 140 Todesfälle eingetreten sein würden. Durch die Verlangsamung der beobachteten OS-Ereignisse gepoolt über die Behandlungsarme über die Zeit wurde diese Annahme von ca. 140 projizierten Todesfällen zu dieser Interimanalyse auf ca. 110 projizierte Todesfälle hinuntergesetzt. In Amendment 5 wurde aus diesem Grund eine zweite OS-Interimanalyse zum Zeitpunkt, an dem ungefähr 160 Todesfälle aufgetreten sind oder mindestens 4 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten, eingeführt. Zum tatsächlichen Zeitpunkt des Datenschnitts der primären EFS-Analyse und somit der ersten OS-Interimanalyse (18. März 2021) wurden die Kriterien für beide OS-Interimanalysen bereits erfüllt (157 Todesfälle insgesamt). Somit erfolgte die nächste geplante Analyse des OS zum finalen OS-Datenschnitt (25. Januar 2023).

Hintergrund der Änderungen in Protokollamendment 5

Verblindete statistische Vorhersagemodelle auf Basis der bis zur Einführung des Amendments beobachteten, über beide Behandlungsarme gepoolten EFS-Ereignisraten deuteten an, dass die ursprünglich angenommene Anzahl an EFS-Ereignissen von 270 bis Ende 2021 oder darüber hinaus durch die geringere Zahl an beobachteten Ereignissen bis zu diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht erreicht werden. In den Protokollversionen 1 bis 4 wurde die Anzahl von 250 EFS-Ereignissen als akzeptierte untere Grenze unter Erhaltung der Power bereits angenommen.

Die Dauer der Mindestnachbeobachtungszeit für die primäre EFS-Analyse wurde von 150 Tagen auf 9 Monate nach der Randomisierung verlängert, um eine ausreichende Reife der Daten und Aussagekraft der Ergebnisse (Power >85%) zu gewährleisten. Es wurde davon ausgegangen, dass die Durchführung der primären EFS-Analyse, wenn die Daten ausgereift sind, bei dennoch ausreichender Aussagekraft (Power 88,5% statt 90,9%) das Risiko aufwiegt, auf unbestimmte Zeit auf 270 Ereignisse zu warten. Außerdem wurde die Auffassung vertreten, dass eine weitere Verzögerung bei der Durchführung der primären EFS-Analyse zu einer Kombination aus verpassten Bewertungen und Todesfällen aufgrund von Einschränkungen

durch die COVID-19-Pandemie geführt hätte, wodurch zusätzliche Störfaktoren für das EFS eingeführt und die Interpretierbarkeit der Daten verringert worden wäre.

Da EFS und OS in Studien mit DLBCL eng miteinander verbunden sind, war es möglich, dass die ursprünglichen Annahmen, die bei der statistischen Modellierung ursprünglich für EFS verwendet wurden, auch für OS nicht zutreffen. In historischen Studien zu DLBCL wurde nach sechs Monaten eine Verlangsamung der EFS-Ereignisse beobachtet und die Mehrzahl der Todesfälle traten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Behandlung auf [57-60]. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass die COVID-19-Pandemie die Meldung von Ereignissen beeinflusst haben könnte. Somit wurde für die erste OS-Interimanalyse von einer Ereigniszahl von 110 OS-Ereignissen ausgegangen. In Anbetracht dessen und bevor die erste OS-Interimanalyse stattfand, wurde proaktiv eine zweite Interimanalyse nach 160 OS-Ereignissen eingeführt. Der Zeitpunkt der primären OS-Analyse war unverändert, nämlich wenn etwa 210 Todesfälle beobachtet worden waren oder spätestens fünf Jahre nach der Randomisierung des ersten Probanden.

Zusammenfassend wurden die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet.

Integrität der Studie ZUMA-7

In der Studie ZUMA-7 wurden Verfahren der Zugriffsbeschränkung auf aggregierte Daten und Daten auf Probandenebene vor den geplanten Analysen festgelegt, um eine verzerrungsfreie Studiendurchführung unter Bewahrung der Studienintegrität zu gewährleisten. Die Zugriffsebenen wurden implementiert, um operative Verzerrungen zu minimieren und die Integrität der Studie bis zur primären Analyse des EFS zu wahren. Sowohl der Studiensponsor als auch das ZUMA-7-Studienteam waren bis zur Erreichung des primären Endpunkts bezüglich der aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet. Für die Bereinigung der Daten und das Monitoring zur Sicherheit hatte das Studienteam den notwendigen, jedoch entsprechend beschränkten Zugriff auf Daten auf Patientenebene. Analysen nach randomisiertem Behandlungsarm wurden weder vor einer Protokolländerung noch zu irgendeinem anderen Zeitpunkt während der Studie bis zur primären Analyse des EFS durchgeführt.

Im EPAR selbst wurde die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 nicht angezweifelt [42]. Im Zulassungsprozess der EMA wurde eine Anfrage zu den im EPAR aufgeführten Punkten gestellt und es konnte klargestellt werden, dass keine Analysen nach Behandlungsarmen vor der primären EFS-Analyse durchgeführt wurden, und somit keine ergebnisabhängige Anpassung des Protokolls möglich sein konnte. Eine weiterführende Anfrage seitens EMA erfolgte daraufhin nicht und die Zulassung wurde im Oktober 2022 erteilt.

Es ist ebenfalls anzumerken, dass sowohl seitens der Food and Drug Administration (FDA) als auch der japanischen Zulassungsbehörde (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) keine Bedenken bezüglich der Studiendurchführung bestanden. Beide Aufsichtsbehörden führten einreichungsbasierte Good Clinical Practice (GCP)-Inspektionen im

Januar 2022 bzw. im Juli und August 2022 durch. Es wurden keine Mängel oder Bedenken zu der Studie ZUMA-7 insbesondere in Bezug auf die Studiendurchführung gemäß dem Studienprotokoll und den anzuwendenden regulatorischen Auflagen sowie der Studienintegrität festgestellt.

Abschließende Begründung eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Insgesamt ist festzustellen, dass im gesamten Studienverlauf die Integrität und die Studiendurchführung gemäß regulatorischen Prinzipien und Auflagen stets gewahrt wurde. Eine datengetriebene Anpassung des Studienprotokolls in Amendment 5 ist auszuschließen.

In seinen Tragenden Gründen wertete der G-BA die Erklärung zu den Gründen der Protokolländerung als plausibel und merkt an, dass zwischen den zwei Datenschnitten (primäre EFS-Analyse und finale OS-Analyse) nur sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Endpunktübergreifend werde kein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet [2]. Eine mögliche zweite Unsicherheit der Studie ZUMA-7 aufgrund der alleinigen Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und konditionierender Chemotherapie mit anschließender Axi-Cel-Infusion anstatt der Empfehlung einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie in der S3-Leitlinie konnten klinische Experten in der mündlichen Anhörung aus dem Weg räumen. So sei die Beantwortung der Frage der Brückentherapie noch im Fluss und die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht Evidenz und beziehe sich ausschließlich auf die Drittlinientherapie [2, 23] Basierend auf diesen Erläuterungen und Evidenz für die Zweitlinie aus weiteren Studien, in der keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie belegt wurden, sah der G-BA auch in diesem Punkt kein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene [2].

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial der Studie ZUMA-7 als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt in den jeweiligen Endpunktabschnitten.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

| Studie | OS | EFS ^a | PFS ^b | ORR ^b | DOR ^b | EQ-5D-5L VAS (Symptomatik) ^c | EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) ^c | EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) ^c | UE ^d |
|--------|----|------------------|------------------|------------------|------------------|---|--|--|-----------------|
| ZUMA-7 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja | ja |

a: Alle in diesem Nutzendossier dargestellten Analysen zum EFS erfolgten gemäß verblindeter zentraler Beurteilung auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021. Hauptanalyse ist ein post-hoc definiertes modifiziertes EFS (mEFS 1). Dies ist nicht zu verwechseln mit dem in der Studie präspezifizierten mEFS, was für diese Nutzenbewertung nicht relevant ist. Weiter wird eine weitere post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse (mEFS 2) und das präspezifizierte EFS dargestellt.

b: Für PFS, ORR und DOR wird als Hauptanalyse die Auswertung nach Prüfarztbeurteilung zum Datenschnitt 25. Januar 2023 dargestellt. Ergänzend wird für PFS und DOR die Analyse gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (Datenschnitt 18. März 2021) ebenfalls im Hauptteil dargestellt, für ORR in Anhang 4-G2.2. Die Auswertung nach Prüfarztbeurteilung zum Datenschnitt 18. März 2021 für PFS, DOR und ORR sind in Anhang 4-G2.1.1, 4-G2.3 und 4-G2.2 dargestellt.

c: Auswertungen zu patientenberichteten Endpunkten der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt, aber für die Ableitung des Zusatznutzens aufgrund Unsicherheiten bezüglich Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse nicht herangezogen.

d: Die Darstellung der UE erfolgt gemäß den Auflagen des G-BA für eine Neubewertung nach Fristablauf.

DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mEFS: Modifiziertes EFS; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS)

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von OS

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| ZUMA-7 | <p>Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum Cut-off-Datum noch nicht verstorben sind, wird die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Dies gilt nicht für Patienten, die erwiesenermaßen noch am Leben sind oder die nach dem jeweiligen Cut-off-Datum verstorben sind; diese wurden zum Cut-off-Datum zensiert.</p> <p>Die Analysen zu OS wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Für OS werden ein stratifizierter^a Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt.</p> <p>Zudem wird eine Sensitivitätsanalyse nach der RPSFT-Methode durchgeführt, um den Einfluss eines Behandlungswechsels von SOCT auf eine CAR-T-Zell-Therapie zu untersuchen. In dieser Methode werden die Überlebenszeiten für den SOCT-Arm geschätzt, die beobachtet worden wären, hätte der Behandlungswechsel nicht stattgefunden.</p> <p>Analog zur oben beschriebenen Analyse werden auch dazu Kaplan-Meier-Kurven, mediane Überlebenszeit inklusive 95%-KI sowie stratifizierter Log-Rank-Test und HR mit zugehörigem 95%-KI dargestellt.</p> <p>Die OS-Analysen basieren auf dem Datenschnitt vom 25. Januar 2023.</p> |
| <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy</p> | |

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

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

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde offen durchgeführt, allerdings ist das OS objektiv messbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der initialen Nutzenbewertung des IQWiG wurden die Ergebnisse des OS als nicht interpretierbar angesehen, einerseits aufgrund eines vom IQWiG als hoch eingeschätzten Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) und andererseits aufgrund fehlender Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien zum späteren Datenschnitt [3]. Die Angaben zu den Folgetherapien wurden im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht und in diesem Nutzendossier in Tabelle 4-23 dargestellt:

Tabelle 4-23: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Wirkstoffklasse Wirkstoff | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|--|------------------|---------------|
| Gesamt | 88 (49) | 128 (72) |
| Chemo(immun)therapie (einschließlich Anti-CD20-Therapie und Pola-BR) | 71 (39) | 76 (42) |
| Autologe CD19-CAR-T-Zell-Therapie | 12 (7) | 99 (55) |
| Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (außer Pola-BR) | 15 (8) | 14 (8) |
| BTK-Inhibitor | 11 (6) | 7 (4) |
| Immunmodulatorische Wirkstoffe | 14 (8) | 18 (10) |
| Strahlentherapie allein | 16 (9) | 28 (16) |
| HDT + autologe SZT | 13 (7) | 7 (4) |
| Allogene SZT | 14 (8) | 7 (4) |
| Andere zelluläre Therapien | 2 (1) | 5 (3) |

| Wirkstoffklasse Wirkstoff | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| - Allogene CD19-CAR-T-Zell-Therapie | 1 (1) | 1 (1) |
| - Autologe CD19/CD22 bispezifische CAR-T-Zell-Therapie | 0 | 1 (1) |
| - CAR-NK Anti-CD16 | 1 (1) | 0 |
| - CD22-CAR-T | 0 | 2 (1) |
| - NK aus Nabelschnurblut | 0 | 1 (1) |
| Andere Therapien (ohne Anti-CD20) | 43 (24) | 42 (23) |
| - 4-1BB-Agonist | 0 | 1 (1) |
| - Anti-CCR4 und Checkpoint-Inhibitor | 1 (1) | 0 (0) |
| - BCL2-Inhibitor | 6 (3) | 2 (1) |
| - BET-Inhibitor | 0 | 1 (1) |
| - Bispezifischer T-Zell-Engager | 10 (6) | 7 (4) |
| - Checkpoint-Inhibitor | 18 (10) | 12 (7) |
| - CRL4-CRBN E3-Ubiquitin-Ligase-Inhibitor | 1 (1) | 0 |
| - DHODH-Inhibitor | 1 (1) | 0 |
| - EED-Inhibitor | 1 (1) | 0 |
| - Hitzeschockprotein-90-Inhibitor | 0 | 1 (1) |
| - Immuntherapie (nicht anderweitig klassifiziert) | 0 | 1 (1) |
| - Prüfpräparat in klinischer Studie (nicht anderweitig klassifiziert) | 3 (2) | 2 (1) |
| - IRAK4-Kinase-Inhibitor | 0 | 1 (1) |
| - Monoklonaler Antikörper gegen CD19 | 1 (1) | 3 (2) |
| - Monoklonaler Antikörper gegen CD27 | 4 (2) | 2 (1) |
| - MALT-1-Inhibitor | 0 | 1 (1) |
| - mRNA- und Checkpoint-Inhibitor | 1 (1) | 0 |
| - mTOR-Inhibitor und Asparaginase | 0 | 1 (1) |
| - Kernexport-Inhibitor | 2 (1) | 1 (1) |
| - PDH-KGDH-Inhibitor | 1 (1) | 0 |
| - PI3K- und HDAC-Inhibitor | 1 (1) | 0 |
| - PI3K-Inhibitor | 1 (1) | 1 (1) |
| - Rekombinantes Fusions-CD47 | 0 (0) | 1 (1) |
| - Steroide | 8 (4) | 16 (9) |
| - Operation | 2 (1) | 2 (1) |

| Wirkstoffklasse Wirkstoff | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|---|--------------------------------|-----------------------------|
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 4-1BB: Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily Member 9; Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); BET: Bromodomain and Extra-Terminal Domain; BTK: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CCR4: C-C Chemokine Receptor Type 4; CD: Cluster of Differentiation; CRBN: Cereblon; CRL4: Cullin-RING E3 Ubiquitin Ligase 4; DHODH: Dihydroorotate Dehydrogenase; EED: Polycomb Protein EED; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HDAC: Histon-Deacetylase; HDT: Hochdosistherapie; IRAK4: Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4; KGDH: α -Ketoglutarat-Dehydrogenase; MALT-1: Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1; mRNA: Boten-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid); mTOR: Mammalian Target of Rapamycin; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NK: Natürliche Killerzelle; PDH: Pyruvat Dehydrogenase; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; Pola-BR: Polatuzumab in Kombination mit Bendamustin und Rituximab; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; SZT: Stammzelltransplantation | | |

Im Axi-Cel-Arm erhielten insgesamt 88 Patienten (49%) eine Folgetherapie, im Vergleichsarm waren es 128 Patienten (72%). Die erhaltenen Folgetherapien wurden sowohl vom IQWiG in seinem Addendum der Nutzenbewertung, als auch vom G-BA in seinen Tragenden Gründen als angemessen eingestuft [2, 9]. Das IQWiG merkt in seiner Bewertung an, dass für einen relevanten Anteil der Patienten im Vergleichsarm der Beginn einer Folgetherapie potenziell noch nicht angezeigt gewesen sei, was sich verzerrend auf das Gesamtüberleben auswirken könnte [9]. Eine solche mögliche Verzerrung kann nicht restlos ausgeschlossen werden. Auf Studienebene wird entgegen der Einwände des IQWiG von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, was der G-BA in seinen Tragenden Gründen bestätigte [2] (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.2). Aus diesem Grund wird dennoch von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben ausgegangen. In seinen Tragenden Gründen stuft der G-BA das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-7 ebenfalls als niedrig ein [2].

In der vorliegenden Hauptanalyse des OS werden Patienten gemäß dem ITT-Prinzip ausgewertet, jedoch kann dadurch der wahre Behandlungseffekt durch die Nichtbeachtung des Einflusses einer CAR-T-Zell-Folgetherapie im SOCT-Arm unterschätzt werden. Um diese potenzielle Unterschätzung des Behandlungseffekts und somit eine mögliche Verzerrung des Endpunkts zu untersuchen, wird für das OS ebenfalls die Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode im Folgenden dargestellt und unterstützt die Quantifizierung des Zusatznutzens auf Basis der Hauptanalyse.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Gesamtüberleben – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

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

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

Bis zum Datenschnitt vom 25. Januar 2023 verstarben 46% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 53% der Patienten im Vergleichsarm. Das mediane Gesamtüberleben wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im SOCT-Arm betrug es 31,1 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%- KI]: 0,726 [0,540; 0,977], p=0,0168). Das Risiko zu versterben war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 27,4% geringer als im Vergleichsarm.

Ohne Berücksichtigung eines Behandlungswechsels auf eine zulassungskonforme und leitlinienbasierte Off-Protocol-Folgetherapie mit einer CAR-T-Zell-Therapie für die Patienten des SOCT-Arms, welche auf die Behandlung nicht ansprachen oder rezidierten, wird der wahre Behandlungseffekt tendenziell stark unterschätzt. Daher wird die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode herangezogen. In der RPSFT-Methode wird angenommen, dass der Behandlungseffekt von Axi-Cel bzw. einer CAR-T-Zell-Therapie gegenüber SOCT sich multiplikativ um einen festen Faktor auf die Überlebenszeit ab dem Beginn der CAR-T-Zell-Therapie auswirkt. Dieser multiplikative Faktor wird als relative Zu- oder Abnahme des Überlebens bei einem Wechsel auf CAR-T-Zell-Therapie interpretiert und kann so zur Rekonstruktion der hypothetischen Überlebenszeit von SOCT-Patienten verwendet werden, die beobachtet worden wären, hätte der Behandlungswechsel nicht stattgefunden. Die RPSFT-Analyse bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu SOCT und zeigt einen noch deutlicheren Effekt

(HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824], p=0,0006). Das mediane OS im SOCT-Arm in dieser Analyse lag bei 15,5 Monaten, im Axi-Cel-Arm wurde der Median wie in der Hauptanalyse nicht erreicht.

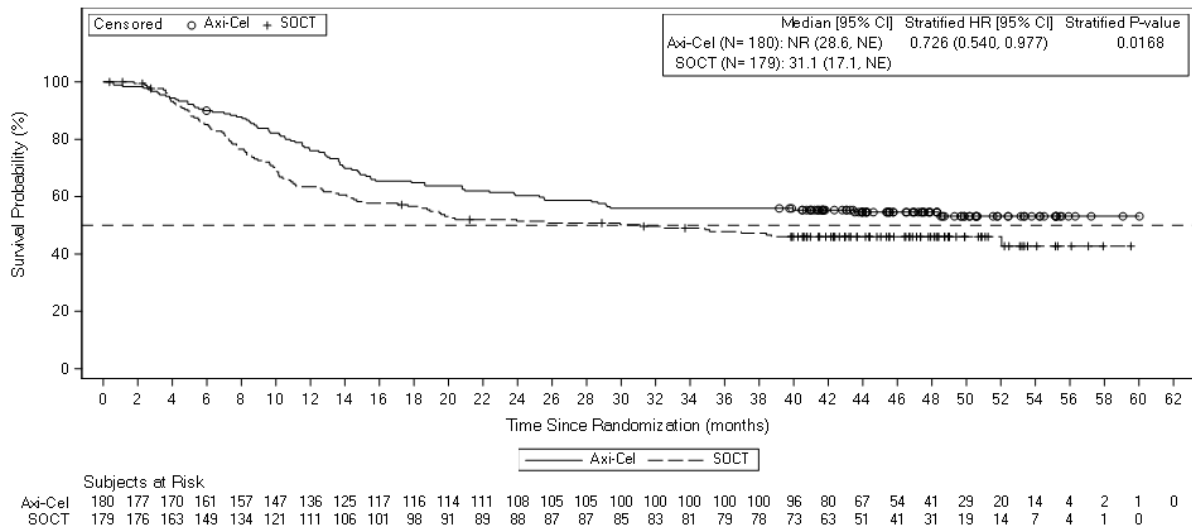


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS)

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

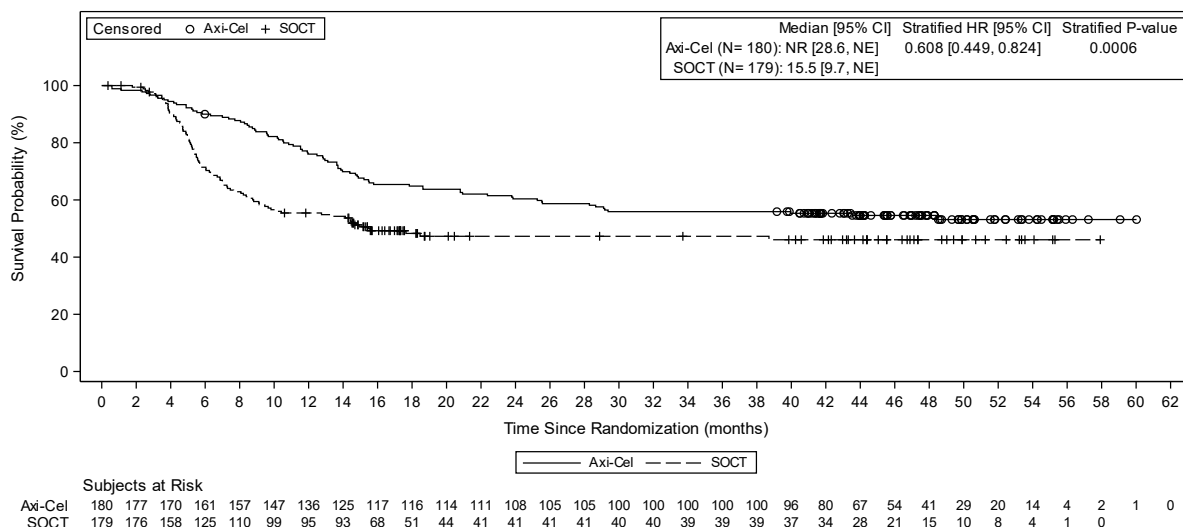


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS)

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.2 Ereignisfreies Überleben (EFS)

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von EFS

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ZUMA-7 | <p>Das EFS ist primärer Endpunkt der Studie und war definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und Progression, Beginn einer neuen Lymphomtherapie, SD als bestes Gesamtansprechen bis einschließlich Tag 150 oder dem Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Im Rahmen dieser Nutzenbewertung wird für die Ableitung des Zusatznutzens ein post-hoc definiertes modifiziertes EFS (post-hoc mEFS 1) mit einer Sensitivitätsanalyse (post-hoc mEFS 2) herangezogen; das präspezifizierte EFS wird ebenfalls dargestellt. In der Studie ZUMA-7 wurde im SAP bereits ein modifiziertes EFS dargestellt, das für die Nutzenbewertung nicht relevant ist; die für dieses Nutzendossier entwickelten Definitionen post-hoc mEFS 1 und post-hoc mEFS 2 sind nicht mit diesem mEFS zu verwechseln.</p> <p>Ziel dieser neuen Definitionen (post-hoc mEFS 1 und 2) war eine Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes unter Berücksichtigung von Kritikpunkten des IQWiG und des G-BA an der präspezifizierten Operationalisierung des EFS [2, 3, 9], siehe dazu auch die Ausführungen in Abschnitt 4.2.5.2.</p> <p>Post-hoc mEFS 1</p> <p>Die Hauptdefinition post-hoc mEFS 1 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod jeglicher Ursache • Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung) • Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im SOCT-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung) • Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9) • Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt <p><i>Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im SOCT-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</i></p> <p>In allermeisten Fällen war Tag 50 in der Studie ZUMA-7 der Zeitpunkt der Therapieentscheidung im SOCT-Arm über den Erhalt einer HDT und ASCT. Patienten im SOCT-Arm, die kein Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie, d. h. kein CR oder PR an Tag 50 (Zeitfenster -7 Tage bis +21 Tage), erreichen, haben somit ein post-hoc mEFS-Ereignis zum Zeitpunkt der Tag 50-Krankheitsbeurteilung.</p> <p><i>Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9)</i></p> <p>Tag 150 (Zeitfenster ±14 Tage) in der Studie ZUMA-7 ist die letzte Krankheitsbeurteilung vor dem Langzeit-Follow-up, Monat 9 die erste Krankheitsbeurteilung des Langzeit-Follow-up und die Mindestnachbeobachtungszeit für den Datenschnitt vom 18. März 2021. Die Komponente „Nichterreichen eines CR bis Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ bildet somit die von IQWiG und G-BA geforderte Komponente „Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie“ ab [2, 3, 9]. Monat 9 wurde neben Tag 150 zusätzlich als ein weiterer Zeitpunkt zur Überprüfung des Ansprechens eingeschlossen, sofern eine Beurteilung zu diesem Zeitpunkt stattfand, sodass bei Patienten, die zwischen Tag 150 und Monat 9 ihr Ansprechen auf ein CR vertiefen konnten, kein Ereignis zu Tag 150 festgestellt wird.</p> <p><i>Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt</i></p> <p>Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie wird nur als post-hoc mEFS-Ereignis gezählt, sofern sie der Feststellung einer SD oder PD durch den Prüfarzt folgte. Die post-hoc mEFS-</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| | <p>Ereigniszeit ist der Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung, an der SD oder PD durch den Prüfarzt festgestellt wurde. Eine erneute Behandlung mit Axi-Cel aufgrund SD oder PD gemäß Prüfarzt zählt als post-hoc mEFS-Ereignis. Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie zählt nicht als post-hoc mEFS-Ereignis in den folgenden Fällen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangegangenes Ereignis (wie Tod jeglicher Ursache oder Progression festgestellt nach verblindeter zentraler Beurteilung) • Ansprechen (CR oder PR gemäß Prüfarztbeurteilung) bei Beginn der neuen Lymphomtherapie (inkl. konsolidierende Strahlentherapie) • Keine vorhandenen Baseline und/oder post-Baseline Krankheitsbeurteilungen nach Prüfarzt • Kein Erhalt der Studienmedikation • Abbruch der Induktions-Chemotherapie aufgrund von Unverträglichkeiten • Beginn einer neuen Lymphomtherapie aus anderen Gründen (wie protokollverletzender Eintritt in eine andere Studie) <p>Patienten ohne jegliches post-hoc mEFS-Ereignis werden zum Zeitpunkt der letztverfügbaren und -auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Patienten mit fehlender Krankheitsbeurteilung post-Baseline, die im Studienverlauf nicht verstarben, werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2</p> <p>Das post-hoc mEFS 2 ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Zeitpunkt des Eintritts der ersten der folgenden Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tod jeglicher Ursache • Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung) • Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im SOCT-Arm (nach verblindeter zentraler Beurteilung) • Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis einschl. Monat 9) • Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung <p>In der Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2 wurde im Vergleich zu post-hoc mEFS 1 die Komponente „<i>Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt</i>“ durch die Komponente „<i>Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung</i>“ ersetzt. Patienten, die eine neue Lymphomtherapie nach Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung begannen, werden durch die Komponente „<i>Progression der Erkrankung (nach verblindeter zentraler Beurteilung)</i>“ bereits erfasst. Alle weiteren Komponenten bleiben identisch zur Hauptanalyse post-hoc mEFS 1.</p> <p>Alle Analysen zu post-hoc mEFS 1 und mEFS 2, sowie dem präspezifizierten EFS werden basierend auf dem Full-Analysis-Set auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021 durchgeführt, da zum späteren Datenschnitt keine verblindete zentrale Beurteilung des Tumoransprechens mehr vorliegt.</p> <p>Für alle Auswertungen wird ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten^a Cox-Regressionsmodells geschätzt. Für Bindungen wird die Breslow-Methode verwendet. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven und die mediane Überlebenszeit mit 95%-KI dargestellt.</p> |
| | <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv >6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HDT: Hochdosistherapie; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: Modifiziertes EFS; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); SOCT: Standard of Care Therapy |

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Durch ein insgesamt niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, eine Auswertung auf der ITT-Population und eine verblindete, zentrale Beurteilung des Tumorsprechens wird das Verzerrungspotenzial der hier definierten Endpunkte des post-hoc definierten modifizierten ereignisfreien Überlebens als niedrig eingestuft. Wie auch vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung angemerkt [3], könnte für das in der Studie ZUMA-7 präspezifizierte EFS und das post-hoc mEFS 1 eine potenzielle Verzerrung bezüglich der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie (aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt)“ vorliegen, da der Entscheidungsträger Prüfarzt nicht verblindet war. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und den gleichgerichteten Effekten im Vergleich zur Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2, wo für diese Komponente die verblindete zentrale Beurteilung verwendet wird, wird insgesamt für alle Definitionen des EFS und post-hoc mEFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

In seinen Tragenden Gründen der vorangegangenen Nutzenbewertung nannte der G-BA als eine Unsicherheit bezüglich der Operationalisierung des EFS, dass manche Patienten im Vergleichsarm trotz objektivem Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie zum Zeitpunkt

der Therapieentscheidung (Tag 50) keine ASCT erhielten (und somit ggf. eine neue Lymphomtherapie) und unklar ist, aus welchen Gründen dies geschah [2]. Im Endpunktabschnitt zur ORR, Abschnitt 4.3.1.3.1.4, werden diese Gründe aufgeschlüsselt.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für EFS (post-hoc mEFS 1) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | | SOCT N=179 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| post-hoc mEFS 1 | 108 (60) | 7,2 [4,9; 15,5] | 133 (74) | 2,1 [1,7; 2,8] | 0,412 [0,317; 0,535] <0,0001 |
| Tod jeglicher Ursache | 12 (7) | | 7 (4) | | |
| Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung | 82 (46) | | 72 (40) | | |
| Nichterreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm | - | | 33 (18) | | |
| Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9) | 8 (4) | | 1 (1) | | |
| Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfarzt ^a | 6 (3) | | 20 (11) | | |

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | | SOCT N=179 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| <p>Datenschnitt: 18. März 2021</p> <p>Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.</p> <p>Für die Komponenten Progression, Nichterreichen eines CR oder PR an Tag 50 im SOCT-Arm und Nichterreichen eines CR bis Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 9) wurde das Tumoransprechen verblindet und zentral bewertet.</p> <p>a: Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie zählt als Ereignis, sofern zuvor SD oder PD vom Prüfarzt festgestellt wurde und kein anderes Ereignis zuerst eintrat. In den folgenden Fällen wird der Beginn einer neuen Lymphomtherapie nicht als Ereignis gewertet: Ansprechen (PR/CR nach Prüfarzt) bei Beginn der neuen Therapie (inkl. konsolidierender Strahlentherapie), keine vorhandenen Baseline und/oder post-Baseline Krankheitsbeurteilungen (Prüfarzt), kein Erhalt der Studienmedikation, Abbruch der Induktions-Chemotherapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie aus anderen Gründen (wie Behandlung gemäß einem alternativen Protokoll).</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: Modifiziertes EFS; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PD: Progression der Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Stabiler Erkrankungszustand; SOCT: Standard of Care Therapy</p> | | | | | |

Bis zum Datenschnitt vom 18. März 2021 hatten 60% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 74% der Patienten im Vergleichsarm ein post-hoc mEFS 1-Ereignis. In beiden Behandlungsarmen war der häufigste Grund eine Krankheitsprogression festgestellt durch eine verblindete zentrale Beurteilung (46% im Axi-Cel-Arm und 40% im Vergleichsarm). Im Axi-Cel-Arm war bei 12 Patienten (7%) der Tod jeglicher Ursache das auslösende Ereignis, bei 8 Patienten (4%) das Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 oder bis einschl. Monat 9 und schließlich bei 6 Patienten (3%) der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund festgestellter SD oder PD gemäß Prüfarztbeurteilung. Im Vergleichsarm war der zweithäufigste Auslöser eines post-hoc mEFS 1-Ereignisses, bei 33 Patienten (18%), das Nichterreichen eines Ansprechens (PR oder CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) bis Tag 50, dem Zeitpunkt der Entscheidung für anschließende HDT + ASCT. Bei 20 Patienten (11%) im Vergleichsarm führte der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD festgestellt durch den Prüfarzt zu einem Ereignis, bei 7 Patienten (4%) der Tod jeglicher Ursache und schließlich bei einem Patienten (1%) das Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150, oder falls zutreffend bis einschl. Monat 9.

Es ist wichtig anzumerken, dass von den 8 Patienten im Axi-Cel-Arm, die aufgrund der Komponente „Nichterreichen eines CR an Tag 150 nach verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ ein Ereignis hatten, insgesamt 4 Patienten nach Monat 9 ein CR erreichten (3 Patienten von PR auf CR, ein Patient von SD auf CR). Ein Patient hatte eine spätere Verbesserung von SD auf PR und 2 Patienten ein andauerndes PR nach Monat 18 ohne Progression der Erkrankung oder Notwendigkeit einer Folgetherapie. Ebenso gab es einen Patienten im Axi-Cel-Arm, der ein post-hoc mEFS 1-Ereignis aufgrund einer Krankheitsprogression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung aufwies, der nach dieser initialen Krankheitsbeurteilung jedoch ein CR erreichte (ohne Einleitung einer neuen

Lymphomtherapie). Auch bei diesem Patienten ist der kurative Ansatz der Axi-Cel-Therapie demnach nicht gescheitert.

Dieses erst spät auftretende Ansprechen ist unter Behandlung mit CAR-T-Zell-Therapien häufig zu beobachten, was darauf hindeutet, dass bei diesen genannten Patienten der kurative Therapieansatz ggf. noch nicht gescheitert ist. Dies wird durch die folgende Aussage der DGHO in ihrer Stellungnahme zum vorherigen Verfahren gestützt: „Im Gegensatz zur autoHCT handelt es sich bei der CAR T-Therapie um eine dynamische Therapie, bei der das Therapeutikum u.U. monatelang im Organismus zirkulieren und wirksam sein kann. Insofern ist das Erreichen einer CR „nach Abschluss der Therapie“ zwar ein Indiz, aber kein Beweis für das Erreichen der Kuration, ebenso wenig wie das Nichterreichen einer CR im Sinne einer PR der Beweis für das Gegenteil ist“ [10].

Die mediane post-hoc mEFS 1-Ereigniszeit betrug im Axi-Cel-Arm 7,2 Monate und im Vergleichsarm 2,1 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,412 [0,317; 0,535], $p < 0,0001$).

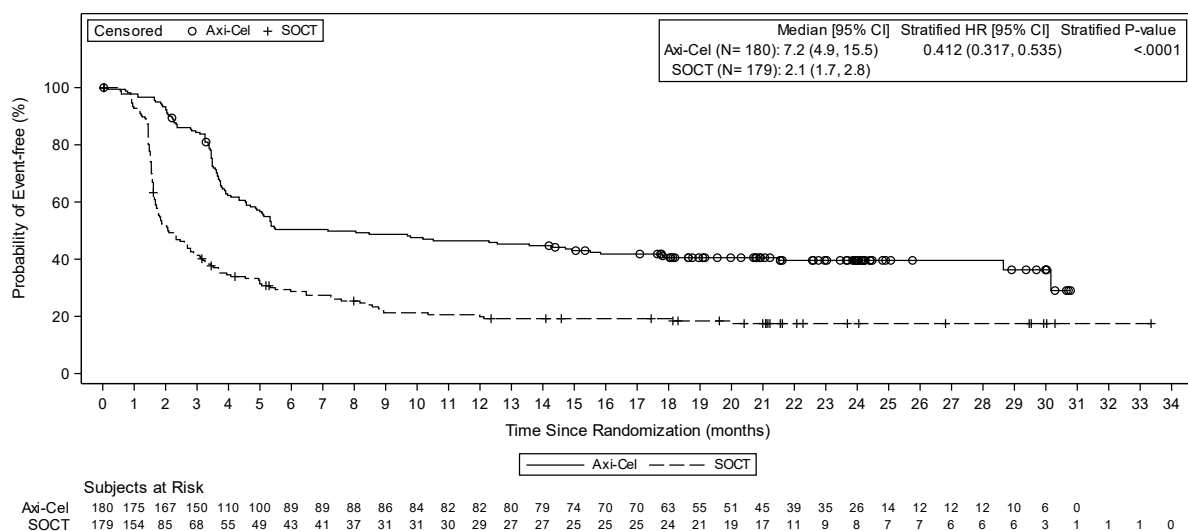


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot zu post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für EFS (Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | | SOCT N=179 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2 | 106 (59) | 10,2 [5,1; 15,8] | 125 (70) | 2,8 [2,1; 3,9] | 0,469 [0,360; 0,611] <0,0001 |
| Tod jeglicher Ursache | 15 (8) | | 18 (10) | | |
| Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung | 82 (46) | | 72 (40) | | |
| Nichterreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm | - | | 33 (18) | | |
| Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9) | 8 (4) | | 1 (1) | | |
| Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung ^a | 1 (1) | | 1 (1) | | |
| <p>Datenschnitt: 18. März 2021</p> <p>Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.</p> <p>Für die Komponenten Progression, Nichterreichen eines CR oder PR an Tag 50 im SOCT-Arm, Nichterreichen eines CR an Tag 150 und Nichterreichen eines CR an Tag 150 oder Monat 9 wurde das Tumoransprechen verblindet und zentral bewertet.</p> <p>a: Der Beginn einer neuen Lymphomtherapie zählt als Ereignis, sofern zuvor SD durch eine verblindete zentrale Beurteilung festgestellt wurde und kein anderes Ereignis zuerst eintrat. In den folgenden Fällen wird der Beginn einer neuen Lymphomtherapie nicht als Ereignis gewertet: Ansprechen (PR/CR nach verblindeter zentraler Beurteilung) bei Beginn der neuen Therapie (inkl. konsolidierender Strahlentherapie), keine vorhandenen Baseline und/oder post-Baseline Krankheitsbeurteilungen (verblindete zentrale Beurteilung), kein Erhalt der Studienmedikation, Abbruch der Induktions-Chemotherapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Beginn einer neuen Lymphomtherapie aus anderen Gründen (wie Behandlung gemäß einem alternativen Protokoll).</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: Modifiziertes EFS; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Stabiler Erkrankungszustand; SOCT: Standard of Care Therapy</p> | | | | | |

Die Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2 bestätigt die gezeigten Behandlungseffekte des post-hoc definierten mEFS 1 und des präspezifizierten EFS.

In dieser Sensitivitätsanalyse hatten 106 Patienten im Axi-Cel-Arm (59%) und 125 Patienten im Vergleichsarm (70%) ein Ereignis, wobei der am häufigsten aufgetretene Grund wie auch in der Hauptanalyse in beiden Armen die Progression der Erkrankung gemäß verblindeter zentraler Beurteilung war (46% im Axi-Cel-Arm und 40% im Vergleichsarm). Im Axi-Cel-Arm war der Tod jeglicher Ursache bei 15 Patienten (8%) das auslösende Ereignis, bei 8 Patienten (4%) war es das Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150, oder falls zutreffend, bis einschl. Monat 9, und schließlich bei einem Patienten (1%) der Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD festgestellt durch eine verblindete zentrale Beurteilung. Im Vergleichsarm erreichten 33 Patienten (18%) kein CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 und hatten somit ein Ereignis. Bei jeweils einem Patienten (1%) des Vergleichsarms führte ein Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 oder, falls zutreffend bis einschl. Monat 9 bzw. ein Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD festgestellt durch eine verblindete zentrale Beurteilung zu einem Ereignis.

Die mediane post-hoc mEFS 2-Ereigniszeit lag bei 10,2 Monaten im Axi-Cel-Arm und bei 2,8 Monaten im Vergleichsarm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,469 [0,360; 0,611], $p < 0,0001$).

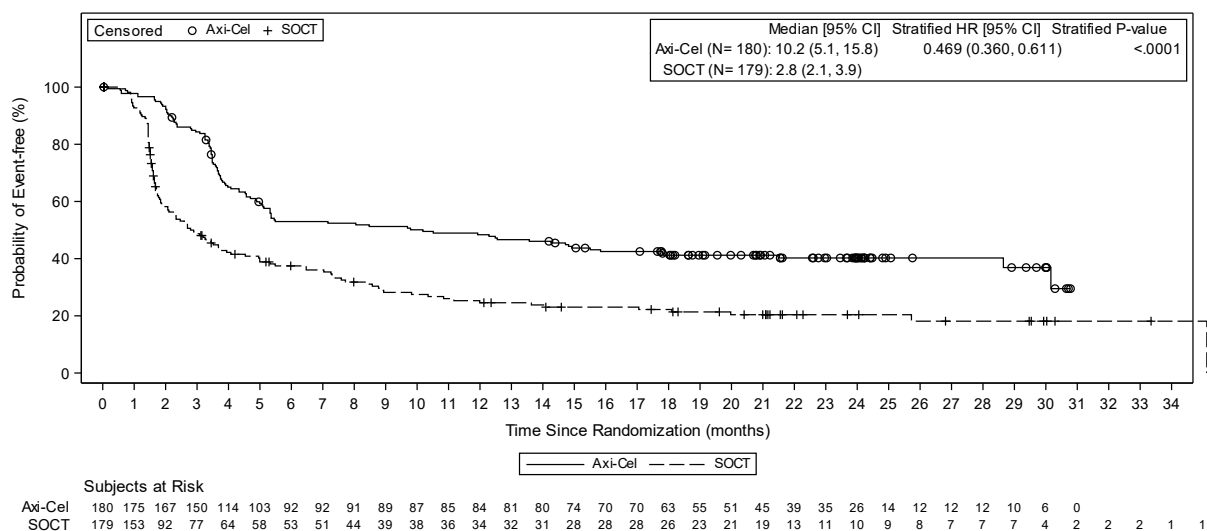


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot zu Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für EFS (präspezifiziertes EFS) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | | SOCT N=179 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| EFS | 108 (60) | 8,3 [4,5; 15,8] | 144 (80) | 2,0 [1,6; 2,8] | 0,398 [0,308; 0,514] <0,0001 |
| Tod jeglicher Ursache | 11 (6) | | 6 (3) | | |
| Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung | 82 (46) | | 75 (42) | | |
| Beginn einer neuen Lymphomtherapie ^a | 11 (6) | | 63 (35) | | |
| SD als bestes Ansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis einschl. Tag 150 | 4 (2) | | 0 | | |

Datenschnitt: 18. März 2021
 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.
 Für die Komponenten Progression und SD als bestes Ansprechen bis einschl. Tag 150 wurde das Tumorsprechen verblindet und zentral bewertet.
 a: Eine detaillierte Beschreibung der Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie erfolgte im Nutzendossier des vorherigen Verfahrens [41].
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Stabiler Erkrankungszustand; SOCT: Standard of Care Therapy

Das präspezifizierte EFS nach verblindeter zentraler Beurteilung wird ebenfalls dargestellt. Bis zum Datenschnitt vom 18. März 2021 hatten 60% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 80% der Patienten im Vergleichsarm ein EFS-Ereignis nach verblindeter zentraler Beurteilung. Das mediane EFS betrug 8,3 Monate im Axi-Cel-Arm und 2,0 Monate im Vergleichsarm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,398 [0,308; 0,514], p<0,0001).

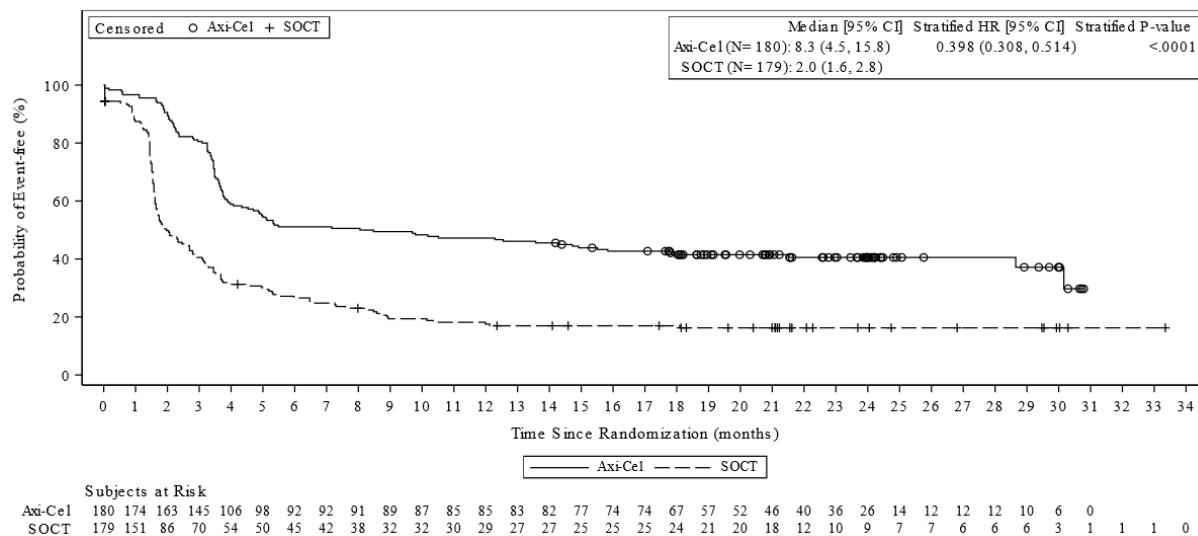


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot zu EFS (präspezifiziert, verblindete zentrale Beurteilung) (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

4.3.1.3.1.3 Progressionsfreies Überleben (PFS)

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von PFS

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| ZUMA-7 | <p>Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Randomisierung und Progression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem was zuerst eintrat. Zensierungen wurden entsprechend den folgenden Kriterien durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patienten, die bis zum Cut-off-Datum noch nicht verstorben sind und die Kriterien einer Progression nicht erfüllen, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. - Für Patienten, die ohne nachgewiesene Progression eine neue Lymphomtherapie (mit der Ausnahme von HDT, TBI für HDT und ASCT während eines therapieinduzierten Ansprechens gemäß Protokoll) begonnen haben, wird das PFS zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Lymphomtherapie zensiert. - ASCT oder alloSCT, die während eines Ansprechens auf die Studientherapie durchgeführt werden, werden nicht als PFS-Ereignis betrachtet. Die zugehörige PFS-Ereigniszeit wird für Patienten aus dem Axi-Cel-Arm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor der Stammzelltransplantation zensiert, und für Patienten aus dem Vergleichsarm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung. <p>Für die Analyse werden Progressionen verwendet, die durch den Prüfarzt bestimmt wurden (Datenschnitt: 25. Januar 2023). Es wird supportiv das PFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum früheren Datenschnitt (18. März 2021) ebenfalls dargestellt.</p> <p>Die Analysen zu PFS wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set durchgeführt.</p> <p>Für PFS werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten^a Cox-Regressionsmodells geschätzt. Für Bindungen wird die Breslow-Methode verwendet. Außerdem werden mithilfe von Kaplan-Meier-Kurven die mediane progressionsfreie Überlebenszeit und das 95%-KI dargestellt.</p> <p>In Anhang 4-G2.1 erfolgt eine detailliertere Darstellung (mit Aufschlüsselung der Ereignisse und Zensierungsgründe) für das PFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (Datenschnitt 18. März 2021) und gemäß Prüfarztbeurteilung (Datenschnitte 18. März 2021 und 25. Januar 2023).</p> |
| <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HDT: Hochdosistherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TBI: Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)</p> | |

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|---|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ZUMA-7 | niedrig | nein ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| a: In der supportiven Auswertung nach verblindeter zentraler Beurteilung waren die Endpunkterheber verblindet. ITT: Intention-to-Treat; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für PFS (Prüfarztbewertung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | | SOCT N=179 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Datenschnitt 25. Januar 2023 | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (Prüfarzt) | 101 (56) | 14,7 [5,4; 43,5] | 106 (59) | 3,7 [2,9; 5,3] | 0,506 [0,383; 0,669] <0,0001 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | |

Bis zum Datenschnitt vom 25. Januar 2023 hatten 56% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 59% der Patienten im Vergleichsarm eine Progression gemäß Prüfarztbewertung oder verstarben. Das mediane PFS betrug im Axi-Cel-Arm 14,7 Monate und im SOCT-Arm 3,7 Monate. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,506 [0,383; 0,669], $p < 0,0001$). Das Risiko eines PFS-Ereignisses war damit unter der Behandlung mit Axi-Cel um 49,4% geringer als im Vergleichsarm.

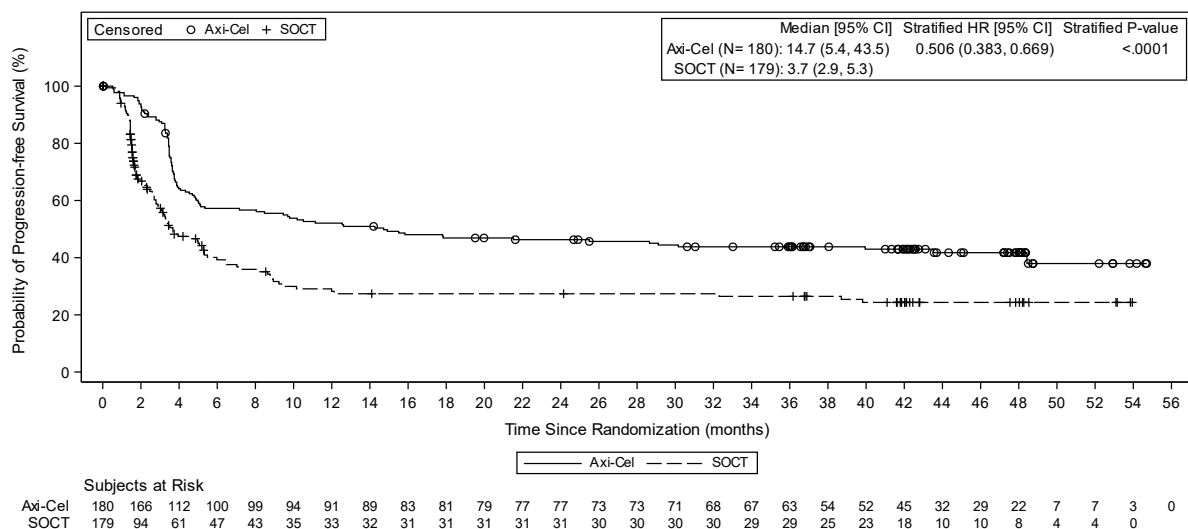


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS)

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für PFS (verblindete zentrale Beurteilung) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | | SOCT N=179 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert ^a |
|--|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Datenschnitt 18. März 2021 | | | | | |
| Progressionsfreies Überleben (verblindete zentrale Beurteilung) | 93 (52) | 14,9 [7,2; NE] | 81 (45) | 5,0 [3,4; 8,5] | 0,562 [0,414; 0,762] |
| Datenschnitt: 18. März 2021 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel a: Für PFS gemäß verblindeter zentraler Beurteilung war die Berechnung eines p-Werts nicht präspezifiziert. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | |

Auch zum früheren Datenschnitt nach verblindeter zentraler Beurteilung konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel nachgewiesen werden: zu diesem Datenschnitt zeigen die Ergebnisse nach verblindeter zentraler Beurteilung und nach Prüferarztbeurteilung eine hohe Konsistenz mit HR von 0,56 bzw. 0,51.

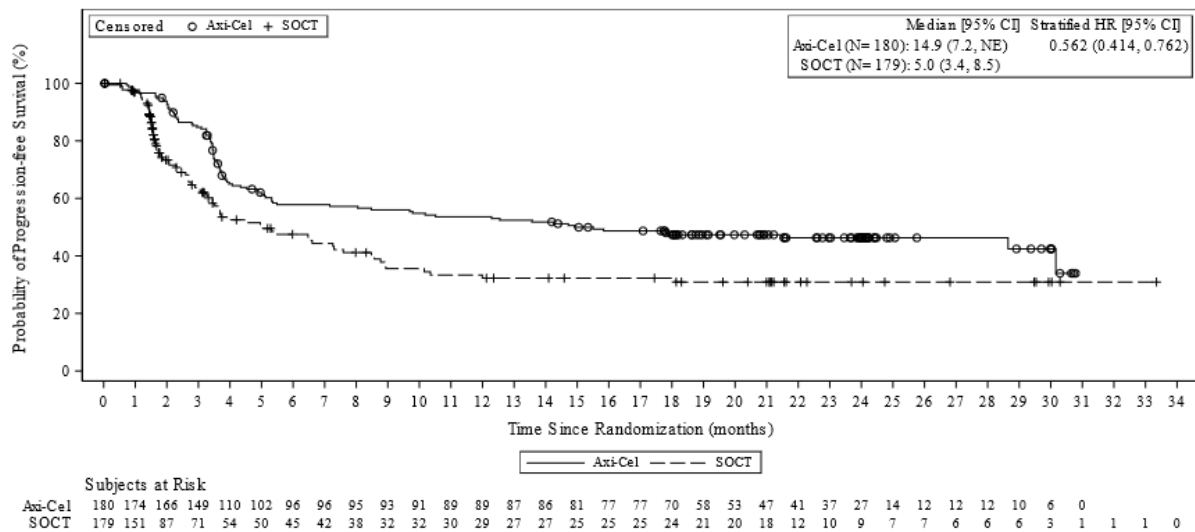


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot zu PFS, verblindete zentrale Beurteilung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.4 Objektive Ansprechrate (ORR)

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von ORR

| Studie | Operationalisierung |
|---|--|
| ZUMA-7 | <p>Die ORR ist definiert als der Anteil an Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) gemäß Lugano-Klassifikation. Patienten, die bis zum Cut-off-Datum die Kriterien für ein objektives Ansprechen noch nicht erfüllt hatten, wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Die Analysen zu ORR wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set und der Beurteilung des Ansprechens durch den Prüfarzt auf dem Datenschnitt vom 25. Januar 2023 durchgeführt. Die ORR nach verblindeter zentraler Beurteilung (sowie Prüfarztbeurteilung) zum Datenschnitt vom 18. März 2021 ist in Anhang 4-G2.2 zu finden.</p> <p>Es werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit einem objektiven Ansprechen dargestellt. Für ORR sowie CR wird das Odds Ratio (OR) zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI und einem 2-seitigen p-Wert aus einem stratifizierten^a Cochran-Mantel-Haenszel-Test dargestellt. Zudem werden das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt.</p> |
| <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv >6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval), OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index)</p> | |

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

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

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ORR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| ZUMA-7 | niedrig | nein ^a | ja | ja | ja | niedrig |
| <p>a: In Anhang 4-G2.2, sowie auch in diesem Abschnitt finden sich Auswertungen gemäß zentraler Beurteilung, in welcher Endpunkterheber verblindet waren.</p> <p>ITT: Intention-to-Treat; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p> | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-36: Ergebnisse für ORR gemäß Prüfarztbeurteilung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

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

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 | Axi-Cel versus SOCT | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) | RD [95%-KI] p-Wert | RR [95%-KI] p-Wert | OR [95%-KI] p-Wert |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 | | | | | |
| Ein RD >0, RR >1 bzw. OR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. | | | | | |
| ORR- und CR-Analysen nach verblindeter zentraler Beurteilung (sowie Prüfarztbeurteilung) zum Datenschnitt vom 18. März 2021 finden sich in Anhang 4-G2.2. | | | | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | |

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Ansprechraten (bestes Gesamtansprechen gemäß Prüfarztbeurteilung) nach Kategorien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Objektives Ansprechen, davon | | |
| CR | 149 (83) | 80 (45) |
| PR | 110 (61) | 61 (34) |
| SD | 39 (22) | 19 (11) |
| PD | 9 (5) | 30 (17) |
| Nicht evaluierbar | 17 (9) | 55 (31) |
| Nicht evaluiert | 1 (1) | 0 (0) |
| | 4 (2) | 14 (8) |

Datenschnitt: 25. Januar 2023

Die Ansprechraten gemäß Prüfarztbeurteilung für den Datenschnitt vom 18. März 2021 sind in Anhang 4-G2.2 enthalten, unterscheiden sich allerdings nicht von denen des späteren Datenschnitts.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PD: Progression der Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); SOCT: Standard of Care Therapy

Im Verlauf der Studie hatten 83% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 45% der Patienten im Vergleichsarm ein objektives Ansprechen gemäß Beurteilung des Prüfarztes. Die Ansprechraten unterschieden sich dabei nicht zwischen den Datenschnitten (18. März 2021 und 25. Januar 2023). Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]: 1,85 [1,55; 2,21], $p < 0,0001$). Ein vollständiges Ansprechen hatten 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 34% der Patienten im SOCT-Arm. Auch hier zeigt sich

ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]: 1,79 [1,42; 2,27], $p < 0,0001$).

Zum früheren Datenschnitt (18. März 2021) zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil (83% vs. 50%; Risikodifferenz (RD) [95%-KI]: 33,1 [23,2; 42,1]) für Axi-Cel bezüglich der ORR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung. In der folgenden Tabelle sind die Ansprechraten gemäß verblindeter zentraler Beurteilung zum Datenschnitt vom 18. März 2021 dargestellt. Für den Datenschnitt vom 25. Januar 2023 liegen diese Daten nicht vor, da eine verblindete zentrale Krankheitsbeurteilung nach dem Datenschnitt vom 18. März 2021 nicht vorgesehen war.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Ansprechraten (bestes Gesamtansprechen gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) nach Kategorien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| Objektives Ansprechen, davon | 150 (83) | 90 (50) |
| CR | 117 (65) | 58 (32) |
| PR | 33 (18) | 32 (18) |
| SD | 5 (3) | 33 (18) |
| PD | 21 (12) | 38 (21) |
| Undefiniert/keine nachweisbare Erkrankung | 0 | 4 (2) |
| Nicht evaluierbar | 0 | 0 |
| Nicht evaluiert | 4 (2) | 14 (8) |

Datenschnitt: 18. März 2021
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation;
 PD: Progression der Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response);
 RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); SOCT: Standard of Care Therapy

Nichterhalt einer ASCT trotz Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie

In der Nutzenbewertung des IQWiG des vorangegangenen Verfahrens wurde im Rahmen der Bewertung des EFS angeführt, dass für einen Anteil der Patienten im Vergleichsarm mit objektivem Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie zu Tag 50 unklar sei, warum sie keine ASCT im Anschluss erhalten haben [3]. In seinen Tragenden Gründen griff der G-BA diese Frage auf und nannte eine genauere Auflistung an Gründen für diese Nichtfortführung des kurativen Therapieansatzes für diese Patienten trotz Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie als wünschenswert [2]. In Abbildung 4-12 wird für den Vergleichsarm der Anteil an Patienten mit objektivem Ansprechen zum Tag der Therapieentscheidung nach

Prüfarztbeurteilung dargestellt. Ebenfalls werden für Patienten mit objektivem Ansprechen zu Tag 50 die Gründe für den Nichterhalt einer ASCT aufgeschlüsselt.

An Tag 50 erreichten 87 Patienten im Vergleichsarm ein objektives Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie gemäß verblindeter zentraler Beurteilung. Es ist jedoch wichtig anzumerken, dass die verblindete zentrale Krankheitsbeurteilung nicht unmittelbar, sondern zeitversetzt erfolgte und somit nicht für Therapieentscheidungen verwendet werden konnte. Ebenso konnte der Prüfarzt, um eine verzerrte Beurteilung zu vermeiden, die verblindeten zentralen Beurteilungen nicht einsehen, ebenso wenig umgekehrt. In der Studie ZUMA-7 war ausschließlich die Prüfarztbeurteilung ausschlaggebend für die weitere Behandlung des individuellen Patienten.

Von diesen 87 Patienten, bei denen an Tag 50 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung ein objektives Ansprechen festgestellt wurde, hatten:

- 19 Patienten kein objektives Ansprechen gemäß Prüfarzt
- 68 Patienten ein objektives Ansprechen sowohl gemäß Prüfarzt als auch gemäß verblindeter zentraler Beurteilung

Neben den 68 Patienten, bei denen an Tag 50 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung und Prüfarzt ein objektives Ansprechen festgestellt wurde, hatten 9 Patienten ein objektives Ansprechen gemäß Prüfarzt, jedoch nicht gemäß der verblindeten zentralen Beurteilung. Insgesamt hatten also 77 Patienten des Vergleichsarms ein objektives Ansprechen gemäß Prüfarztbeurteilung zu Tag 50. Auf dieser Grundlage wurde die Entscheidung für eine Weiterbehandlung mit ASCT im Vergleichsarm getroffen.

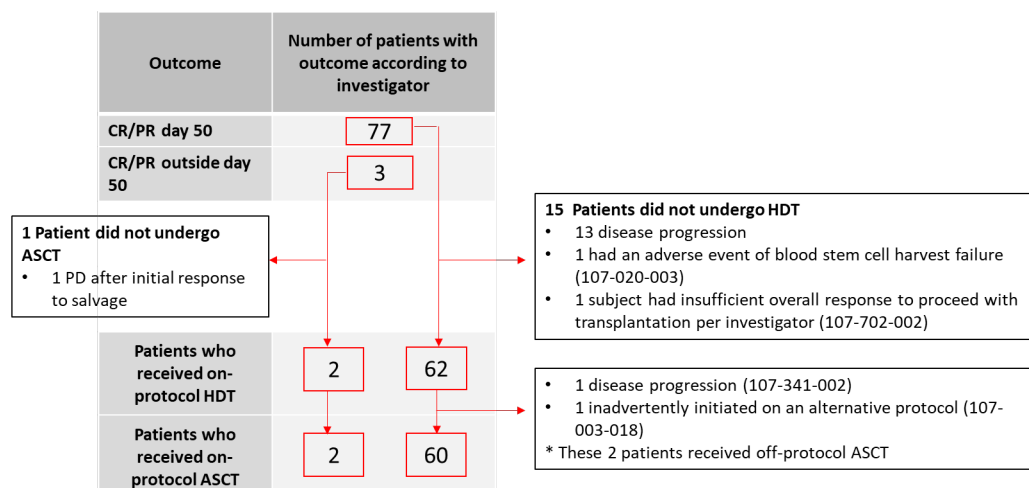


Abbildung 4-12: Objektives Ansprechen gemäß Prüfarzt im SOCT-Arm an und außerhalb Tag 50 mit anschließender ASCT ja/nein (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HDT: Hochdosistherapie; PD: Progression der Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SOCT: Standard of Care Therapy

Neben den 77 Patienten mit durch den Prüfarzt festgestelltem Ansprechen zu Tag 50 erreichten zusätzliche drei Patienten ein Ansprechen gemäß Prüfarzt auf die Induktions-Chemotherapie außerhalb des Zeitfensters der Tag 50-Beurteilung. Insgesamt hatten daher 80 Patienten des Vergleichsarms ein objektives Ansprechen gemäß Prüfarztbeurteilung.

Von den drei Patienten, die außerhalb des Tag 50-Zeitfensters ein Ansprechen auf die Induktions-Chemotherapie erreichten, erhielten zwei Patienten eine ASCT. Der dritte Patient wies ein PR vor Tag 50 auf, progredierte aber zu Tag 50 und erhielt folglich keine ASCT.

Wie in Abbildung 4-12 dargestellt, erhielten 60 von den 77 Patienten mit Ansprechen an Tag 50 eine on-Protocol HDT + ASCT. Die übrigen 17 Patienten mit Ansprechen an Tag 50 erhielten aus den folgenden Gründen keine protokollgemäße ASCT:

- Keine ASCT (15 Patienten)
 - Progression der Erkrankung: 13 Patienten
 - UE: 1 Patient (PT Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückt)
 - Ungenügendes Gesamtansprechen, um eine ASCT zu erhalten, nach Prüfarzt: 1 Patient (Patient hatte kein ausreichendes metabolisches Ansprechen, um eine ASCT zu erhalten. Nach verblindeter zentraler Beurteilung war das beste Gesamtansprechen SD an Tag 50 und PD an Tag 100).
- Off-Protocol ASCT (2 Patienten)
 - Progression der Erkrankung: 1 Patient (Progression ein Tag nach Erhalt der HDT, wodurch die folgend erhaltene ASCT als off-Protocol eingestuft wurde).
 - Alternatives Protokoll: 1 Patient (unbeabsichtigt gemäß einem anderen Protokoll behandelt [NK-Zellen und ASCT]).

Patienten ohne verblindete zentrale Beurteilung an Tag 50

Im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens des vorangegangenen Verfahrens hat der pU in seiner Stellungnahme Angaben zur verblindeten zentralen Beurteilung des besten Ansprechens zu Tag 50 vorgelegt (Zusammenfassung des besten Ansprechens zu Tag 50 nach zentraler Beurteilung in der RCT ZUMA-7). Das IQWiG hat darauf hingewiesen, dass aus den vorgelegten Informationen hervorgeht, dass bei 32 Patienten im Vergleichsarm keine verblindete zentrale Beurteilung des Ansprechens am Tag 50 durchgeführt wurde. Es blieb unklar, für wie viele dieser 32 Patienten der Prüfarzt eine SD oder eine PD festgestellt hat, oder in wie vielen Fällen die verblindete zentrale Beurteilung ebenfalls eine SD oder eine PD festgestellt hätte [9].

Tabelle 4-39: Bestes Ansprechen nach verblindeter zentraler Beurteilung zu Tag 50 (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | SOCT N=179 |
|---|---------------------------------|---------------------------------|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Patienten mit Ereignis n (%) |
| CR | 87 (48) | 43 (24) |
| PR | 55 (31) | 44 (25) |
| SD | 13 (7) | 26 (15) |
| PD | 17 (9) | 29 (16) |
| Undefiniert/keine nachweisbare Erkrankung | 0 | 4 (2) |
| Nicht evaluierbar | 0 | 1 (1) |
| Nicht evaluiert | 8 (4) | 32 (18) |

Datenschnitt: 18. März 2021

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PD: Progression der Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); SOCT: Standard of Care Therapy

Von den 32 Patienten des Vergleichsarms ohne verblindete zentrale Beurteilung an Tag 50 erfolgte diese aus den folgenden Gründen nicht oder wurde aus den folgenden Gründen nicht in obiger Tabelle erfasst:

- Bei 2 Patienten lag die Tag 50-Beurteilung nach Beginn der neuen Lymphomtherapie, weswegen die verblindete zentrale Beurteilung in obiger Tabelle als „nicht evaluiert“ eingestuft wurde. Der erste Patient wies an Tag 50 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung eine PD auf, der zweite Patient eine SD.
- Ein Patient erhielt nur einen Zyklus der Induktions-Chemotherapie und begann eine neue Lymphomtherapie vor Tag 50 aufgrund eines akuten Nierenversagens. Dieser Patient war anschließend Lost-to-Follow-up, hatte somit keine Post-Baseline Krankheitsbeurteilungen und verstarb schließlich.
- Bei 18 Patienten erfolgte die Beurteilung außerhalb des vorgegebenen Zeitfensters für Tag 50 (Tag 43 bis Tag 71). Von diesen Patienten hatten 9 Patienten eine SD und 9 Patienten eine PD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung.
- Bei 11 Patienten erfolgte keine verblindete zentrale Krankheitsbeurteilung, da sie nie die Induktions-Chemotherapie erhielten:
 - 8 Patienten auf eigenen Wunsch
 - 1 Patient wegen einer negativen Krankheitsbiopsie

- 1 Patient war nicht refraktär nach Erstlinien-Chemotherapie
- 1 Patient war Lost-to-Follow-up

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.5 Dauer des Ansprechens (DOR)

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von DOR

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| ZUMA-7 | <p>Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Ansprechen bis zur Progression oder Tod jeglicher Ursache. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen gemäß Lugano-Klassifikation und verblindeter zentraler Beurteilung aufwiesen. Die folgenden Kriterien definieren dabei die Zensierungsregeln:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für Patienten, die bis zum Cut-off-Datum noch nicht verstorben sind und die Kriterien einer Progression nicht erfüllen, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. - Für Patienten, die ohne nachgewiesene Progression eine neue Lymphomtherapie (mit der Ausnahme von HDT, TBI für HDT und ASCT während eines therapieinduzierten Ansprechens gemäß Protokoll) begonnen haben, wird die DOR zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Lymphomtherapie zensiert. - Für Patienten, die während eines Ansprechens auf die Studientherapie eine ASCT oder alloSCT durchgeführt haben, wird die DOR für Patienten aus dem Axi-Cel-Arm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor der Stammzelltransplantation zensiert, und für Patienten aus dem Vergleichsarm zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung (einschließlich Krankheitsbeurteilungen nach der ASCT). <p>Die Analysen zur DOR wurden basierend auf dem Full-Analysis-Set (ausschließlich der Patienten ohne objektives Ansprechen) durchgeführt. Primär wird die DOR nach Prüfarztbeurteilung zum späteren Datenschnitt (25. Januar 2023) betrachtet, ergänzend wird die DOR nach verblindeter zentraler Beurteilung zum früheren Datenschnitt (18. März 2021) dargestellt.</p> <p>Für DOR werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten^a Cox-Regressionsmodells geschätzt. Für Bindungen wird die Breslow-Methode verwendet. Außerdem werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Dauer des Ansprechens und 95%-KI dargestellt.</p> <p>In Anhang 4-G2.3 erfolgt eine detailliertere Darstellung (mit Aufschlüsselung der Ereignisse und Zensierungsgründe) für die DOR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (Datenschnitt 18. März 2021) und gemäß Prüfarztbeurteilung (Datenschnitte 18. März 2021 und 25. Januar 2023).</p> |
| <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv >6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); HDT: Hochdosistherapie; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TBI: Ganzkörperbestrahlung (Total Body Irradiation)</p> | |

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

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

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für DOR in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

a: In der supportiven Auswertung nach verblindeter zentraler Beurteilung waren die Endpunkterheber verblindet.
DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für DOR gemäß Prüfarztbeurteilung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS, nur Patienten mit objektivem Ansprechen)

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--|-----------------------------|--|-----------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Prüfarztbeurteilung, Datenschnitt 25. Januar 2023 | | | | | |
| Dauer des Ansprechens | 73/149 (49) | 41,7 [13,6; NE] | 43/80 (54) | 7,8 [5,0; NE] | 0,791 [0,539; 1,162] 0,1144 |

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

Bis zum späteren Datenschnitt (25. Januar 2023) hatten 49% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 54% der Patienten im Vergleichsarm ein DOR-Ereignis gemäß Prüfarztbeurteilung. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Axi-Cel-Arm 41,7 Monate und im SOCT-Arm 7,8 Monate. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,791 [0,539; 1,162], $p=0,1144$).

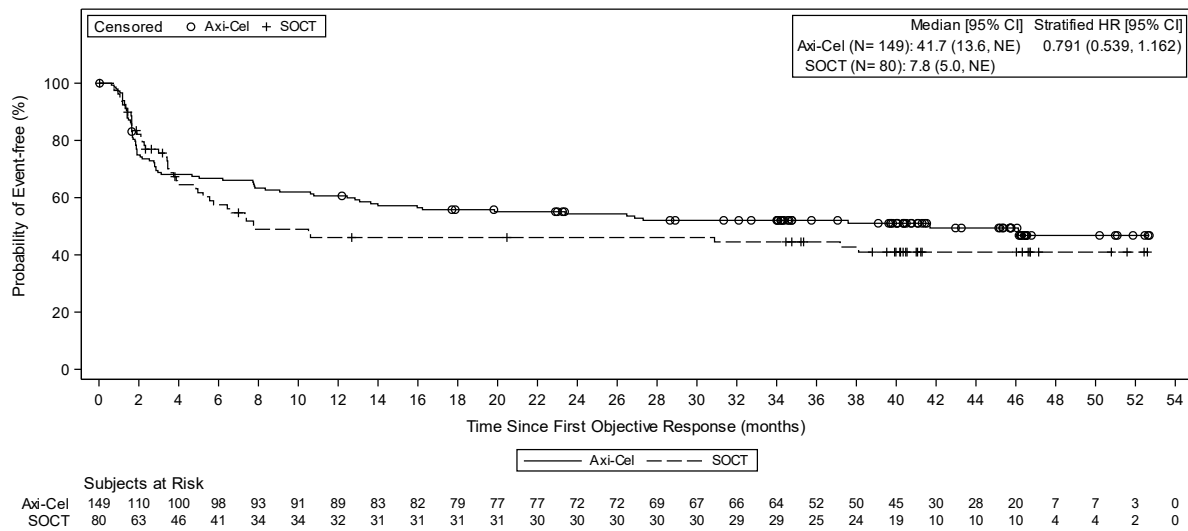


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot zu DOR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS)

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für DOR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS, nur Patienten mit objektivem Ansprechen)

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--|-----------------------------|--|-----------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N ^a (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Verblindete zentrale Beurteilung, Datenschnitt 18. März 2021 | | | | | |
| Dauer des Ansprechens | 66/150 (44) | 26,9 [13,6; NE] | 37/90 (41) | 8,9 [5,7; NE] | 0,736 [0,488; 1,108] 0,0695 |
| Datenschnitt: 18. März 2021 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. a: Patienten mit objektivem Ansprechen im Full-Analysis-Set Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | |

Zum ersten Datenschnitt (18. März 2021) hatten 44% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 54% der Patienten im Vergleichsarm ein DOR-Ereignis gemäß einer verblindeten zentralen Beurteilung. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug im Axi-Cel-Arm 26,9 Monate und im SOCT-Arm 8,9 Monate. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95%-KI]: 0,736 [0,488; 1,108], p=0,0695). Eine verblindete zentrale Beurteilung des Tumoransprechens nach dem ersten Datenschnitt war in der Studie ZUMA-7 nicht mehr vorgesehen. Auch bezüglich der DOR gemäß Prüfarztbeurteilung zu diesem Datenschnitt (siehe Anhang 4-G2.3.1) konnte kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied beobachtet werden.

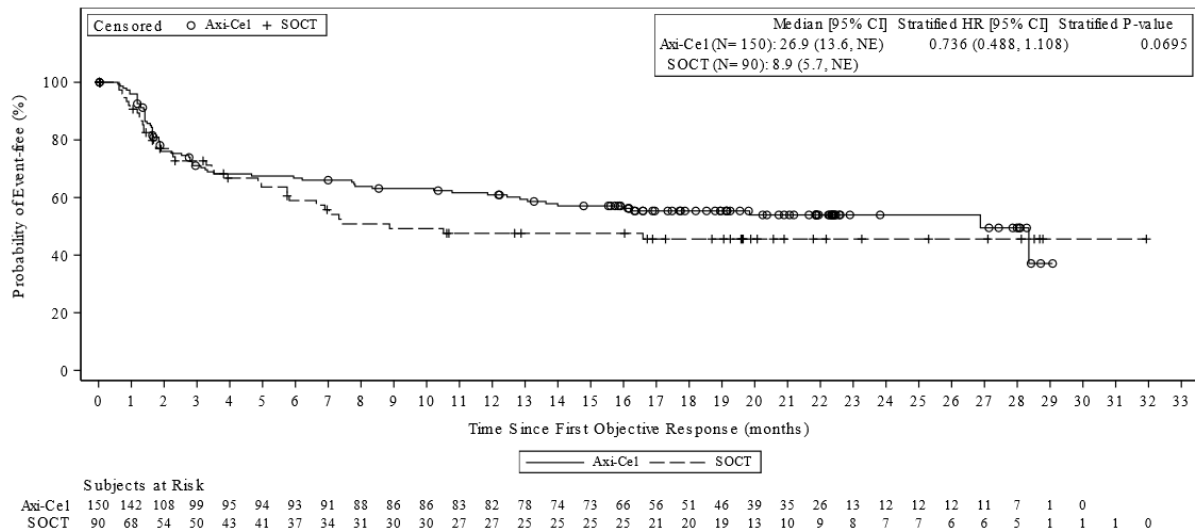


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot zu DOR, verblindete zentrale Beurteilung (Datenschnitt: 18. März 2023; Studie ZUMA-7, FAS)

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| ZUMA-7 | <p>Die EQ-5D VAS ist Teil des krankheitsübergreifenden Selbsterhebungsinstruments EQ-5D-5L. Anhand der VAS bewerten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die Erhebung des Fragebogens EQ-5D-5L inklusive VAS erfolgte zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der Stammzelltransplantation im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit-Follow-up. Bei der Time-to-Event-Analyse wird die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement, TUDI) in der VAS betrachtet. Dabei wird die Analyse mittels der MID von 15 Punkten durchgeführt. Analysen zur präspezifizierten MID von sieben Punkten werden in diesem Nutzendossier aufgrund der Vorgaben der IQWiG-Methoden nicht mehr dargestellt. Die Analyse ist im vorangegangenen Nutzendossier einzusehen.</p> <p>Die TUDI wird anhand eines Kaplan-Meier basierten Competing-Risk-Modells, das den Tod als konkurrierendes Ereignis kontrolliert, geschätzt. Eine Verbesserung wurde nur dann als anhaltende Verbesserung gewertet, wenn ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Patienten ohne anhaltende Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung der VAS zensiert. Für den Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS wird ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten^a Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und 95%-KI dargestellt. Ergänzend wird eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung um 15 Punkte (Anzahl der Responder, mediane Zeit bis zur Verbesserung pro Arm), die im vorherigen Verfahren im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurde, ebenfalls in Anhang 4-G2.4.4 dargestellt.</p> <p>Mittels einer MMRM-Analyse wird die Veränderung zu Baseline (Screening) über die Zeit betrachtet. Dabei werden folgende prädefinierte Zeitpunkte von Interesse herangezogen: Studientage 100 und 150, Monat 9, 12 und 15. Das Modell enthält die Variablen Behandlungsarm, Zeitpunkt und Interaktion aus Behandlungsarm und Zeitpunkt, sowie die Kovariablen Ansprechen auf die Erstlinientherapie und AAIPI. Zudem werden Verlaufsgrafiken der Veränderung zu Baseline über die Zeit dargestellt. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse, die mittlere Änderung über die Zeit, sowie die Verlaufsgrafiken finden sich in Anhang 4-G2.4.2 und 4-G2.4.3.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021.</p> |
| | <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv >6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>AAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age adjusted International Prognostic Index); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; HR: Hazard Ratio; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MID: Minimal Important Difference; MMRM: Mixed-Effect Models Repeated Measures; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p> |

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-5L VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; ITT: Intention-to-Treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Rücklaufquoten für den Endpunkt EQ-5D-5L VAS sind in Tabelle 4-46 dargestellt. Der Rücklauf bezieht sich hierbei auf das QoL-Analyse-Set, d. h. der Anteil der Patienten des FAS, die mindestens zu Baseline und zu einem Zeitpunkt post-Baseline bis Tag 150 Werte aufwiesen.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für EQ-5D VAS (Rücklauf nach Visite) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|----------------|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| Screening | 165 (100,0) | 129 (98,5) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 145 (87,9) | 65 (49,6) |
| Studientag 150 | 110 (66,7) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 80 (48,5) | 32 (24,4) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|-----------|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| Monat 18 | 70 (42,4) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 33 (20,0) | 12 (9,2) |

Datenschnitt: 18. März 2021, Analyseset: QoL-Analyse-Set (besteht aus allen Patienten des FAS, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben)

In Anhang 4-G2.4.1 ist neben dem Rücklauf der gesamten Studienpopulation auch eine deskriptive Untersuchung der Patterns of Completion dargestellt.

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

In die Analyse der EQ-5D VAS gingen insgesamt 165 Patienten im Axi-Cel-Arm (92% der Patienten im FAS) und 131 Patienten im SOCT-Arm (73% der Patienten im FAS) ein. Im Studienverlauf stieg der Anteil der fehlenden Werte: an Studientag 150 lag so der Rücklauf im Axi-Cel-Arm bei 66,7% und im SOCT-Arm bei 42,7% (jeweils bezogen auf das QoL-Analyse-Set). Das IQWiG führte in der vorherigen Nutzenbewertung zur Studie ZUMA-7 an, dass durch den stark abfallenden Rücklauf über die Zeit, durch den Ausschluss eines relevanten Anteils von Patienten des FAS aus der Analyse und durch eine merkbare Differenz zwischen den Armen bezüglich des Rücklaufs Unsicherheiten bezüglich der Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse bestehen. Im vorherigen Nutzendossier wurden Analysen zur anhaltenden Verbesserung, sowie stetige Analysen mittels MMRM dargestellt; in der darauffolgenden Stellungnahme wurden Analysen zur erstmaligen Verbesserung nachgereicht. Das IQWiG kritisierte die vorgelegten Analysen (fehlende Effektschätzer bei der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung), sah die Auswertungen aber grundsätzlich aufgrund den genannten Unsicherheiten als nicht für die Nutzenbewertung geeignet [3]. In seinen Tragenden Gründen führte der G-BA dieselben Punkte an [2]. Die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte, die bereits im vorherigen Nutzendossier und der Stellungnahme vorgelegt wurden (auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen in diesem Nutzendossier dargestellt. Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

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

Tabelle 4-47: Ergebnisse für EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

Die Auswertungen dieser patientenberichteten Endpunkte, die bereits im vorherigen Nutzendossier und der Stellungnahme vorgelegt wurden (auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen in diesem Nutzendossier dargestellt. Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten bezüglich des Rücklaufs werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt (18. März 2021) hatten 16% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 9% der Patienten im Vergleichsarm eine anhaltende Verbesserung der EQ-5D-5L VAS um 15 Punkte. Die mediane Zeit war dabei in beiden Armen nicht erreicht. Es zeigt sich ein numerischer Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 1,63 [0,83; 3,22], p=0,1585), welcher nicht statistisch signifikant ist.

Der numerische Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel in den hier dargestellten Analysen der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung deckt sich mit der in Anhang 4-G2.4.3 dargestellten MMRM-Analyse, welche insbesondere zu den prädefinierten Zeitpunkten Tag 100 bzw. Tag 150 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel zeigt.

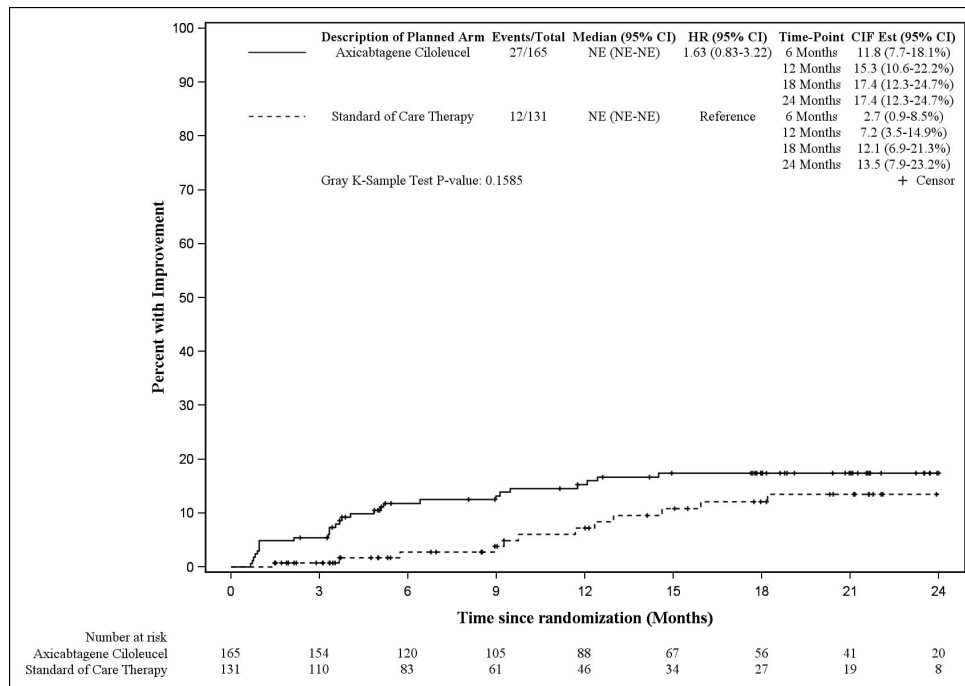


Abbildung 4-15: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EQ-5D-5L VAS – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung um 15 Punkte (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.7 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ZUMA-7 | <p>Anhand der EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-items (Fatigue, Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö) wird die Symptomatik dargestellt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte zu Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der Stammzelltransplantation im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit-Follow-up.</p> <p>Die Analysen wurden basierend auf dem QoL-Analysis-Set durchgeführt, das alle Patienten des Full-Analysis-Set, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben, enthält.</p> <p>Bei der Time-to-Event-Analyse wird die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (TUDI) in der jeweiligen Skala bzw. dem jeweiligen Item um mindestens zehn Punkte betrachtet. Die TUDI wird anhand eines Kaplan-Meier-basierten Competing-Risk-Modells, das den Tod als konkurrierendes Ereignis kontrolliert, geschätzt. Eine Verbesserung wurde nur dann als anhaltende Verbesserung gewertet, wenn ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Patienten ohne anhaltende Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten^a Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und 95%-KI dargestellt. Ergänzend wird eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung um zehn Punkte (Anzahl der Responder, mediane Zeit bis zur Verbesserung pro Arm), die im vorherigen Verfahren im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurde, ebenfalls in Anhang 4-G2.5.4 dargestellt.</p> <p>Mittels einer MMRM-Analyse wird die Veränderung zu Baseline (Screening) über die Zeit betrachtet. Dabei werden folgende prädefinierte Zeitpunkte von Interesse herangezogen: Studientage 100 und 150, Monat 9, 12 und 15. Das Modell enthält die Variablen: Behandlungsarm, Zeitpunkt sowie Interaktion aus Behandlungsarm und Zeitpunkt als auch die Kovariablen: Ansprechen auf die Erstlinientherapie und AAIPI. Zudem werden Verlaufsgrafiken der Veränderung zu Baseline über die Zeit dargestellt. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse, die mittlere Änderung über die Zeit, sowie die Verlaufsgrafiken finden sich in Anhang 4-G2.5.2 und 4-G2.5.3.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021.</p> |
| | <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>AAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age adjusted International Prognostic Index); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MMRM: Mixed-Effect Models Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)</p> |

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

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

Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 sind in Tabelle 4-50 dargestellt. Der Rücklauf bezieht sich hierbei auf das QoL-Analyse-Set, d. h. der Anteil der Patienten des FAS, die mindestens zu Baseline und zu einem Zeitpunkt post-Baseline bis Tag 150 Werte aufwiesen.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Rücklauf nach Visite, Symptomatik) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|------------------------------|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| EORTC QLQ-C30 Fatigue | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 64 (48,9) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |

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

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|--|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 Schmerzen</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 64 (48,9) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 64 (48,9) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 Dyspnoe</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 125 (95,4) |
| Studientag 100 | 145 (87,9) | 64 (48,9) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |

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

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|--|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 63 (48,1) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 44 (26,7) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 125 (95,4) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 64 (48,9) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 Verstopfung</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 63 (48,1) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 87 (52,7) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|---|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| EORTC QLQ-C30 Diarrhö | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 124 (94,7) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 63 (48,1) |
| Studientag 150 | 110 (66,7) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <p>Datenschnitt: 18. März 2021, Analyseset: QoL-Analyse-Set (besteht aus allen Patienten des FAS, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben).</p> <p>In Anhang 4-G2.5.1 ist neben dem Rücklauf der gesamten Studienpopulation auch eine deskriptive Untersuchung der Patterns of Completion dargestellt.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy</p> | | |

In die Analyse der Symptomskalen und -items des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 165 Patienten im Axi-Cel-Arm (92% der Patienten im FAS) und 131 Patienten im SOCT-Arm (73% der Patienten im FAS) ein. Das IQWiG führte in der vorherigen Nutzenbewertung zur Studie ZUMA-7 an, dass durch den stark abfallenden Rücklauf über die Zeit, durch den Ausschluss eines relevanten Anteils von Patienten des FAS aus der Analyse und durch eine merkbare Differenz zwischen den Armen bezüglich des Rücklaufs Unsicherheiten bezüglich der Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse bestehen. Im vorherigen Nutzendossier wurden Analysen zur anhaltenden Verbesserung, sowie stetige Analysen mittels MMRM dargestellt; in der darauffolgenden Stellungnahme wurden Analysen zur erstmaligen Verbesserung nachgereicht. Das IQWiG kritisierte die vorgelegten Analysen (fehlende Effektschätzer bei der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung), sah die Auswertungen aber grundsätzlich aufgrund der genannten Unsicherheiten als nicht für die Nutzenbewertung geeignet [3]. In seinen Tragenden Gründen führte der G-BA dieselben Punkte an [2]. Die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte, die bereits im vorherigen Nutzendossier und der Stellungnahme vorgelegt wurden (auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen in diesem Nutzendossier dargestellt. Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten werden die bestehenden

Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

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

Tabelle 4-51: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Symptomatik) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

| Endpunkt | Axi-Cel N=165 | | SOCT N=131 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| EORTC QLQ-C30 Fatigue – TUDI | 40 (24) | NE [NE; NE] | 18 (14) | NE [NE; NE] | 1,70 [0,98; 2,97] 0,0606 |
| EORTC QLQ-C30 Schmerzen – TUDI | 40 (24) | NE [NE; NE] | 32 (24) | NE [NE; NE] | 0,91 [0,57; 1,45] 0,6911 |
| EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – TUDI | 14 (8) | NE [NE; NE] | 4 (3) | NE [NE; NE] | 2,69 [0,89; 8,17] 0,0683 |
| EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI | 33 (20) | NE [NE; NE] | 10 (8) | NE [NE; NE] | 2,59 [1,27; 5,29] 0,0060 |
| EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – TUDI | 26 (16) | NE [NE; NE] | 12 (9) | NE [NE; NE] | 1,65 [0,83; 3,28] 0,1458 |
| EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI | 45 (27) | NE [NE; NE] | 26 (20) | NE [NE; NE] | 1,30 [0,80; 2,10] 0,2891 |
| EORTC QLQ-C30 Verstopfung – TUDI | 20 (12) | NE [NE; NE] | 16 (12) | NE [NE; NE] | 0,91 [0,48; 1,75] 0,7825 |
| EORTC QLQ-C30 Diarrhö – TUDI | 20 (12) | NE [NE; NE] | 10 (8) | NE [NE; NE] | 1,55 [0,72; 3,32] 0,2526 |
| Datenschnitt: 18. März 2021 | | | | | |
| Ein HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. | | | | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement) | | | | | |

Die Auswertungen dieser patientenberichteten Endpunkte, die bereits im vorherigen Nutzendossier und der Stellungnahme vorgelegt wurden (auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen in diesem Nutzendossier dargestellt. Aufgrund der geschilderten

Unsicherheiten bezüglich des Rücklaufs werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

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

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

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

Die numerischen Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel in den hier dargestellten Analysen der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung decken sich mit den in Anhang 4-G2.5.3 dargestellten MMRM-Analysen, welche insbesondere zu den prädefinierten Zeitpunkten Tag 100 bzw. Tag 150 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel zeigen.

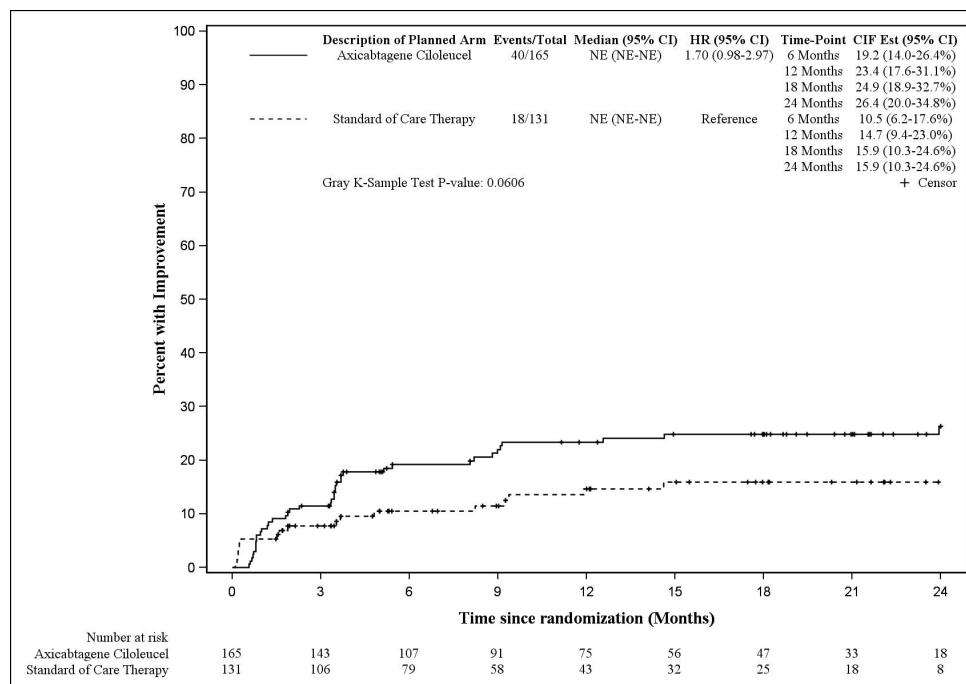


Abbildung 4-16: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Fatigue – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

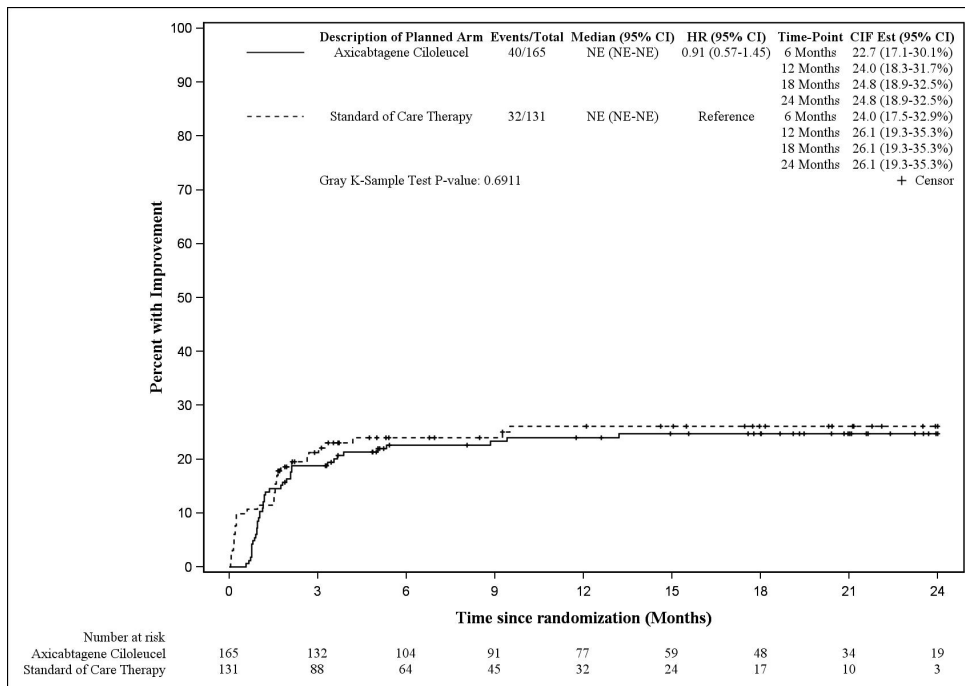


Abbildung 4-17: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schmerzen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

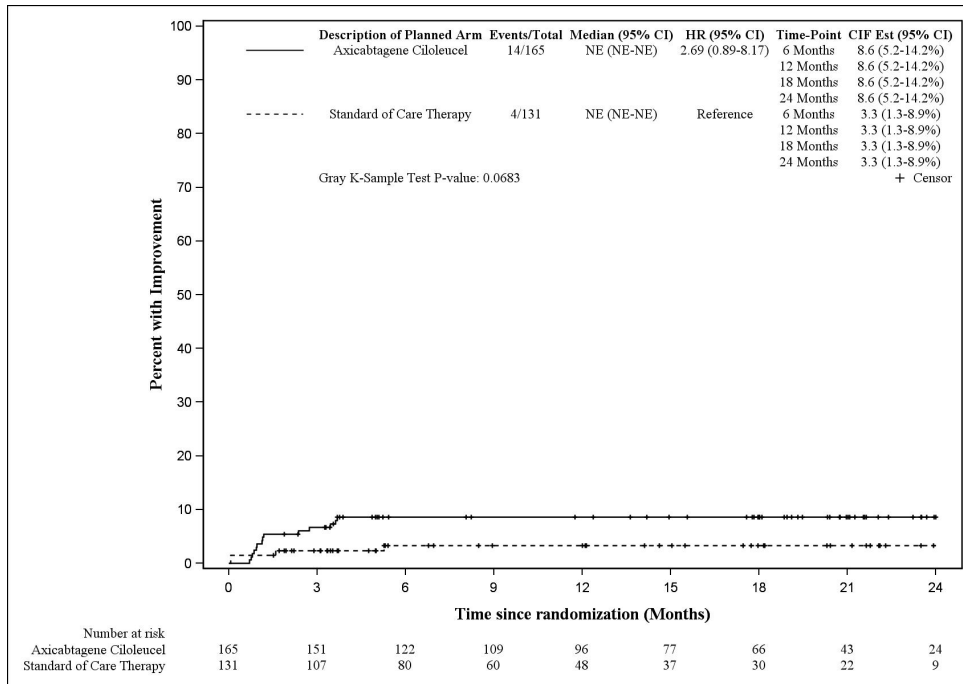


Abbildung 4-18: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

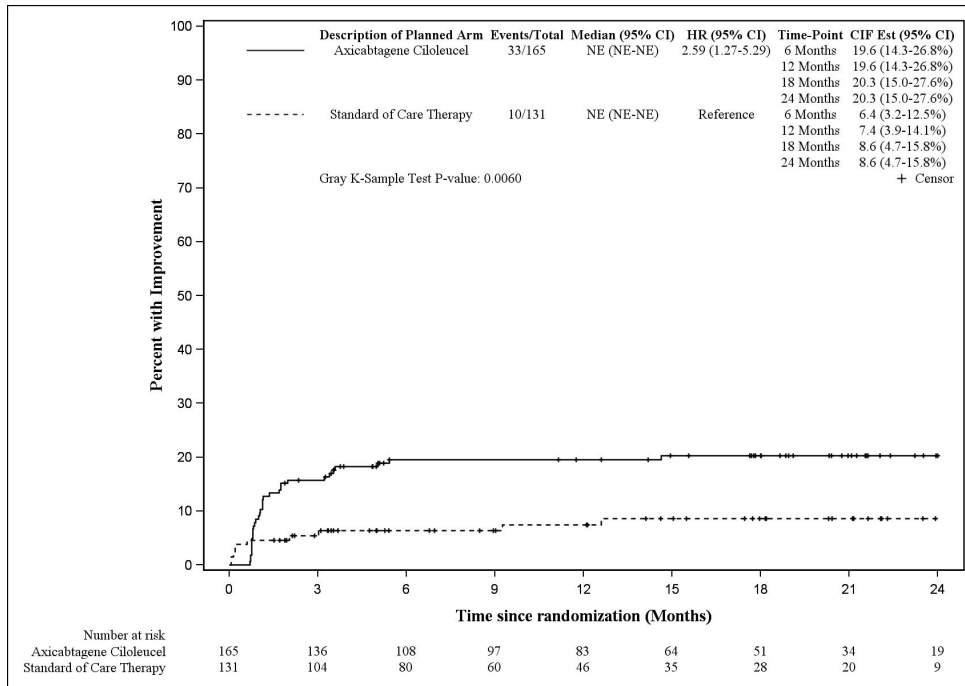


Abbildung 4-19: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

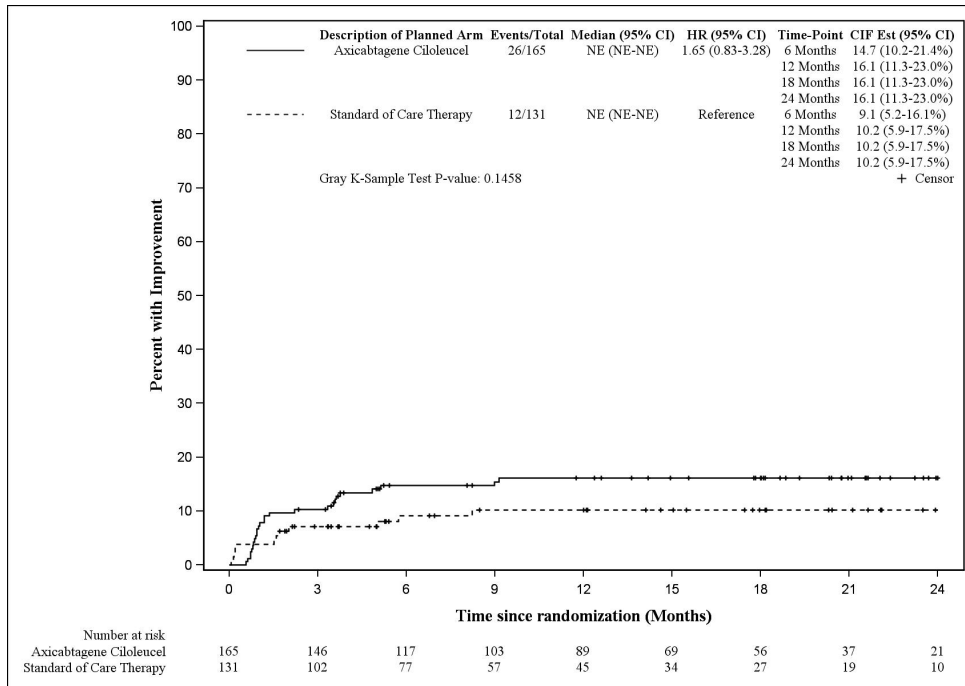


Abbildung 4-20: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

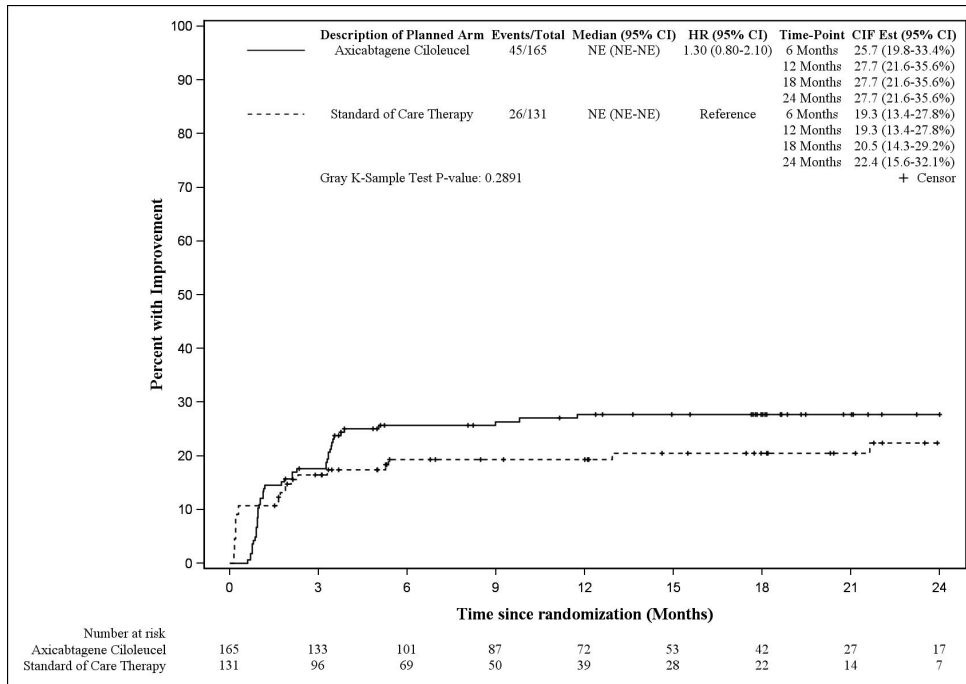


Abbildung 4-21: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

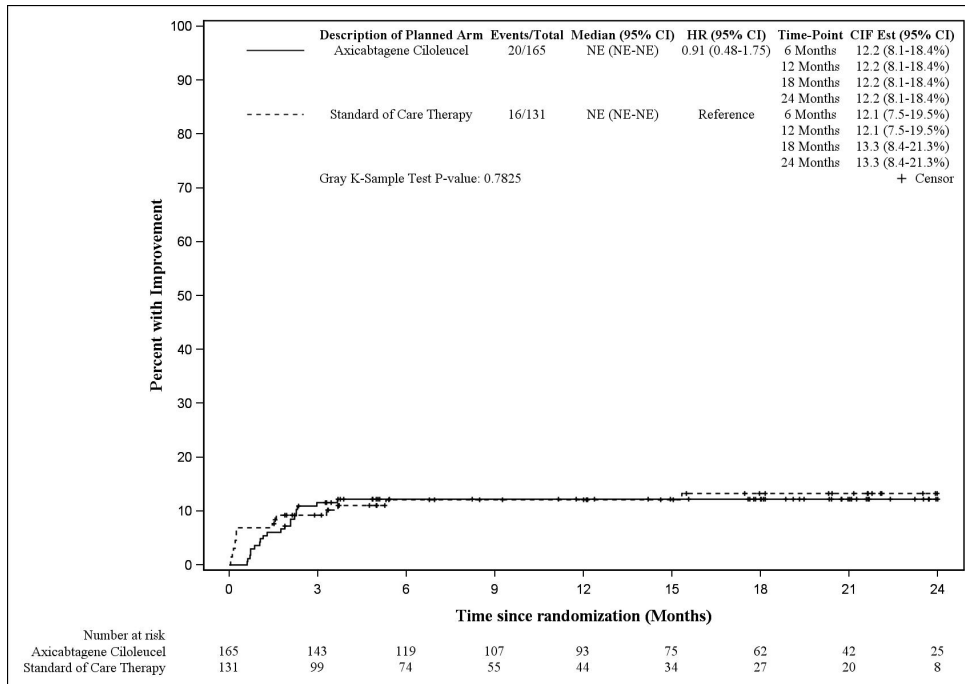


Abbildung 4-22: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Verstopfung – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

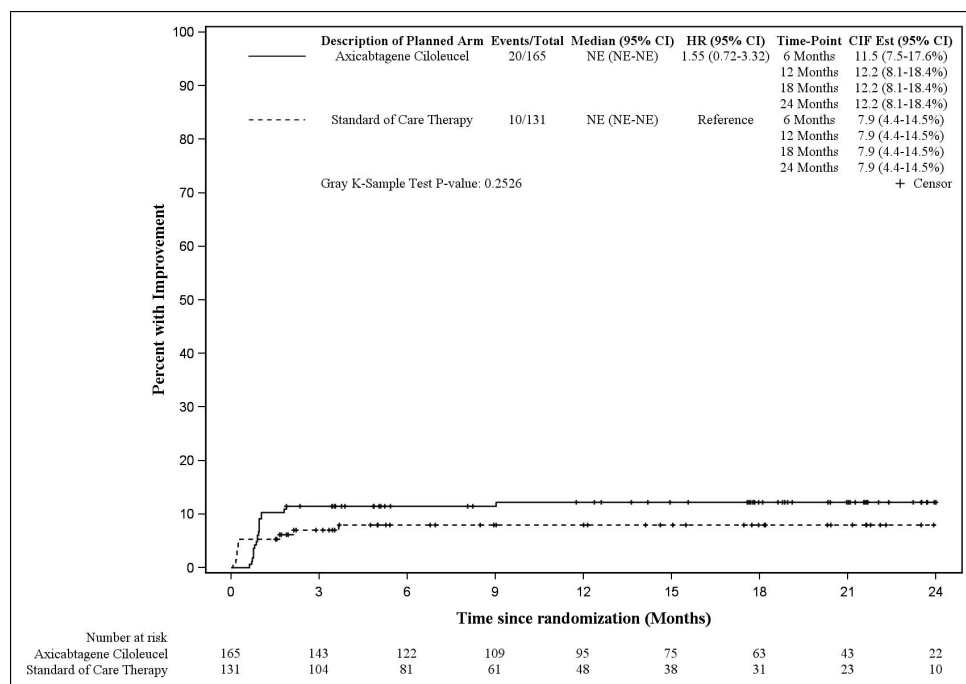


Abbildung 4-23: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Diarrhö – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.8 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ZUMA-7 | <p>Anhand der EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion) und des globalen Gesundheitsstatus wird die HRQoL dargestellt.</p> <p>Die Erhebung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte zum Screening, zum Start der Chemotherapie (5 Tage vor der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. 5 Tage nach der Randomisierung im Vergleichsarm), am Tag der Infusion mit Axi-Cel im Interventionsarm bzw. am Tag der Stammzelltransplantation im Vergleichsarm, sowie an den Studientagen 50, 100 und 150 und zu den Monaten 9, 12, 15, 18, 21 und 24 im Rahmen des Langzeit-Follow-up.</p> <p>Die Analysen wurden basierend auf dem QoL-Analysis-Sets durchgeführt, das alle Patienten des Full-Analysis-Set, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben, enthält.</p> <p>Bei der Time-to-Event-Analyse wird die Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement, TUDI) in der jeweiligen Skala bzw. dem jeweiligen Item um mindestens zehn Punkte betrachtet. Die TUDI wird anhand eines Kaplan-Meier-basierten Competing-Risk-Modells, das den Tod als konkurrierendes Ereignis kontrolliert, geschätzt. Eine Verbesserung wurde nur dann als anhaltende Verbesserung gewertet, wenn ein Patient den Grenzwert für eine Verbesserung erreicht hat und sich zu keinem späteren Zeitpunkt mehr unter diesen Grenzwert verschlechtert hat. Patienten ohne anhaltende Verbesserung wurden zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Erhebung des Fragebogens zensiert. Für die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 werden ein stratifizierter Log-Rank-Test durchgeführt und das HR mit zweiseitigem 95%-KI anhand eines stratifizierten^a Cox-Regressionsmodells geschätzt. Außerdem werden Plots der kumulativen Inzidenzfunktionen, die mediane Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung und 95%-KI dargestellt. Ergänzend wird eine Analyse der Zeit bis zur ersten Verbesserung um zehn Punkte (Anzahl der Responder, mediane Zeit bis zur Verbesserung pro Arm), die im vorherigen Verfahren im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht wurde, ebenfalls in Anhang 4-G2.6.4 dargestellt.</p> <p>Mittels einer MMRM-Analyse wird die Veränderung zu Baseline (Screening) über die Zeit betrachtet. Dabei werden folgende prädefinierte Zeitpunkte von Interesse herangezogen: Studientage 100 und 150, Monat 9, 12 und 15. Das Modell enthält die Variablen Behandlungsarm, Zeitpunkt und Interaktion aus Behandlungsarm und Zeitpunkt, sowie die Kovariablen Ansprechen auf die Erstlinientherapie und AAIPI. Zudem werden Verlaufsgrafiken der Veränderung zu Baseline über die Zeit dargestellt. Die Ergebnisse der MMRM-Analyse, die mittlere Änderung über die Zeit, sowie die Verlaufsgrafiken finden sich in Anhang 4-G2.6.2 und 4-G2.6.3.</p> <p>Alle Analysen erfolgten auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021.</p> |
| | <p>a: Stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3)</p> <p>AAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index (Age adjusted International Prognostic Index); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related Quality of Life); KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MMRM: Mixed-Effect Models Repeated Measures; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement)</p> |

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

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

Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Die Tabelle der Rücklaufquoten für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 ist in Tabelle 4-50 dargestellt. Der Rücklauf bezieht sich hierbei auf das QoL-Analyse-Set, d. h. der Anteil der Patienten des FAS, die mindestens zu Baseline und zu einem Zeitpunkt post-Baseline bis Tag 150 Werte aufwiesen.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (Rücklauf nach Visite, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|---|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion | | |
| Screening | 164 (99,4) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 64 (48,9) |
| Studientag 150 | 109 (66,1) | 56 (42,7) |

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|---|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 126 (96,2) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 64 (48,9) |
| Studientag 150 | 110 (66,7) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 125 (95,4) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 63 (48,1) |
| Studientag 150 | 110 (66,7) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 131 (100,0) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 125 (95,4) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 63 (48,1) |
| Studientag 150 | 110 (66,7) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |

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

| Zeitpunkt | Axi-Cel N=165 | SOCT N=131 |
|--|------------------|---------------|
| | Rücklauf (%) | Rücklauf (%) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 soziale Funktion</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 130 (99,2) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 125 (95,4) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 63 (48,1) |
| Studientag 150 | 110 (66,7) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <i>EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus</i> | | |
| Screening | 165 (100,0) | 130 (99,2) |
| Studientag 50 | 163 (98,8) | 125 (95,4) |
| Studientag 100 | 146 (88,5) | 62 (47,3) |
| Studientag 150 | 110 (66,7) | 56 (42,7) |
| Monat 9 | 88 (53,3) | 40 (30,5) |
| Monat 12 | 79 (47,9) | 33 (25,2) |
| Monat 15 | 67 (40,6) | 26 (19,8) |
| Monat 18 | 71 (43,0) | 23 (17,6) |
| Monat 21 | 45 (27,3) | 20 (15,3) |
| Monat 24 | 32 (19,4) | 12 (9,2) |
| <p>Datenschnitt: 18. März 2021, Analyseset: QoL-Analysis-Set (besteht aus allen Patienten des FAS, die sowohl zu Baseline als auch zu mindestens einem Zeitpunkt nach der Randomisierung bis Studientag 150 einen Wert haben).</p> <p>In Anhang 4-G2.6.1 ist neben dem Rücklauf der gesamten Studienpopulation auch eine deskriptive Untersuchung der Patterns of Completion dargestellt.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p> | | |

In die Analyse der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 gingen insgesamt 165 Patienten im Axi-Cel-Arm (92% der Patienten im FAS) und 131 Patienten im SOCT-Arm (73% der Patienten im FAS) ein. Das IQWiG führte in der vorherigen Nutzenbewertung zur Studie ZUMA-7 an, dass durch den stark abfallenden Rücklauf über die Zeit, durch den Ausschluss eines relevanten Anteils von Patienten des FAS aus der Analyse und durch eine merkbare Differenz zwischen den Armen bezüglich des Rücklaufs Unsicherheiten bezüglich der Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse bestehen. Im vorherigen Nutzendossier wurden Analysen zur anhaltenden Verbesserung, sowie stetige Analysen mittels MMRM dargestellt; in der darauffolgenden Stellungnahme wurden Analysen zur erstmaligen Verbesserung nachgereicht. Das IQWiG kritisierte die vorgelegten Analysen (fehlende Effektschätzer bei der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung), sah die Auswertungen aber grundsätzlich aufgrund der genannten Unsicherheiten als nicht für die Nutzenbewertung geeignet [3]. In seinen Tragenden Gründen führte der G-BA dieselben Punkte an [2]. Die Auswertungen der patientenberichteten Endpunkte, die bereits im vorherigen Nutzendossier und der Stellungnahme vorgelegt wurden (auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen in diesem Nutzendossier dargestellt. Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für EORTC QLQ-C30 (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

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

Die Auswertungen dieser patientenberichteten Endpunkte, die bereits im vorherigen Nutzendossier und der Stellungnahme vorgelegt wurden (auf dem Datenschnitt vom 18. März 2021, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), werden aus Transparenz- und Vollständigkeitsgründen in diesem Nutzendossier dargestellt. Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten bezüglich des Rücklaufs werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

In den meisten Skalen der Domäne gesundheitsbezogene Lebensqualität des Fragebogens EORTC QLQ-C30 war der Anteil der Patienten mit anhaltender Verbesserung im Axi-Cel-Arm

höher als im Vergleichsarm. Die einzige Ausnahme war die Skala kognitive Funktion (13% im Axi-Cel-Arm und 16% im SOCT-Arm). Der numerische Unterschied anhand des HR war für keine der Skalen statistisch signifikant. Für keine der Skalen und in keinem Behandlungsarm war die mediane Zeit erreicht.

Die numerischen Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel in den hier dargestellten Analysen der Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung decken sich mit den in Anhang 4-G2.6.3 dargestellten MMRM-Analysen, welche insbesondere zu den prädefinierten Zeitpunkten Tag 100 bzw. Tag 150 statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Axi-Cel zeigen.

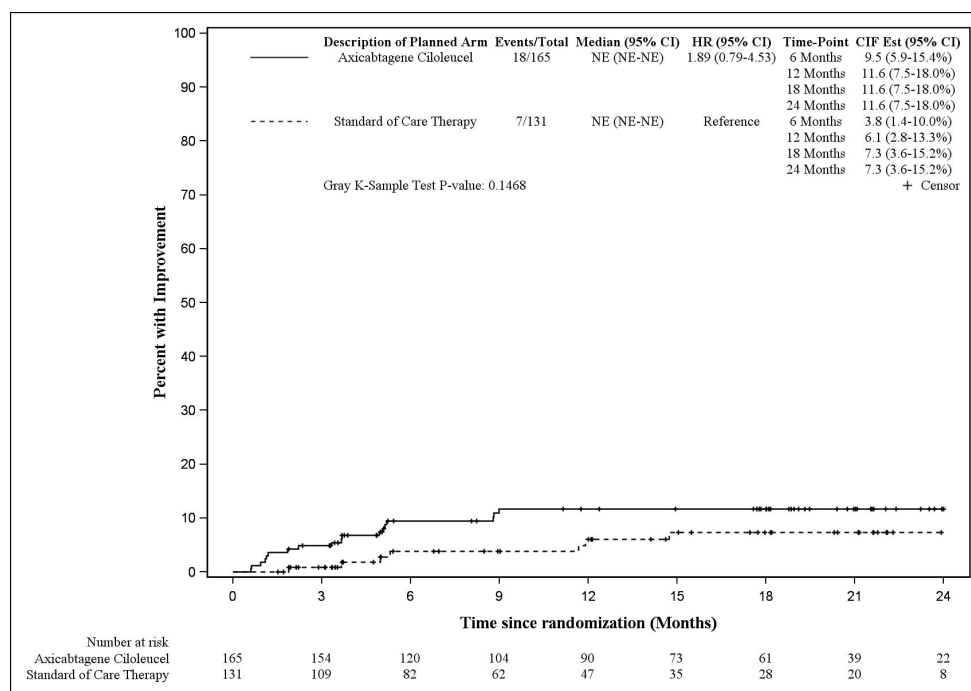


Abbildung 4-24: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

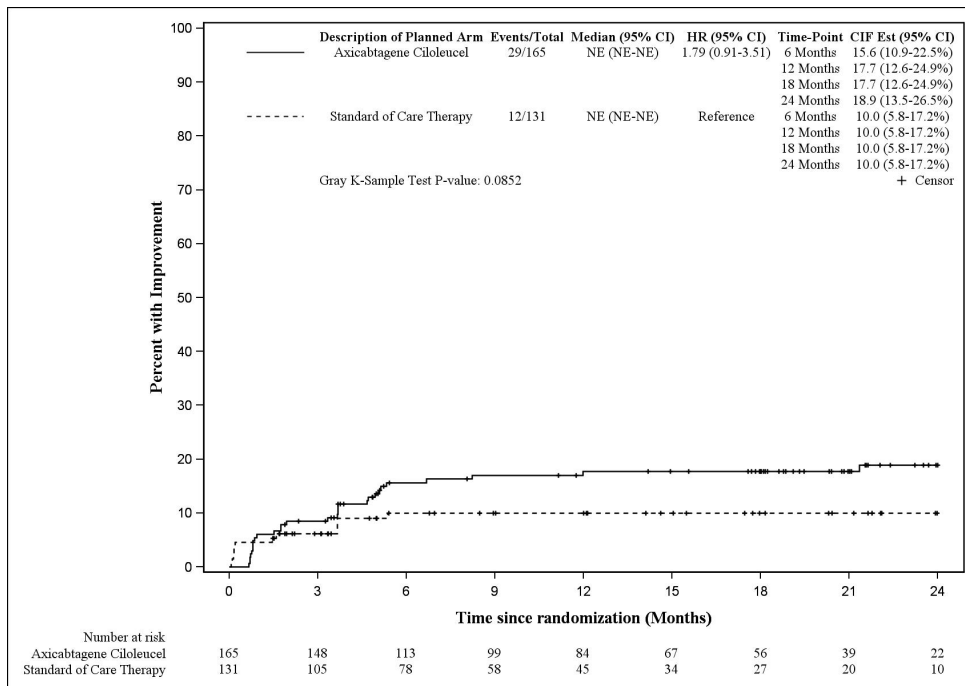


Abbildung 4-25: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

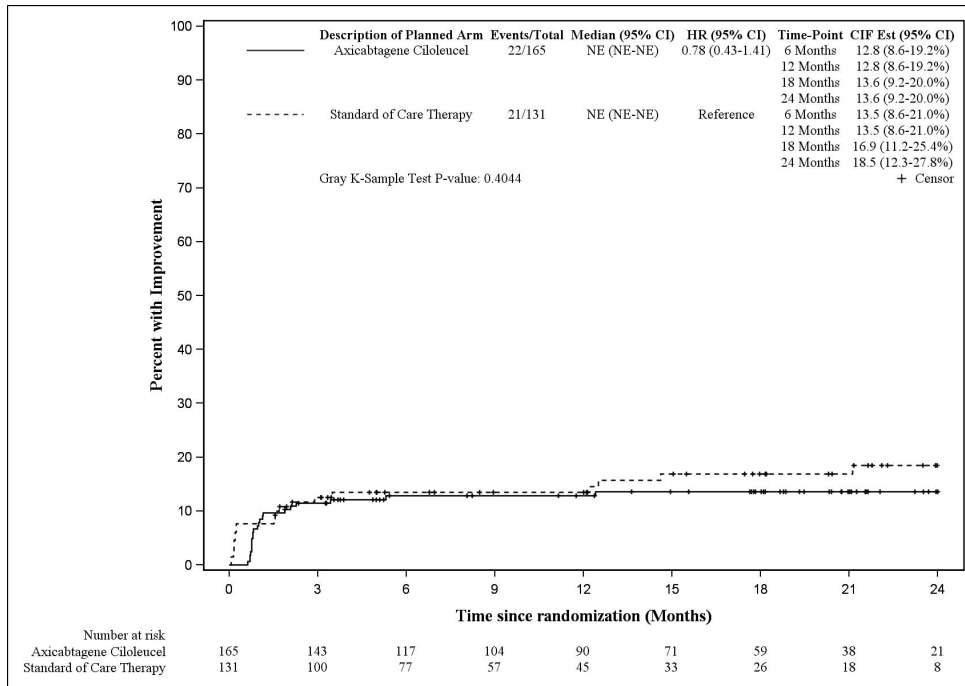


Abbildung 4-26: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

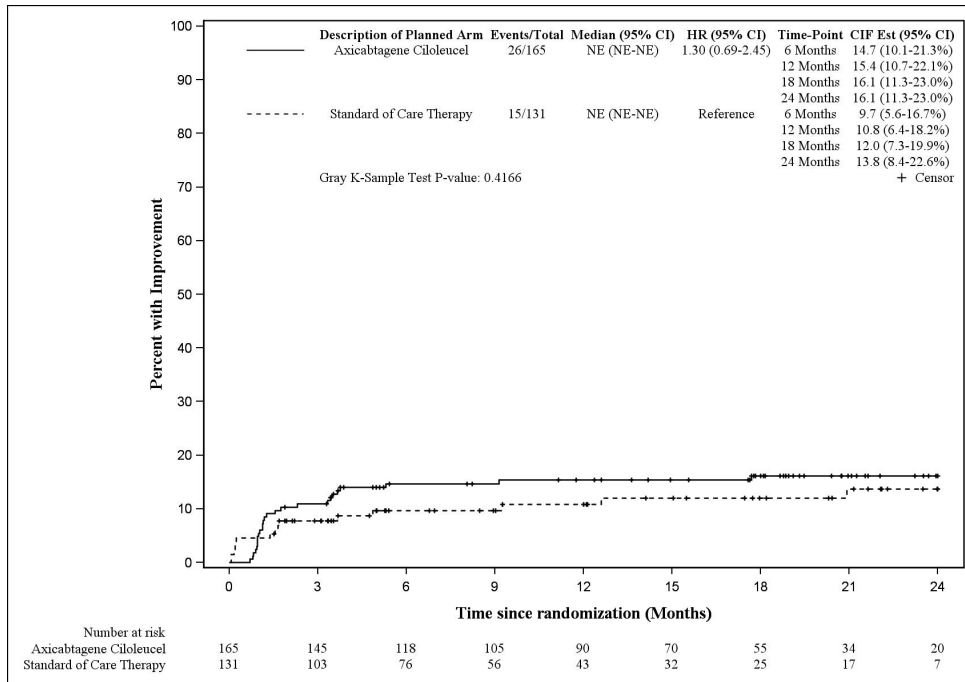


Abbildung 4-27: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

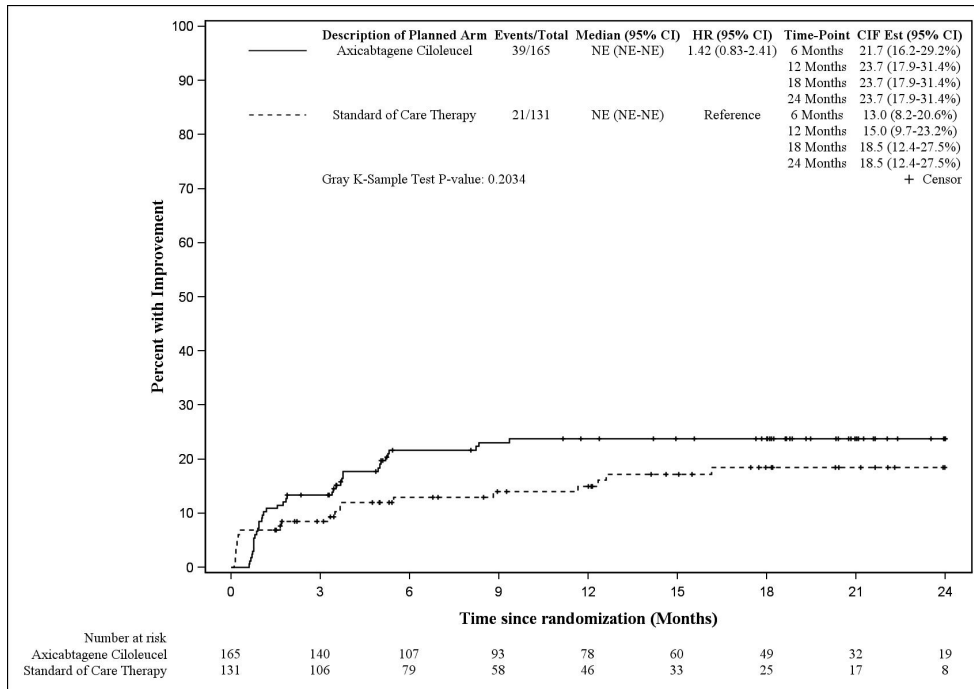


Abbildung 4-28: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

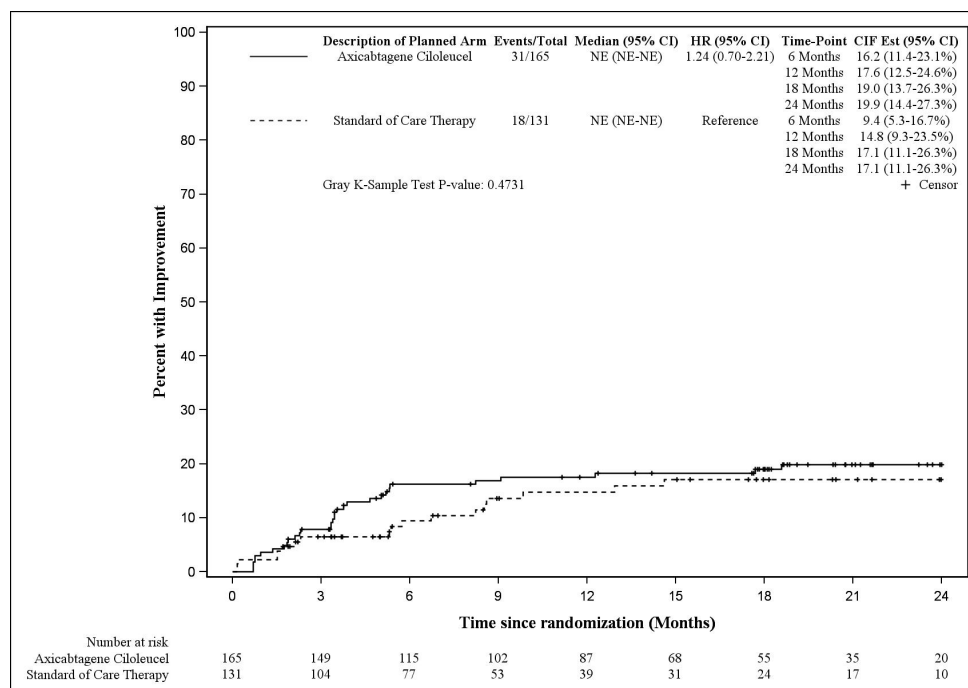


Abbildung 4-29: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.1.9 Unerwünschte Ereignisse

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| ZUMA-7 | <p>Gemäß den Tragenden Gründen ist die Auflage für eine erneute Nutzenbewertung durch den G-BA nach Ablauf der Befristung die Darstellung folgender Auswertungen für UE [2]:</p> <p><i>„Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung sollen Auswertungen zu allen Endpunkten zu unerwünschten Ereignissen in der Studie ZUMA-7 vorgelegt werden, die auf einer Auswertungspopulation basieren, die im Interventionsarm nicht nur Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die eine Infusion mit Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, sondern mit der unerwünschte Ereignisse auch während der vorbereitenden Prozesse, d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion, umfasst werden. [...] Zudem sollen für diese Auswertungen Ereigniszeitanalysen vorgelegt werden.“</i></p> <p>UE wurden in der Studie ZUMA-7 im Zeitraum zwischen der Randomisierung und Studientag 150 oder dem Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie, je nachdem was zuerst eintrat, erfasst. Für eingeschlossene Patienten, die die Infusion mit Axi-Cel nicht erhalten haben, endet die Erhebung der unerwünschten Ereignisse 30 Tage nach der letzten vorbereitenden Prozedur. Zielgerichtete SUE (laut Studienprotokoll definiert als neurologische oder hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignitäten) wurden im Axi-Cel-Arm für bis zu 15 Jahre und im Vergleichsarm für bis zu 5 Jahre (oder jeweils bis zur Krankheitsprogression oder dem Wechsel auf eine andere Lymphomtherapie) nachverfolgt.</p> <p>Die Codierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 25.1 und die Einteilung des Schweregrads nach CTCAE Version 4.03.</p> <p>Folgende Gesamtraten werden dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Unerwünschte Ereignisse - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) - Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse (ausschließlich deskriptiv, die Infusion mit Axi-Cel wird nur einmalig verabreicht) - UE, schwere UE und SUE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse (definiert als Ereignisse in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen [einschl. Zysten und Polypen]) als ergänzende Analyse <p>Häufige UE werden auf Basis der SOC und PT dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - UE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Patienten einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patienten in einem Studienarm auftraten - SUE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient/ innen in einem Studienarm auftraten - Schwere UE getrennt nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in einem Studienarm oder bei ≥ 10 Patient/ innen in einem Studienarm auftraten <p>In der Studie wurden UE von speziellem Interesse via SMQ spezifiziert^a. Diese wurden gruppiert in die Kategorien „wichtige identifizierte Risiken“, „wichtige potenzielle Risiken“ und „weitere potenzielle Risiken“.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| | <p><i>Wichtige identifizierte Risiken</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - CRS (erhoben nur für den Axi-Cel-Arm) - Neurologische Ereignisse - Infektionen - Zytopenien (inkl. Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) - Hypogammaglobulinämie <p><i>Wichtige potenzielle Risiken</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sekundäre Malignität - Tumorlysesyndrom - Graft-versus-Host-Reaktion - Immunogenität (Anti-Axi-Cel-Antikörper) <p><i>Weitere potenzielle Risiken</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Knochenmarkinsuffizienz - Autoimmunerkrankungen - Herzinsuffizienz - Herzrhythmusstörungen <p>Die Auswertung erfolgte mittels Ereigniszeitanalyse basierend auf dem modifizierten Safety-Analyse-Set auf dem Datenschnitt vom 25. Januar 2023. Im modifizierten Safety-Analyse-Set sind alle Patienten eingeschlossen, die mit den vorbereitenden Prozessen (d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion) vor Infusion mit Axi-Cel begonnen haben bzw. mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie erhalten haben. Für die Analysen wurde jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen Ereignisses ab der Leukapherese für den Axi-Cel-Arm und ab der ersten Dosis der Induktions-Chemotherapie im Vergleichsarm betrachtet. Patienten ohne das jeweilige Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung (spätestens Tag 150) zensiert. Bei den zielgerichteten SUE, definiert als die schwerwiegenden UE von speziellem Interesse Neurologische Ereignisse, Infektionen, Zytopenien, Autoimmunerkrankungen und sekundäre Malignität, wurden Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt des Todes, der Krankheitsprogression oder zum Datenschnitt zensiert, je nachdem, was früher eintrat. Es wird das HR mit zugehörigem 95%-KI aus einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit der Kovariate Behandlung dargestellt. Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse via Kaplan-Meier-Plots.^b</p> |
| | <p>a: Die Suchstrategien für jedes UE von speziellem Interesse sind im SAP aufgeführt. Präspezifiziert, aber in diesem Dossier nicht dargestellt war das Testen auf Vorliegen eines replikationsfähigen Retrovirus im Axi-Cel-Arm (keine Ereignisse traten im Laufe der Studie auf), sowie eine deskriptive Auswertung des Aufkommens von B-Zell-Aplasie anhand Laborwerten im Axi-Cel-Arm.</p> <p>b: Kaplan-Meier-Plots für die Gesamtraten an UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen, UE von speziellem Interesse und die UE nach SOC und PT finden sich in Anhang 4-G2.7 und werden im Hauptteil des Dokuments nicht dargestellt. Für UE nach SOC und PT werden Kaplan-Meier-Plots nur dargestellt, falls der Behandlungsunterschied statistisch signifikant ist.</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> |

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Gesamtraten UE | | | | | |
| UE aller Grade | 178 (100) | 0,4 [0,3; 0,6] | 168 (100) | 0,1 [0,1; 0,1] | 0,39 [0,31; 0,50] <0,0001 |
| Schwere UE (Grad ≥3) | 164 (92) | 0,9 [0,8; 1,0] | 140 (83) | 0,5 [0,4; 0,5] | 0,93 [0,74; 1,17] 0,5055 |
| SUE | 108 (61) | 3,6 [1,4; 8,7] | 78 (46) | 4,6 [3,1; 8,6] | 1,04 [0,77; 1,41] 0,7926 |
| Gesamtraten UE unter Ausschluss erkrankungsbezogener Ereignisse^a | | | | | |
| UE aller Grade | 178 (100) | 0,5 [0,3; 0,6] | 168 (100) | 0,1 [0,1; 0,1] | 0,39 [0,31; 0,50] <0,0001 |
| Schwere UE (Grad ≥3) | 164 (92) | 0,9 [0,8; 1,0] | 139 (83) | 0,5 [0,4; 0,5] | 0,93 [0,74; 1,17] 0,5084 |
| SUE | 106 (60) | 3,6 [1,4; 9,3] | 75 (45) | 4,9 [3,3; 8,6] | 1,07 [0,79; 1,45] 0,6770 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 | | | | | |
| Ein HR<1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. | | | | | |
| a: Definiert als Ereignis in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

Bei allen Patienten im mSAF trat im Studienverlauf mindestens ein UE auf; es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (HR [95%-KI]: 0,39 [0,31; 0,50], p<0,0001). Bei 92% der Patienten im Axi-Cel-Arm traten schwere UE auf, im Vergleichsarm waren es 83%. Mindestens ein SUE konnte bei 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei 46% der Patienten im Vergleichsarm beobachtet werden. Es zeigte sich weder bei den schweren UE noch bei den SUE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied. Konsistente Ergebnisse zeigen sich bei der Betrachtung der UE unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen, hier definiert als Ereignisse in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen).

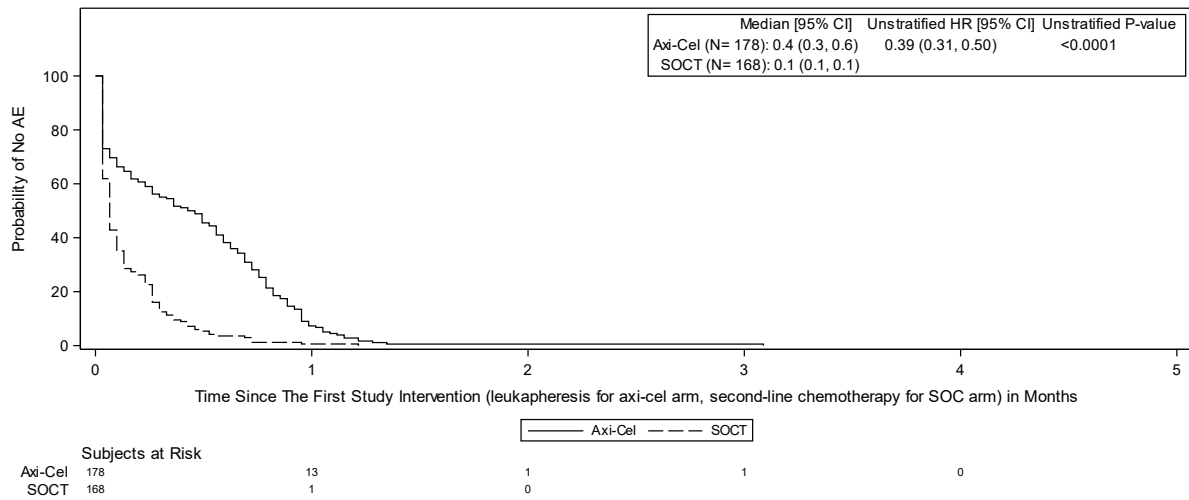


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für UE aller Grade (Zeit bis zum ersten Ereignis) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

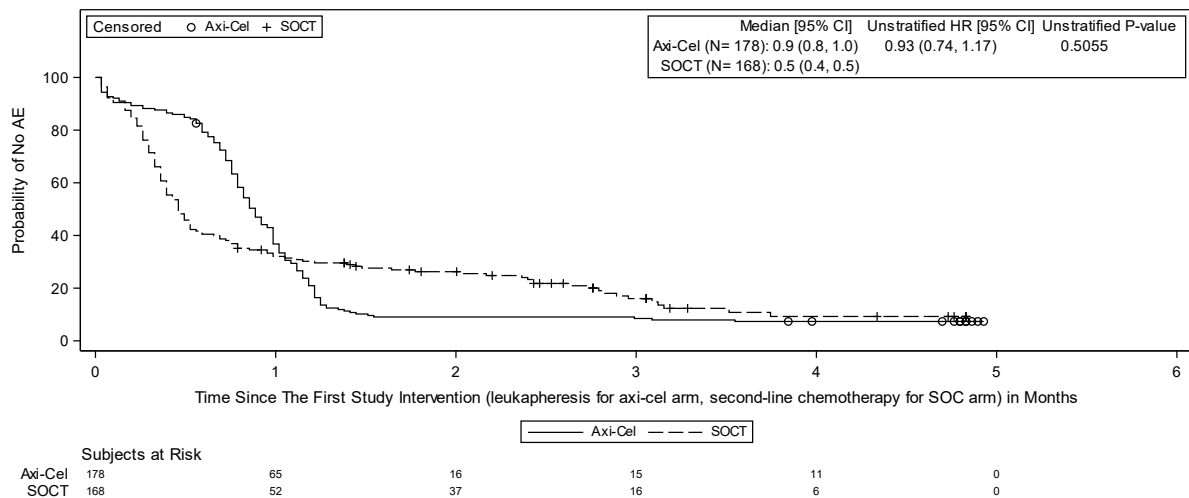


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für UE mit Grad ≥ 3 (Zeit bis zum ersten Ereignis) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

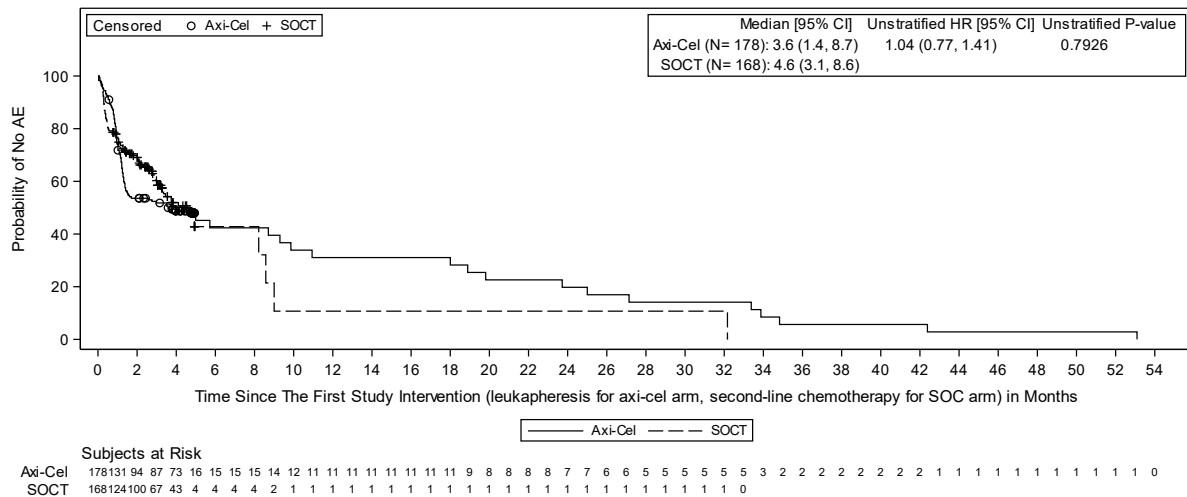


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für SUE (Zeit bis zum ersten Ereignis) (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| | Axi-Cel mSAF ^a N=178 | SOCT mSAF N=168 |
|--|---------------------------------------|-----------------------|
| <i>Patienten im SOCT-Arm mit mindestens einer Dosis der Induktions-Chemotherapie</i> | | |
| Abbrüche aufgrund von UE | | 2 (1,2) |
| SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | 1 (0,6) |
| PT: Akute Nierenschädigung | | 1 (0,6) |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | | 1 (0,6) |
| PT: Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückt | | 1 (0,6) |

| | Axi-Cel mSAF^a N=178 | SOCT mSAF N=168 |
|--|---|--------------------------------|
| <i>Patienten im Axi-Cel-Arm, die keine Infusion erhielten</i> | | |
| Abbrüche der vorbereitenden Prozesse aufgrund von UE | 4 (2,2) | |
| Davon Patienten ohne Lymphodepletion | 2 (1,1) | |
| SOC: Untersuchungen | 1 (0,6) | |
| PT: Alaninaminotransferase erhöht | 1 (0,6) | |
| SOC: Leber- und Gallenerkrankungen | 1 (0,6) | |
| PT: Hyperbilirubinämie | 1 (0,6) | |
| Davon Patienten mit Lymphodepletion | 2 (1,1) | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 1 (0,6) | |
| PT: Apoplektischer Insult | 1 (0,6) | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 1 (0,6) | |
| PT: Dünndarmperforation | 1 (0,6) | |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 | | |
| a: Im vorangegangenen Dossier basierte die Tabelle im Axi-Cel-Arm auf dem FAS. Im Zuge der Anpassung des Analysesets für die Auswertungen der UE basiert diese Tabelle auf den mSAF-Daten. | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; FAS: Full-Analysis-Set; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis | | |

Von allen Patienten, die im Vergleichsarm mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie erhielten (mSAF), brachen zwei Patienten die Behandlung aufgrund von UE ab. Ein Patient hatte eine akute Nierenschädigung während beim anderen die Stammzellengewinnung aus dem Blut missglückte.

Von allen Patienten im Axi-Cel-Arm, die mit den vorbereitenden Prozessen (d. h. ab Leukapherese) vor Infusion mit Axi-Cel begonnen haben (mSAF) erhielten vier Patienten aufgrund von UE im Laufe der vorbereitenden Prozesse keine Infusion. Von diesen erhielten wiederum zwei keine Lymphodepletion, einmal aufgrund erhöhter Alaninaminotransferase und einmal aufgrund einer Hyperbilirubinämie. Zwei Patienten ohne Infusion erhielten eine Lymphodepletion, brachen aber aufgrund eines apoplektischen Insults, bzw. einer Dünndarmperforation die Behandlung ab.

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-60: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Zeit bis zum ersten Ereignis) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Neurologische Ereignisse ^a | 110 (62) | 1,3 [1,2; 1,4] | 33 (20) | NE [NE; NE] | 3,95 [2,67; 5,84] <0,0001 |
| Grad ≥ 3 | 38 (21) | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 38,28 [5,26; 278,75] <0,0001 |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse | 34 (19) | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 32,82 [4,49; 239,79] <0,0001 |
| CRS ^{b,c} | 157 (88) | 1,0 [0,1; 0,1] | - | - | - |
| Grad ≥ 3 | 11 (6) | NE [NE; NE] | - | - | - |
| Schwerwiegendes CRS | 29 (16) | NE [NE; NE] | - | - | - |
| Hypogammaglobulinämie ^d | 22 (12) | 5,1 [5,0; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 15,67 [2,10; 117,17] 0,0003 |
| Grad ≥ 3 | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Schwerwiegende Hypogammaglobulinämie | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Zytopenie ^e | 143 (80) | 1,0 [0,9; 1,1] | 135 (80) | 0,7 [0,5; 1,1] | 0,88 [0,69; 1,11] 0,2679 |
| Grad ≥ 3 | 135 (76) | 1,1 [1,0; 1,1] | 126 (75) | 1,1 [0,7; 1,9] | 0,89 [0,69; 1,13] 0,3310 |
| Schwerwiegende Zytopenien | 12 (7) | NE [NE; NE] | 31 (18) | NE [NE; NE] | 0,25 [0,13; 0,49] <0,0001 |
| Infektionen ^f | 93 (52) | 4,9 [3,7; 10,9] | 53 (32) | 9,0 [4,6; NE] | 1,35 [0,95; 1,90] 0,0889 |
| Grad ≥ 3 | 37 (21) | 10,9 [5,7; 27,1] | 20 (12) | 19,9 [NE; NE] | 1,08 [0,61; 1,93] 0,7904 |
| Schwerwiegende Infektionen | 37 (21) | NE [NE; NE] | 18 (11) | NE [NE; NE] | 1,27 [0,72; 2,25] 0,7904 |

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Sekundäre Malignität ^g | 8 (4) | 21,9 [11,2; 42,3] | 3 (2) | 10,6 [10,6; NE] | 0,51 [0,12; 2,11] 0,3434 |
| Grad ≥ 3 | 6 (3) | 21,9 [11,2; NE] | 3 (2) | 10,6 [10,6; NE] | 0,61 [0,14; 2,66] 0,5039 |
| Schwerwiegende sekundäre Malignität | 8 (4) | NE [NE; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 1,15 [0,30; 4,33] 0,8399 |
| Tumorlysesyndrom ^h | 0 | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | NE |
| Grad ≥ 3 | 0 | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | NE |
| Schwerwiegendes Tumorlysesyndrom | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Knochenmarkinsuffizienz ⁱ | 6 (3) | NE [NE; NE] | 4 (2) | NE [NE; NE] | 1,21 [0,34; 4,30] 0,7706 |
| Grad ≥ 3 | 1 (1) | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 0,66 [0,04; 10,73] 0,7709 |
| Schwerwiegende Knochenmarkinsuffizienz | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Autoimmunerkrankungen ^j | 22 (12) | 5,1 [5,0; NE] | 3 (2) | 17,9 [NE; NE] | 8,75 [2,05; 37,32] 0,0004 |
| Grad ≥ 3 | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Schwerwiegende Autoimmunerkrankungen | 0 | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | NE |
| Graft-versus-Host-Reaktion ^k | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Grad ≥ 3 | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Schwerwiegende Graft- versus-Host-Reaktion | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Immunogenität (Anti-Axi-Cel- Antikörper) ^l | 2 (1) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Grad ≥ 3 | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Schwerwiegend | 0 | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |

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

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Herzinsuffizienz ^m | 5 (3) | NE [NE; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,35; 6,16] 0,5970 |
| Grad ≥ 3 | 2 (1) | NE [NE; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 0,56 [0,09; 3,37] 0,5201 |
| Schwerwiegende Herzinsuffizienz | 1 (1) | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 0,94 [0,06; 15,11] 0,9680 |
| Herzrhythmusstörungen ⁿ | 87 (49) | 3,9 [1,2; NE] | 34 (20) | NE [NE; NE] | 2,82 [1,89; 4,20] <0,0001 |
| Grad ≥ 3 | 8 (4) | NE [NE; NE] | 2 (1) | NE [NE; NE] | 3,34 [0,71; 15,82] 0,1066 |
| Schwerwiegende Herzrhythmusstörungen | 10 (6) | NE [NE; NE] | 4 (2) | NE [NE; NE] | 2,13 [0,67; 6,82] 0,1919 |

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| <p>Datenschnitt: 25. Januar 2023</p> <p>Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel.</p> <p>a: Eingeschlossene PT: Tremor, Verwirrheitszustand, Aphasie, Enzephalopathie, Paraesthesie, Somnolenz, Agitiertheit, Gemütszustand verändert, Hypoaesthesie, Lethargie, Delirium, getrübtter Bewusstseinszustand, kognitive Störung, Erinnerungsvermögen eingeschränkt, Ataxie, Bradyphrenie, Krampfanfall, Dysarthrie, Dysgraphie, Geschmacksstörung, Orientierungsstörung, Halluzination, Myoklonus, Akathisie, geistige Beeinträchtigungen, Nystagmus, langsame Sprache, veränderter Bewusstseinszustand, Amnesie, Apraxie, Kleinhirnsyndrom, Koordination gestört, Wahn, Aufmerksamkeitsstörungen, Halluzination, optisch, Kopfbeschwerden, Verlust des Bewusstseins, einseitige Lähmung, Muskelkontraktionen unwillkürlich, Myelitis, Neuralgie, Unruhe, Gefühlsstörung, Schlafdefizit, toxische Enzephalopathie.</p> <p>b: Eingeschlossene PT: Fieber, Hypotonie, Sinustachykardie, Schüttelfrost, Kopfschmerz, Hypoxie, Ermüdung, Übelkeit, Tachykardie, Diarrhö, Unwohlsein, Erbrechen, Appetit vermindert, Myalgie, Transaminasen erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, Vorhofflimmern, Tachypnoe, Kreatinin im Blut erhöht, C-reaktives Protein erhöht, Lungenödem, akute Nierenschädigung, Asthenie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Dyspnoe, Arthralgie, Bilirubin im Blut erhöht, Capillary Leak Syndrome, Hypertonie, Hypophosphatämie, grippeähnliche Erkrankung, Orthostasesyndrom, Ausschlag, Sinusbradykardie, Apnoe, Rückenschmerzen, Fibrinogen im Blut erniedrigt, Knochenschmerzen, Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie, Husten, Distributionsschock, Belastungsdyspnoe, Extrasystolen, Herzfrequenz erhöht, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hypothermie, Nackenschmerzen, Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs, Pleuraerguss, makulöser Ausschlag, respiratorische Insuffizienz, Ferritin im Serum erhöht, Tachykardie supraventrikulär, Tremor, Troponin I erhöht, Harninkontinenz, Vertigo, Sehen verschwommen.</p> <p>c: CRS wurde im SOCT-Arm nicht erhoben.</p> <p>d: Identifiziert durch eine vom Sponsor definierte MedDRA-Suchstrategie.</p> <p>e: Thrombozytopenie (SMQ hämatopoetische Thrombozytopenie [(enge Suche)], Neutropenie (vom Sponsor definierte MedDRA-Suchstrategie) oder Anämie (inkl. aplastische Anämie, SMQ hämatopoetische Erythropenie [breite Suche])</p> <p>f: Ereignisse innerhalb der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen und innerhalb der MedDRA High-Level Group Terms (HLGT) bakterielle infektiöse Erkrankungen, Infektionserkrankungen durch Chlamydia, Infektionserkrankungen durch Viren, Infektionserkrankungen durch Pilze, Infektionserkrankungen durch Mykobakterien und Infektionen (Erreger nicht spezifiziert).</p> <p>g: Ereignisse innerhalb der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) werden gereviewt, ob eine sekundäre Malignität vorliegt.</p> <p>h: SMQ Tumorlysesyndrom (enge Suche)</p> <p>i: MedDRA-Suchstrategie unter Verwendung spezifischer PT zusammenhängend mit Autoimmunerkrankungen; siehe statistischer Analyseplan für eine Auflistung.</p> <p>j: SMQ Mehr als einen Blutzellentyp betreffende hämatopoetische Zytopenien (enge Suche)</p> <p>k: MedDRA-Suchstrategie unter Verwendung von spezifischen PT des HLGT Verfahrensbedingte Verletzungen und Komplikationen und High-Level Term (HLT) Erkrankungen des Immunsystems und ähnliche Erkrankungen</p> <p>l: Für Patienten, die Antikörper gegen Axi-Cel aufweisen; Ereignisse der SMQ Anaphylaktische Reaktion oder SMQ Hypersensibilität.</p> <p>m: SMQ Herzinsuffizienz (enge Suche)</p> <p>n: SMQ Herzrhythmusstörungen (enge Suche, ausgewählte breite Suche bei spezifischen PT)</p> <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); HLGT: High-Level Group Term; HLT: High-Level Term; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SMQ: Standardised MedDRA Queries; SOCT: Standard of Care Therapy</p> | | | | | |

Bezüglich des UE von speziellem Interesse Neurologische Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel sowohl bei den Ereignissen jeglichen Schweregrads (HR [95%-KI]: 3,95 [2,67; 5,84], $p < 0,0001$), als auch bei den schweren und schwerwiegenden Ereignissen.

Das CRS ist ein identifiziertes Risiko von Axi-Cel, aber nicht der Vergleichstherapien, daher wurde das CRS als spezifisches Syndrom nur im Axi-Cel-Arm berichtet. Im Axi-Cel-Arm trat ein CRS bei 157 der Patienten (88%) auf. Ein schweres CRS wurde bei 11 Patienten (6%) beobachtet; ein schwerwiegendes CRS bei 29 Patienten (16%). Die in Tabelle 4-60 angegebene mediane Ereigniszeit bezieht sich auf die Zeit ab Leukapherese; das CRS trat jedoch bei den Patienten mit Ereignis erst ab Infusion von Axi-Cel auf. Die mediane Zeit ab Infusion bis zum Auftreten eines CRS betrug hierbei drei Tage. Bei allen Patienten wurde das Ereignis behoben; die mediane Zeit zwischen Auftreten eines CRS bis zum Enddatum lag bei sieben Tagen [14].

Eine Hypogammaglobulinanämie trat bei 22 Patienten im Axi-Cel-Arm (12%) und bei einem Patienten im Vergleichsarm auf; der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 15,67 [2,10; 117,17], $p=0,0003$). Es traten keine schweren oder schwerwiegenden Ereignisse einer Hypogammaglobulinanämie auf. Alle Patienten mit einem UE von speziellem Interesse Autoimmunerkrankungen im Axi-Cel-Arm wiesen eine Hypogammaglobulinanämie auf; auch hier zeigt sich ein konsistenter statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel.

Bezüglich des UE von speziellem Interesse Zytopenie zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel bei den schwerwiegenden Zytopenien (HR [95%-KI]: 0,25 [0,13; 0,49], $p<0,0001$).

Bei 87 Patienten im Axi-Cel-Arm (49%) und bei 34 Patienten im Vergleichsarm (20%) wurden Herzrhythmusstörungen beobachtet; der Behandlungsunterschied ist statistisch signifikant zuungunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 2,82 [1,89; 4,20], $p<0,0001$). Bei schweren bzw. schwerwiegenden Ereignissen lag kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied vor.

Es konnten keine statistisch signifikanten Behandlungsunterschiede bei den UE von speziellem Interesse Infektionen, sekundäre Malignität, Tumorlysesyndrom, Knochenmarkinsuffizienz, Graft-versus-Host-Reaktion (keine Ereignisse), Immunogenität und Herzinsuffizienz beobachtet werden.

Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-61: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis, mindestens 10 Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 130 (73) | 1,0 [0,9; 1,1] | 122 (73) | 1,3 [0,8; 1,9] | 0,99 [0,77; 1,27] 0,9508 |
| Anämie | 80 (45) | NE [1,4; NE] | 91 (54) | 2,5 [1,8; 3,6] | 0,80 [0,59; 1,08] 0,1359 |
| Febrile Neutropenie | 7 (4) | 28,3 [12,1; NE] | 46 (27) | 7,2 [4,5; NE] | 0,05 [0,02; 0,13] <0,0001 |
| Neutropenie | 77 (43) | NE [1,8; NE] | 29 (17) | NE [NE; NE] | 2,72 [1,77; 4,17] <0,0001 |
| Thrombozytopenie | 23 (13) | NE [NE; NE] | 41 (24) | NE [NE; NE] | 0,45 [0,27; 0,76] 0,0019 |
| Herzerkrankungen | 87 (49) | 3,9 [1,2; NE] | 36 (21) | NE [NE; NE] | 2,64 [1,79; 3,90] <0,0001 |
| Sinustachykardie | 61 (34) | NE [NE; NE] | 17 (10) | NE [NE; NE] | 3,79 [2,21; 6,50] <0,0001 |
| Tachykardie | 17 (10) | NE [NE; NE] | 10 (6) | NE [NE; NE] | 1,50 [0,68; 3,28] 0,3099 |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 5 (3) | NE [NE; NE] | 18 (11) | NE [NE; NE] | 0,23 [0,09; 0,63] 0,0018 |
| Tinnitus | 0 | NE [NE; NE] | 11 (7) | NE [NE; NE] | NE |
| Augenerkrankungen | 29 (16) | NE [NE; NE] | 18 (11) | NE [NE; NE] | 1,39 [0,77; 2,52] 0,2670 |

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

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 151 (85) | 0,8 [0,8; 0,9] | 143 (85) | 0,2 [0,1; 0,3] | 0,67 [0,53; 0,84] 0,0004 |
| Bauch aufgetrieben | 9 (5) | NE [NE; NE] | 11 (7) | NE [NE; NE] | 0,64 [0,26; 1,56] 0,3230 |
| Abdominalschmerz | 34 (19) | NE [NE; NE] | 25 (15) | NE [NE; NE] | 1,16 [0,69; 1,94] 0,5791 |
| Obstipation | 53 (30) | NE [NE; NE] | 58 (35) | NE [NE; NE] | 0,75 [0,52; 1,09] 0,1247 |
| Diarrhö | 76 (43) | NE [1,9; NE] | 66 (39) | 3,5 [3,3; 4,7] | 1,02 [0,73; 1,43] 0,8936 |
| Mundtrockenheit | 18 (10) | NE [NE; NE] | 8 (5) | NE [NE; NE] | 1,97 [0,85; 4,55] 0,1048 |
| Dyspepsie | 11 (6) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 0,66 [0,30; 1,47] 0,3069 |
| Übelkeit | 96 (54) | 1,2 [1,1; NE] | 116 (69) | 0,8 [0,5; 1,5] | 0,55 [0,42; 0,72] <0,0001 |
| Stomatitis | 6 (3) | NE [NE; NE] | 29 (17) | NE [NE; NE] | 0,13 [0,05; 0,32] <0,0001 |
| Erbrechen | 50 (28) | NE [NE; NE] | 55 (33) | 5,0 [4,2; NE] | 0,78 [0,53; 1,15] 0,2140 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 165 (93) | 0,9 [0,8; 0,9] | 125 (74) | 0,6 [0,3; 0,9] | 1,32 [1,04; 1,68] 0,0213 |
| Asthenie | 18 (10) | NE [NE; NE] | 16 (10) | NE [NE; NE] | 0,95 [0,48; 1,87] 0,8851 |
| Schüttelfrost | 48 (27) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 3,42 [1,88; 6,20] <0,0001 |
| Fatigue | 89 (50) | 2,3 [1,2; NE] | 87 (52) | 2,9 [1,3; NE] | 0,82 [0,61; 1,10] 0,1765 |
| Unwohlsein | 18 (10) | NE [NE; NE] | 9 (5) | NE [NE; NE] | 1,81 [0,81; 4,04] 0,1385 |
| Schleimhautent- zündung | 1 (1) | NE [NE; NE] | 16 (10) | 7,0 [4,9; NE] | 0,04 [0,01; 0,32] <0,0001 |
| Ödem peripher | 29 (16) | NE [NE; NE] | 28 (17) | 7,5 [NE; NE] | 0,92 [0,54; 1,56] 0,7550 |
| Fieber | 161 (90) | 1,0 [0,9; 1,0] | 43 (26) | 6,9 [NE; NE] | 8,87 [6,21; 12,68] <0,0001 |

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | 19 (11) | NE [NE; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 5,83 [1,72; 19,72] 0,0013 |
| Hypertrans- aminasämie | 12 (7) | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 11,24 [1,46; 86,50] 0,0034 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 24 (13) | 5,1 [5,0; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 5,94 [1,77; 19,94] 0,0010 |
| Hypogammaglobu- linämie | 22 (12) | 5,1 [5,0; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 15,67 [2,10; 117,17] 0,0003 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 98 (55) | 4,3 [2,7; 10,9] | 55 (33) | 9,0 [4,6; NE] | 1,44 [1,03; 2,02] 0,0315 |
| Orale Candidose | 16 (9) | NE [NE; NE] | 5 (3) | 7,1 [NE; NE] | 3,73 [1,24; 11,17] 0,0116 |
| Pneumonie | 16 (9) | 23,4 [5,7; 41,2] | 8 (5) | 8,0 [8,0; NE] | 0,78 [0,30; 2,04] 0,6173 |
| Rhinovirus- infektion | 11 (6) | 21,9 [NE; NE] | 2 (1) | NE [NE; NE] | 4,23 [0,92; 19,36] 0,0434 |
| Infektion der oberen Atemwege | 13 (7) | 14,7 [14,7; NE] | 5 (3) | NE [NE; NE] | 1,65 [0,57; 4,78] 0,3509 |
| Infektion des Urinaltrakts | 11 (6) | 19,8 [19,8; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 2,47 [0,66; 9,17] 0,1633 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 23 (13) | 25,6 [NE; NE] | 33 (20) | NE [NE; NE] | 0,53 [0,31; 0,92] 0,0214 |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1 (1) | NE [NE; NE] | 13 (8) | NE [NE; NE] | 0,06 [0,01; 0,49] 0,0004 |

| SOC | PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|----------------|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Untersuchungen | | 117 (66) | 1,2 [1,0; 1,3] | 96 (57) | 2,4 [0,7; 2,8] | 1,05 [0,80; 1,38] 0,7126 |
| | Alaninamino- transferase erhöht | 37 (21) | NE [NE; NE] | 16 (10) | NE [NE; NE] | 2,16 [1,20; 3,88] 0,0084 |
| | Aspartatamino- transferase erhöht | 29 (16) | NE [NE; NE] | 15 (9) | NE [NE; NE] | 1,74 [0,93; 3,25] 0,0788 |
| | Alkalische Phosphatase im Blut erhöht | 13 (7) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 0,81 [0,38; 1,72] 0,5778 |
| | Kreatinin im Blut erhöht | 12 (7) | NE [NE; NE] | 15 (9) | 6,7 [NE; NE] | 0,75 [0,35; 1,63] 0,4711 |
| | C-reaktives Protein erhöht | 23 (13) | NE [NE; NE] | 4 (2) | NE [NE; NE] | 5,59 [1,93; 16,15] 0,0003 |
| | Lymphozytenzahl erniedrigt | 31 (17) | NE [NE; NE] | 21 (13) | NE [NE; NE] | 1,41 [0,81; 2,45] 0,2216 |
| | Neutrophilenzahl erniedrigt | 56 (31) | NE [NE; NE] | 47 (28) | NE [NE; NE] | 1,03 [0,70; 1,52] 0,8725 |
| | Thrombozytenzahl vermindert | 32 (18) | NE [NE; NE] | 64 (38) | NE [3,3; NE] | 0,38 [0,25; 0,59] <0,0001 |
| | Ferritin im Serum erhöht | 16 (9) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| | Gewicht erniedrigt | 11 (6) | NE [NE; NE] | 7 (4) | NE [NE; NE] | 1,36 [0,52; 3,51] 0,5294 |
| | Gewicht erhöht | 5 (3) | NE [NE; NE] | 12 (7) | NE [NE; NE] | 0,36 [0,13; 1,02] 0,0443 |
| | Leukozytenzahl erniedrigt | 47 (26) | NE [NE; NE] | 37 (22) | NE [NE; NE] | 1,13 [0,73; 1,73] 0,5869 |

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

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 131 (74) | 1,0 [0,9; 1,1] | 93 (55) | 2,6 [1,7; 3,1] | 1,44 [1,10; 1,88] 0,0068 |
| Appetit vermindert | 53 (30) | NE [NE; NE] | 42 (25) | 7,2 [NE; NE] | 1,17 [0,78; 1,76] 0,4519 |
| Hyperglykämie | 33 (19) | NE [NE; NE] | 17 (10) | NE [NE; NE] | 1,80 [1,00; 3,23] 0,0465 |
| Hypalbuminämie | 23 (13) | NE [NE; NE] | 12 (7) | NE [NE; NE] | 1,73 [0,86; 3,48] 0,1209 |
| Hypokalzämie | 31 (17) | NE [NE; NE] | 17 (10) | NE [NE; NE] | 1,65 [0,91; 3,00] 0,0934 |
| Hypokaliämie | 51 (29) | NE [NE; NE] | 49 (29) | 5,0 [5,0; NE] | 0,94 [0,63; 1,40] 0,7510 |
| Hypomagnesiämie | 23 (13) | 5,0 [NE; NE] | 34 (20) | NE [NE; NE] | 0,52 [0,30; 0,89] 0,0158 |
| Hyponatriämie | 25 (14) | NE [NE; NE] | 8 (5) | NE [NE; NE] | 2,89 [1,30; 6,41] 0,0062 |
| Hypophosphatämie | 47 (26) | NE [NE; NE] | 29 (17) | NE [NE; NE] | 1,54 [0,97; 2,45] 0,0655 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 92 (52) | 2,3 [1,3; NE] | 74 (44) | 4,5 [2,8; NE] | 1,11 [0,82; 1,51] 0,4969 |
| Arthralgie | 21 (12) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 1,27 [0,65; 2,51] 0,4845 |
| Rückenschmerzen | 23 (13) | NE [NE; NE] | 25 (15) | NE [NE; NE] | 0,79 [0,45; 1,40] 0,4213 |
| Knochenschmerzen | 7 (4) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 0,42 [0,17; 1,04] 0,0519 |
| Muskuläre Schwäche | 19 (11) | 5,1 [NE; NE] | 10 (6) | NE [NE; NE] | 1,56 [0,72; 3,38] 0,2583 |
| Myalgie | 16 (9) | NE [NE; NE] | 7 (4) | NE [NE; NE] | 2,05 [0,84; 5,00] 0,1054 |
| Schmerz in einer Extremität | 17 (10) | NE [NE; NE] | 10 (6) | 7,5 [NE; NE] | 1,67 [0,74; 3,74] 0,2107 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 22 (12) | 18,9 [11,2; 42,3] | 10 (6) | 10,6 [10,6; NE] | 1,10 [0,51; 2,42] 0,8027 |

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

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 137 (77) | 1,1 [1,0; 1,1] | 87 (52) | 3,0 [2,3; NE] | 1,64 [1,25; 2,15] 0,0003 |
| Aphasie | 36 (20) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Schwindelgefühl | 40 (22) | NE [NE; NE] | 21 (13) | NE [NE; NE] | 1,70 [1,00; 2,89] 0,0450 |
| Dysgeusie | 5 (3) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 0,29 [0,11; 0,82] 0,0127 |
| Enzephalopathie | 31 (17) | NE [NE; NE] | 2 (1) | NE [NE; NE] | 15,39 [3,68; 64,28] <0,0001 |
| Kopfschmerzen | 83 (47) | NE [1,2; NE] | 43 (26) | 7,0 [NE; NE] | 2,02 [1,39; 2,93] 0,0001 |
| Parästhesie | 12 (7) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 0,75 [0,35; 1,63] 0,4731 |
| Periphere sensorische Neuropathie | 1 (1) | NE [NE; NE] | 10 (6) | NE [NE; NE] | 0,08 [0,01; 0,61] 0,0018 |
| Somnolenz | 19 (11) | NE [NE; NE] | 2 (1) | NE [NE; NE] | 9,05 [2,11; 38,84] 0,0003 |
| Tremor | 44 (25) | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 45,93 [6,33; 333,18] <0,0001 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 83 (47) | 27,6 [1,5; NE] | 40 (24) | NE [NE; NE] | 2,08 [1,43; 3,04] <0,0001 |
| Agitiertheit | 11 (6) | NE [NE; NE] | 2 (1) | NE [NE; NE] | 4,92 [1,09; 22,25] 0,0215 |
| Angst | 14 (8) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 0,81 [0,39; 1,71] 0,5796 |
| Verwirrtheits- zustand | 41 (23) | 27,6 [NE; NE] | 4 (2) | NE [NE; NE] | 9,97 [3,57; 27,88] <0,0001 |
| Schlaflosigkeit | 34 (19) | NE [NE; NE] | 26 (15) | NE [NE; NE] | 1,14 [0,68; 1,90] 0,6230 |
| Gemütszustand verändert | 11 (6) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 41 (23) | NE [NE; NE] | 41 (24) | NE [NE; NE] | 0,84 [0,54; 1,29] 0,4242 |
| Akute Nierenschädigung | 16 (9) | NE [NE; NE] | 21 (13) | NE [NE; NE] | 0,64 [0,33; 1,23] 0,1741 |
| Harninkontinenz | 13 (7) | NE [NE; NE] | 5 (3) | NE [NE; NE] | 2,25 [0,80; 6,33] 0,1147 |

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

| SOC | PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | 105 (59) | 1,2 [1,1; 3,5] | 72 (43) | 4,6 [3,1; NE] | 1,39 [1,03; 1,88] 0,0295 |
| | Husten | 47 (26) | NE [NE; NE] | 18 (11) | NE [NE; NE] | 2,46 [1,43; 4,24] 0,0008 |
| | Dyspnoe | 25 (14) | NE [NE; NE] | 20 (12) | NE [NE; NE] | 1,06 [0,59; 1,92] 0,8466 |
| | Schluckauf | 9 (5) | NE [NE; NE] | 21 (13) | NE [NE; NE] | 0,36 [0,16; 0,78] 0,0070 |
| | Hypoxie | 38 (21) | NE [NE; NE] | 13 (8) | NE [NE; NE] | 2,80 [1,49; 5,26] 0,0008 |
| | Schmerzen im Oropharynx | 14 (8) | NE [NE; NE] | 14 (8) | NE [NE; NE] | 0,76 [0,36; 1,59] 0,4611 |
| | Pleuraerguss | 12 (7) | NE [NE; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 3,47 [0,98; 12,35] 0,0404 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | 60 (34) | NE [NE; NE] | 47 (28) | NE [NE; NE] | 1,10 [0,75; 1,61] 0,6197 |
| | Alopezie | 5 (3) | NE [NE; NE] | 10 (6) | NE [NE; NE] | 0,38 [0,13; 1,13] 0,0708 |
| | Erythem | 12 (7) | NE [NE; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 3,59 [1,01; 12,74] 0,0345 |
| Gefäßerkrankungen | | 100 (56) | 1,4 [1,2; NE] | 56 (33) | NE [3,7; NE] | 1,88 [1,35; 2,61] 0,0001 |
| | Hypertonie | 16 (9) | NE [NE; NE] | 15 (9) | NE [NE; NE] | 0,93 [0,46; 1,89] 0,8479 |
| | Hypotonie | 80 (45) | NE [1,4; NE] | 25 (15) | NE [NE; NE] | 3,56 [2,27; 5,59] <0,0001 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | | |

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufiger UE nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel auf: Neutropenie (PT), Herzerkrankungen (SOC), Sinustachykardie (PT), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), Schüttelfrost (PT), Fieber (PT), Leber- und Gallenerkrankungen (SOC), Hypertransaminasämie (PT), Erkrankungen des Immunsystems (SOC), Hypogammaglobulinämie (PT), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC), Orale

Candidose (PT), Rhinovirus-Infektion (PT), Alaninaminotransferase erhöht (PT), C-reaktives Protein erhöht (PT), Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC), Hyperglykämie (PT), Hyponatriämie (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Schwindelgefühl (PT), Enzephalopathie (PT), Kopfschmerzen (PT), Somnolenz (PT), Tremor (PT), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Agitiertheit (PT), Verwirrheitszustand (PT), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC), Husten (PT), Hypoxie (PT), Pleuraerguss (PT), Erythem (PT), Gefäßerkrankungen (SOC) und Hypotonie (PT).

Für folgende SOC und PT traten mindestens 10 Ereignisse im Axi-Cel-Arm und keine Ereignisse im Vergleichsarm auf (Berechnung des HR nicht möglich): Ferritin im Serum erhöht (PT), Aphasie (PT) und Gemütszustand verändert (PT).

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

Für folgende SOC und PT traten mindestens 10 Ereignisse im Vergleichsarm und keine Ereignisse im Axi-Cel-Arm auf (Berechnung des HR nicht möglich): Tinnitus (PT).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für häufige unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis, mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 111 (62) | 1,2 [1,1; 1,2] | 106 (63) | 2,4 [1,6; 2,7] | 0,94 [0,72; 1,23] 0,6743 |
| Anämie | 58 (33) | NE [NE; NE] | 65 (39) | 7,2 [3,4; NE] | 0,80 [0,56; 1,15] 0,2280 |
| Febrile Neutropenie | 7 (4) | 28,3 [12,1; NE] | 46 (27) | 7,2 [4,5; NE] | 0,05 [0,02; 0,13] <0,0001 |
| Neutropenie | 74 (42) | NE [3,1; NE] | 28 (17) | NE [NE; NE] | 2,71 [1,75; 4,19] <0,0001 |
| Thrombozytopenie | 14 (8) | NE [NE; NE] | 37 (22) | NE [NE; NE] | 0,29 [0,16; 0,55] <0,0001 |

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Herzerkrankungen | 11 (6) | NE [NE; NE] | 5 (3) | NE [NE; NE] | 1,77 [0,61; 5,13] 0,2842 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 21 (12) | 12,0 [NE; NE] | 30 (18) | 5,0 [5,0; NE] | 0,53 [0,30; 0,94] 0,0261 |
| Übelkeit | 5 (3) | NE [NE; NE] | 9 (5) | 7,0 [5,0; NE] | 0,61 [0,19; 1,94] 0,3991 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 30 (17) | 6,0 [NE; NE] | 13 (8) | 7,1 [4,9; NE] | 2,20 [1,12; 4,31] 0,0183 |
| Fatigue | 12 (7) | NE [NE; NE] | 4 (2) | NE [NE; NE] | 2,63 [0,85; 8,17] 0,0829 |
| Fieber | 15 (8) | 6,0 [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 13,18 [1,73; 100,25] 0,0012 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 37 (21) | 10,9 [5,7; 27,1] | 20 (12) | 19,9 [NE; NE] | 1,08 [0,61; 1,93] 0,7904 |
| Pneumonie | 11 (6) | 23,4 [5,7; NE] | 4 (2) | 8,0 [NE; NE] | 0,89 [0,24; 3,30] 0,8629 |
| Untersuchungen | 82 (46) | NE [1,3; NE] | 77 (46) | 3,1 [2,7; NE] | 0,90 [0,66; 1,23] 0,5236 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 30 (17) | NE [NE; NE] | 18 (11) | NE [NE; NE] | 1,60 [0,89; 2,86] 0,1137 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 53 (30) | NE [NE; NE] | 47 (28) | NE [NE; NE] | 0,96 [0,65; 1,42] 0,8341 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 13 (7) | NE [NE; NE] | 60 (36) | NE [3,4; NE] | 0,14 [0,08; 0,26] <0,0001 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 44 (25) | NE [NE; NE] | 31 (18) | NE [NE; NE] | 1,28 [0,81; 2,03] 0,2950 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 60 (34) | NE [NE; NE] | 40 (24) | 7,0 [NE; NE] | 1,41 [0,94; 2,12] 0,0914 |
| Hyperglykämie | 10 (6) | NE [NE; NE] | 5 (3) | NE [NE; NE] | 1,84 [0,63; 5,39] 0,2579 |
| Hypokaliämie | 14 (8) | NE [NE; NE] | 11 (7) | NE [NE; NE] | 1,07 [0,48; 2,37] 0,8638 |
| Hyponatriämie | 12 (7) | NE [NE; NE] | 4 (2) | NE [NE; NE] | 2,58 [0,83; 8,01] 0,0895 |
| Hypophosphatämie | 34 (19) | NE [NE; NE] | 21 (13) | NE [NE; NE] | 1,47 [0,85; 2,54] 0,1610 |

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

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 9 (5) | NE [NE; NE] | 7 (4) | NE [NE; NE] | 1,13 [0,42; 3,03] 0,8142 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 17 (10) | 18,9 [11,2; 33,4] | 9 (5) | 10,6 [10,6; NE] | 1,02 [0,44; 2,36] 0,9588 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 41 (23) | NE [NE; NE] | 15 (9) | 32,2 [NE; NE] | 2,70 [1,47; 4,97] 0,0008 |
| Aphasie | 12 (7) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Enzephalopathie | 22 (12) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Synkope | 5 (3) | NE [NE; NE] | 9 (5) | NE [NE; NE] | 0,44 [0,15; 1,32] 0,1333 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 18 (10) | 27,6 [NE; NE] | 2 (1) | NE [NE; NE] | 7,87 [1,82; 34,10] 0,0011 |
| Verwirrtheits- zustand | 10 (6) | 27,6 [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 29 (16) | 44,0 [NE; NE] | 15 (9) | NE [NE; NE] | 1,70 [0,91; 3,19] 0,0938 |
| Hypoxie | 17 (10) | NE [NE; NE] | 7 (4) | NE [NE; NE] | 2,20 [0,91; 5,30] 0,0725 |
| Gefäßerkrankungen | 30 (17) | 35,7 [35,7; NE] | 11 (7) | NE [NE; NE] | 2,35 [1,17; 4,73] 0,0132 |
| Hypotonie | 21 (12) | NE [NE; NE] | 5 (3) | NE [NE; NE] | 3,88 [1,46; 10,31] 0,0033 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | |

Für folgende SOC und PT trat hinsichtlich häufiger UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Axi-Cel auf: Neutropenie (PT), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC), Fieber (PT), Erkrankungen des Nervensystems (SOC), Psychiatrische Erkrankungen (SOC), Gefäßerkrankungen (SOC) und Hypotonie (PT).

Folgende UE nach SOC und PT traten bei mindestens 5% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichsarm auf (HR nicht berechenbar): Aphasie (PT), Enzephalopathie (PT) und Verwirrheitszustand (PT).

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Zeit bis zum ersten Ereignis, mindestens 5% der Patienten mit Ereignis in mindestens einem Behandlungsarm) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 12 (7) | 21,1 [6,0; NE] | 26 (15) | NE [NE; NE] | 0,19 [0,08; 0,44] <0,0001 |
| Febrile Neutropenie | 6 (3) | 28,3 [12,1; NE] | 22 (13) | NE [NE; NE] | 0,09 [0,03; 0,32] <0,0001 |
| Herzerkrankungen | 13 (7) | NE [NE; NE] | 6 (4) | NE [NE; NE] | 1,82 [0,69; 4,80] 0,2206 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 13 (7) | 12,0 [NE; NE] | 13 (8) | NE [NE; NE] | 0,79 [0,36; 1,73] 0,5533 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 36 (20) | 6,0 [NE; NE] | 11 (7) | 8,6 [4,9; NE] | 3,39 [1,68; 6,85] 0,0003 |
| Fieber | 34 (19) | 6,0 [NE; NE] | 8 (5) | 8,6 [NE; NE] | 4,67 [2,07; 10,53] <0,0001 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 37 (21) | 19,8 [9,9; 29,1] | 18 (11) | 9,0 [6,5; NE] | 0,79 [0,42; 1,47] 0,4546 |
| Pneumonie | 11 (6) | 23,4 [5,7; 41,2] | 4 (2) | 8,0 [8,0; NE] | 0,61 [0,16; 2,37] 0,4735 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 5 (3) | NE [NE; NE] | 9 (5) | NE [NE; NE] | 0,44 [0,15; 1,33] 0,1345 |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierete Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | 19 (11) | 18,9 [11,2; 42,3] | 8 (5) | 10,6 [10,6; NE] | 1,08 [0,45; 2,58] 0,8579 |

| SOC PT | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|---------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Erkrankungen des Nervensystems | 33 (19) | 18,0 [NE; NE] | 8 (5) | 17,9 [17,9; NE] | 4,61 [2,04; 10,44] <0,0001 |
| Aphasie | 9 (5) | NE [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Enzephalopathie | 17 (10) | NE [NE; NE] | 1 (1) | NE [NE; NE] | 16,31 [2,17; 122,49] 0,0002 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 10 (6) | 27,6 [NE; NE] | 0 | NE [NE; NE] | NE |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 14 (8) | 44,0 [NE; NE] | 7 (4) | NE [NE; NE] | 1,64 [0,65; 4,13] 0,2884 |
| Gefäßerkrankungen | 21 (12) | 35,7 [35,7; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 5,93 [1,75; 20,06] 0,0011 |
| Hypotonie | 17 (10) | NE [NE; NE] | 3 (2) | NE [NE; NE] | 5,27 [1,54; 18,01] 0,0030 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 Ein HR <1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | |

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

Folgende SUE nach SOC und PT traten bei mindestens 5% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichsarm auf (HR nicht berechenbar): Aphasie (PT) und Psychiatrische Erkrankungen (SOC).

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

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

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

Die Studie ZUMA-7 ist auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1. Da nur eine RCT, ZUMA-7, vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

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

Tabelle 4-64 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen (Studie ZUMA-7)

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|------------------------------------|-------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | | | | | | | |
| OS | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| Morbidität | | | | | | | | | | | | | | | |
| EFS ^a | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • | • |
| PFS | • | • | n. d. | • | • | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | • | n. d. | • | n. d. | • | n. d. |
| ORR | • | • | n. d. | • | • | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | • | n. d. | • | n. d. | • | n. d. |
| CR | • | • | n. d. | • | • | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | • | n. d. | • | n. d. | • | n. d. |
| DOR | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Symptomatik | | | | | | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-5L VAS – TUDI (15 Punkte) | ○ | ○ | n. d. | ○ | ○ | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | ○ | n. d. | ○ | n. d. | ○ | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Symptomskalen – TUDI | ○ | ○ | n. d. | ○ | ○ | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | ○ | n. d. | ○ | n. d. | ○ | n. d. |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|-------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 Funktions-skalen und globaler Gesundheits-status – TUDI | ○ | ○ | n. d. | ○ | ○ | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | ○ | n. d. | ○ | n. d. | ○ | n. d. |
| Sicherheit | | | | | | | | | | | | | | | |
| UE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| UE Grad ≥3 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SUE | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| UE von speziellem Interesse | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| UE von speziellem Interesse Grad ≥3 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|-------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Schwerwiegende UE von speziellem Interesse | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| UE nach SOC und PT ^b | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| Schwere UE (Grad ≥3) nach SOC und PT ^b | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| SUE nach SOC und PT ^b | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.

a: Die genannten Subgruppenanalysen waren für den primären Endpunkt EFS der Studie ZUMA-7 präspezifiziert. In diesem Nutzendossier werden jedoch Subgruppenanalysen für eine post-hoc definierte modifizierte Version des EFS (post-hoc mEFS 1) dargestellt. Subgruppenanalysen für die präspezifizierte Version des EFS (ohne Interaktions-p-Wert) finden sich im Studienbericht.

b: Subgruppenanalysen für UE nach SOC und PT werden nur gerechnet, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt in der Analyse auf der gesamten Population vorliegt.

CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; mEFS: Modifiziertes EFS; ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-65 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-65: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7)

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfärzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfärzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAPI (IXRS) | sAAPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfärzt) |
|---------------------------------|---------------|------------|------------|--------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|--------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Mortalität | | | | | | | | | | | | | | | |
| OS | 0,7782 | 0,9327 | 0,4276 | 0,6462 | 0,0787 | 0,8829 | 0,9811 | 0,4648 | 0,1680 | 0,4523 | 0,3760 | 0,3165 | 0,1063 | 0,8372 | 0,9900 |
| Morbidität | | | | | | | | | | | | | | | |
| EFS: post-hoc mEFS 1 | 0,4626 | 0,9469 | 0,6383 | 0,4953 | 0,0186 | 0,2375 | 0,8536 | 0,1050 | 0,1795 | 0,7685 | 0,8783 | 0,8088 | 0,3509 | 0,2498 | 0,0445 |
| PFS | 0,2892 | 0,9246 | n. d. | 0,9480 | 0,0266 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,8974 | n. d. | 0,4151 | n. d. | 0,1737 | n. d. |
| ORR | 0,1629 | 0,4567 | n. d. | 0,7758 | 0,2864 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9759 | n. d. | 0,5600 | n. d. | 0,8442 | n. d. |
| CR | 0,0354 | 0,9215 | n. d. | 0,4219 | 0,0208 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,7571 | n. d. | 0,9306 | n. d. | 0,3186 | n. d. |
| Symptomatik | | | | | | | | | | | | | | | |
| EQ-5D-5L VAS – TUDI (15 Punkte) | 0,6079 | 0,6313 | n. d. | 0,4971 | 0,7255 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,5840 | n. d. | 0,3381 | n. d. | 0,6478 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Fatigue – TUDI | 0,7864 | 0,4255 | n. d. | 0,7101 | 0,8121 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,2488 | n. d. | 0,3861 | n. d. | 0,2328 | n. d. |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|--------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EORTC QLQ-C30 Schmerzen – TUDI | 0,6134 | 0,0558 | n. d. | 0,5024 | 0,9486 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,8035 | n. d. | 0,1766 | n. d. | 0,4001 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Übelkeit und Erbrechen – TUDI | 0,9955 | 0,9955 | n. d. | 0,5153 | 0,9537 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9650 | n. d. | 0,3553 | n. d. | n. d. | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Dyspnoe – TUDI | n. d. | 0,1728 | n. d. | 0,5645 | 0,3182 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,1640 | n. d. | 0,3948 | n. d. | 0,8703 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – TUDI | 0,4266 | 0,2417 | n. d. | 0,3371 | 0,3272 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,1906 | n. d. | 0,0237 | n. d. | 0,5996 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – TUDI | 0,4667 | 0,1885 | n. d. | 0,6719 | 0,3062 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,0472 | n. d. | 0,1086 | n. d. | 0,1190 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Verstopfung – TUDI | 0,8561 | 0,5532 | n. d. | 0,6842 | 0,2682 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,6132 | n. d. | 0,1307 | n. d. | 0,9035 | n. d. |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|--------|---------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EORTC QLQ-C30 Diarrhö – TUDI | 0,4226 | 0,8586 | n. d. | 0,5830 | 0,6322 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,3848 | n. d. | 0,1557 | n. d. | 0,8316 | n. d. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | | | | | | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – TUDI | n. d. | 0,0113 | n. d. | 0,5615 | 0,7104 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,7738 | n. d. | 0,1430 | n. d. | 0,4193 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion – TUDI | n. d. | 0,2049 | n. d. | 0,8854 | 0,9952 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,7183 | n. d. | 0,5556 | n. d. | 0,6171 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 kognitive Funktion – TUDI | 0,8622 | 0,1529 | n. d. | 0,4927 | 0,9183 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,4743 | n. d. | 0,5026 | n. d. | 0,9336 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion – TUDI | 0,8426 | 0,6067 | n. d. | 0,5523 | 0,9340 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9600 | n. d. | 0,1725 | n. d. | 0,9273 | n. d. |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIP1 (IXRS) | sAAIP1 (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|--------|---------------|------------|---------------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| EORTC QLQ-C30 soziale Funktion – TUDI | 0,3020 | 0,9954 | n. d. | 0,6178 | 0,2658 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,8474 | n. d. | 0,1231 | n. d. | 0,8134 | n. d. |
| EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – TUDI | 0,1928 | 0,0274 | n. d. | 0,9689 | 0,2406 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,3391 | n. d. | 0,8388 | n. d. | 0,0797 | n. d. |
| Sicherheit | | | | | | | | | | | | | | | |
| UE | 0,4687 | 0,4082 | 0,8593 | 0,0451 | 0,5824 | 0,4338 | 0,6561 | 0,2762 | 0,2359 | 0,2025 | 0,0771 | 0,1156 | 0,1201 | 0,5099 | 0,8106 |
| UE Grad ≥ 3 | 0,8301 | 0,5527 | 0,9489 | 0,1025 | 0,7276 | 0,0037 | 0,1619 | 0,4045 | 0,0411 | 0,5169 | 0,5032 | 0,0961 | 0,6603 | 0,0076 | 0,3523 |
| SUE | 0,8260 | 0,5842 | 0,3587 | 0,4029 | 0,3479 | 0,0851 | 0,9979 | 0,5389 | 0,5749 | 0,0214 | 0,0238 | 0,2568 | 0,8116 | 0,0693 | 0,6353 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAPI (IXRS) | sAAPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|--------|------------|------------|---------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| UE von speziellem Interesse | | | | | | | | | | | | | | | |
| Neurologische Ereignisse | 0,6513 | 0,3305 | 0,1896 | 0,0359 | 0,0337 | 0,1748 | 0,8870 | 0,7371 | 0,4938 | 0,1682 | 0,0897 | 0,0306 | 0,0132 | 0,1597 | 0,1512 |
| Grad ≥3 | 0,9893 | 0,9893 | 0,9892 | 0,9905 | 0,9881 | n. d. | 0,9932 | 0,9999 | 0,9913 | 0,9894 | 0,9897 | 0,9872 | 0,9867 | 0,9877 | 1,0000 |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse | 0,9889 | 0,9890 | 0,9898 | 0,9887 | 0,9870 | 0,9930 | n. d. | 0,9999 | n. d. | 0,9896 | 0,9900 | 0,9873 | 0,9873 | 0,9888 | 1,0000 |
| CRS | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Grad ≥3 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Schwerwiegendes CRS | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Hypogammaglobulinämie | 0,9930 | 0,9915 | 0,9916 | 0,9917 | 0,9903 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9924 | 0,9915 | 0,9919 | 0,9901 | 0,9902 | 0,9903 | 1,0000 |
| Grad ≥3 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Schwerwiegende Hypogammaglobulinämie | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIP1 (IXRS) | sAAIP1 (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|-------------------------------------|--------|------------|------------|---------------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Zytopenie | 0,4668 | 0,9549 | 0,2457 | 0,0192 | 0,3550 | 0,0583 | 0,2396 | 0,1646 | 0,0791 | 0,2306 | 0,2233 | 0,6725 | 0,9186 | 0,0674 | 0,7332 |
| Grad ≥ 3 | 0,3629 | 0,4486 | 0,6262 | 0,0964 | 0,4012 | 0,0274 | 0,2740 | 0,4267 | 0,0619 | 0,1390 | 0,1681 | 0,2167 | 0,7315 | 0,0343 | 0,6832 |
| Schwerwiegende Zytopenien | 0,2799 | 0,2691 | 0,0738 | 0,7869 | 0,9278 | 0,5302 | 0,7540 | 0,9589 | 0,4179 | 0,4913 | 0,7586 | 0,4420 | 0,3724 | 0,6220 | 0,8495 |
| Infektionen | 0,3372 | 0,8462 | 0,9682 | 0,9948 | 0,2324 | 0,4268 | 0,7232 | 0,8159 | 0,6439 | 0,0396 | 0,0806 | 0,8325 | 0,1839 | 0,2434 | 0,9535 |
| Grad ≥ 3 | 0,4864 | 0,8358 | 0,4429 | 0,6528 | 0,8170 | 0,0585 | 0,1827 | 0,9882 | 0,9522 | 0,1813 | 0,2771 | 0,8273 | 0,1964 | 0,2987 | 0,6126 |
| Schwerwiegende Infektionen | 0,2726 | 0,8044 | 0,6668 | 0,9547 | 0,2057 | 0,1954 | 0,2498 | 0,9999 | 0,5517 | 0,0659 | 0,0809 | 0,3092 | 0,1539 | 0,7396 | 0,6652 |
| Sekundäre Malignität | 0,9961 | 0,9968 | 0,9966 | 0,9999 | 0,9957 | 0,9978 | n. d. | 1,0000 | 0,9987 | 0,3105 | 0,3159 | 0,9965 | 0,9945 | 0,9963 | 1,0000 |
| Grad ≥ 3 | 0,9960 | 0,9967 | 0,9966 | 0,9999 | 0,9958 | 0,9981 | n. d. | 1,0000 | 0,9989 | 0,3326 | 0,3375 | 0,9965 | 0,9965 | 0,9975 | 1,0000 |
| Schwerwiegende sekundäre Malignität | 0,5955 | 0,9928 | 0,9930 | 1,0000 | 0,8820 | 0,4346 | 0,9957 | 1,0000 | 0,5391 | 0,4753 | 0,4130 | 0,8553 | 0,8074 | 0,3295 | 0,8539 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|--------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Tumorlyse-syndrom | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Grad ≥ 3 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Schwer-wiegenes Tumorlyse-syndrom | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Knochenmark insuffizienz | 0,8514 | 0,9677 | 0,9924 | 0,1241 | 0,5396 | 0,9966 | 1,0000 | 0,8094 | 0,9936 | 0,6638 | 0,6388 | 0,9831 | 0,9568 | 0,9940 | 0,8895 |
| Grad ≥ 3 | 0,9965 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 | 1,0000 |
| Schwer-wiegende Knochenmark insuffizienz | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Autoimmun-erkrankungen | 0,5033 | 0,9909 | 0,9908 | 0,7727 | 0,9894 | n. d. | 0,9999 | n. d. | 0,9916 | 0,8193 | 0,9494 | 0,9892 | 0,9893 | n. d. | 0,8572 |
| Grad ≥ 3 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Schwer-wiegende Autoimmun-erkrankungen | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|--------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Graft-versus-Host-Reaktion | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Grad ≥ 3 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Schwerwiegende Graft-versus-Host-Reaktion | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Immunität (Anti-Axi-Cel-Antikörper) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Grad ≥ 3 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Schwerwiegend | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Herzinsuffizienz | 0,3871 | 0,6349 | 0,9929 | 0,9933 | 0,9315 | 0,9951 | 0,9960 | 1,0000 | 0,9930 | 0,9937 | 0,9934 | 0,4592 | 0,4967 | 0,9941 | 0,9574 |
| Grad ≥ 3 | 0,9950 | 0,9950 | 0,9941 | 0,9933 | 0,7900 | 0,9971 | 0,9969 | 1,0000 | 0,9947 | 0,9953 | 0,9954 | 0,7064 | 0,7428 | 0,9971 | 0,9945 |
| Schwerwiegende Herzinsuffizienz | 0,9974 | 1,0000 | 0,9992 | 0,9969 | 1,0000 | n. d. | n. d. | 1,0000 | n. d. | 0,9965 | 0,9967 | 0,9965 | 0,9965 | n. d. | 1,0000 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIP1 (IXRS) | sAAIP1 (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--------------------------------------|--------|---------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Herzrhythmusstörungen | 0,7081 | 0,7586 | 0,8087 | 0,9887 | 0,7592 | 0,3072 | 0,9059 | 0,9003 | 0,0047 | 0,6132 | 0,4093 | 0,0785 | 0,1643 | 0,6600 | 0,2181 |
| Grad ≥3 | 0,5744 | 0,3844 | 0,9926 | 0,6142 | 0,9921 | 0,9951 | 0,9953 | 1,0000 | 0,7531 | 0,8177 | 0,7891 | 0,9917 | 0,2443 | 0,7223 | 0,9991 |
| Schwerwiegende Herzrhythmusstörungen | 0,3141 | 0,9755 | 0,9908 | 0,9918 | 0,5938 | 0,9938 | 0,9946 | 1,0000 | 0,6921 | 0,1358 | 0,1271 | 0,4121 | 0,7742 | 0,7961 | 0,8258 |
| Häufige UE nach SOC und PT | | | | | | | | | | | | | | | |
| Febrile Neutropenie (PT) | 0,7131 | 0,6097 | 0,3475 | 0,1386 | 0,5698 | 0,2826 | 0,4318 | 0,6369 | 0,7650 | 0,7188 | 0,5568 | 0,2449 | 0,4042 | 0,1475 | 0,9343 |
| Neutropenie (PT) | 0,2298 | 0,5409 | 0,8061 | 0,8487 | 0,3829 | 0,5197 | 0,8220 | 0,9998 | 0,9995 | 0,1365 | 0,1176 | 0,4068 | 0,6219 | 0,4769 | 0,8737 |
| Thrombozytopenie (PT) | 0,0585 | 0,0267 | 0,4605 | 0,4837 | 0,4156 | 0,5880 | 0,4583 | 0,4783 | 0,2434 | 0,4518 | 0,4858 | 0,2370 | 0,2136 | 0,7723 | 0,2876 |
| Herzerkrankungen (SOC) | 0,7050 | 0,4755 | 0,7699 | 0,6898 | 0,7190 | 0,2188 | 0,8356 | 0,7869 | 0,0192 | 0,7935 | 0,9593 | 0,0135 | 0,0339 | 0,5228 | 0,2160 |
| Sinustachykardie (PT) | 0,4255 | 0,8995 | 0,8475 | 0,3052 | 0,8334 | 0,2753 | 0,8744 | 0,9549 | 0,0394 | 0,4207 | 0,5690 | 0,8744 | 0,8510 | 0,3418 | 0,1149 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|--------|------------|------------|---------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (SOC) | 0,9619 | 0,5041 | 0,9913 | 0,7574 | 0,9902 | 0,6382 | n. d. | 0,9999 | 0,6216 | 0,7634 | 0,7305 | 0,3978 | 0,3443 | 0,7224 | 0,9798 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) | 0,8787 | 0,4168 | 0,1655 | 0,0433 | 0,3620 | 0,4915 | 0,4951 | 0,0963 | 0,0431 | 0,4002 | 0,1959 | 0,0313 | 0,0798 | 0,7895 | 0,0560 |
| Übelkeit (PT) | 0,7094 | 0,8266 | 0,7594 | 0,6918 | 0,0444 | 0,0965 | 0,7954 | 0,3225 | 0,4500 | 0,7558 | 0,5140 | 0,9823 | 0,4844 | 0,0593 | 0,0203 |
| Stomatitis (PT) | 0,7280 | 0,4815 | 0,2999 | 0,9889 | 0,7057 | 0,9905 | n. d. | 0,8360 | 0,4093 | 0,2483 | 0,2923 | 0,7106 | 0,7591 | 0,9904 | 0,9957 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,7275 | 0,4911 | 0,7915 | 0,2174 | 0,4751 | 0,0676 | 0,7033 | 0,6001 | 0,0266 | 0,0930 | 0,0480 | 0,1067 | 0,1686 | 0,1921 | 0,4429 |
| Schüttelfrost (PT) | 0,2971 | 0,6644 | 0,4812 | 0,1823 | 0,3892 | 0,3963 | 0,8398 | 0,7535 | 0,0016 | 0,3358 | 0,2868 | 0,5025 | 0,2399 | 0,3931 | 0,8969 |
| Schleimhautentzündung (PT) | 0,9937 | 0,9919 | 0,9919 | n. d. | 0,9934 | n. d. | n. d. | 1,0000 | 0,9935 | 0,9927 | 0,9944 | 0,9947 | 0,9945 | 0,9915 | n. d. |
| Fieber (PT) | 0,2788 | 0,9465 | 0,2508 | 0,0120 | 0,7767 | 0,1709 | 0,1375 | 0,3798 | 0,0496 | 0,1174 | 0,0496 | 0,1759 | 0,2927 | 0,1568 | 0,0069 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|--------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Leber- und Gallenerkrankungen (SOC) | 0,9903 | 0,9902 | 0,9994 | 0,9913 | 0,9911 | n. d. | n. d. | 1,0000 | 0,6768 | 0,9896 | 0,9895 | 0,6727 | 0,6107 | 0,9903 | 0,9856 |
| Hypertransaminasämie (PT) | n. d. | 0,9936 | 0,9994 | 0,9993 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Erkrankungen des Immunsystems (SOC) | 0,8415 | 0,9288 | 0,4174 | 0,9898 | 0,7623 | 0,9914 | n. d. | 0,9999 | 0,2816 | 0,9193 | 0,8041 | 0,5078 | 0,4537 | 0,9880 | 0,9507 |
| Hypogammaglobulinämie (PT) | 0,9930 | 0,9915 | 0,9916 | 0,9917 | 0,9903 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9924 | 0,9915 | 0,9919 | 0,9901 | 0,9902 | 0,9903 | 1,0000 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC) | 0,3651 | 0,5976 | 0,8037 | 0,6720 | 0,5326 | 0,4449 | 0,7023 | 0,7905 | 0,5557 | 0,0581 | 0,1101 | 0,8820 | 0,2050 | 0,2657 | 0,9291 |
| Orale Candidose (PT) | 0,6597 | 0,2340 | 0,1077 | 0,9905 | 0,1703 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,5969 | 0,9902 | 0,9905 | 0,6563 | 0,5911 | 0,9925 | 0,9998 |
| Rhinovirus-Infektion (PT) | n. d. | n. d. | 0,9923 | 0,9927 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9949 | n. d. |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|--------|------------|------------|---------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) | 0,3502 | 0,1597 | 0,7261 | 0,0895 | 0,6261 | 0,8438 | 0,2365 | 0,4386 | 0,4741 | 0,9746 | 0,8772 | 0,0300 | 0,1001 | 0,9729 | 0,6656 |
| Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (PT) | 0,9940 | n. d. | 0,9941 | 0,9939 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9942 | n. d. |
| Alaninamino-transferase erhöht (PT) | 0,4931 | 0,4274 | 0,5355 | 0,1665 | 0,8142 | 0,1672 | 0,9918 | 0,9975 | 0,5150 | 0,4902 | 0,3035 | 0,0994 | 0,1459 | 0,1515 | 0,9911 |
| C-reaktives Protein erhöht (PT) | 0,5772 | 0,8880 | 0,9895 | 0,9907 | 0,7752 | 0,9073 | 0,9931 | 0,0834 | 0,5610 | 0,4576 | 0,4260 | 0,4665 | 0,5226 | 0,6024 | 0,7883 |
| Thrombozytenzahl vermindert (PT) | 0,3864 | 0,3044 | 0,2387 | 0,0332 | 0,0410 | 0,1138 | 0,8412 | 0,9384 | 0,3091 | 0,9856 | 0,4974 | 0,6082 | 0,3928 | 0,1050 | 0,8705 |
| Gewicht erhöht (PT) | 0,9497 | 0,4818 | 0,9923 | 0,9917 | 0,9895 | n. d. | n. d. | 1,0000 | n. d. | 0,8798 | 0,8542 | 0,9648 | 0,8949 | 0,6667 | 0,9795 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|--------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | 0,7250 | 0,8235 | 0,3955 | 0,0641 | 0,6770 | 0,4343 | 0,9610 | 0,8817 | 0,6874 | 0,0692 | 0,0044 | 0,8404 | 0,7946 | 0,8001 | 0,1341 |
| Hyperglykämie (PT) | 0,6609 | 0,4912 | 0,5740 | 0,5446 | 0,7385 | 0,2383 | 0,3806 | 0,1160 | 0,8765 | 0,3042 | 0,2685 | 0,6624 | 0,4030 | 0,2611 | 0,7859 |
| Hypomagnesiämie (PT) | 0,8376 | 0,6835 | 0,8880 | 0,7013 | 0,7614 | 0,6878 | 0,1364 | 0,8670 | 0,3204 | 0,3720 | 0,3261 | 0,7510 | 0,9333 | 0,7034 | 0,6548 |
| Hyponatriämie (PT) | 0,1124 | 0,3139 | 0,3204 | 0,8295 | 0,9236 | 0,7705 | 0,9429 | 0,1442 | 0,6773 | 0,0491 | 0,0429 | 0,9001 | 0,6710 | 0,6186 | 0,8735 |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | 0,5182 | 0,3533 | 0,2479 | 0,3230 | 0,4518 | 0,9056 | 0,5414 | 0,3030 | 0,1616 | 0,9236 | 0,7112 | 0,3987 | 0,5597 | 0,6516 | 0,9984 |
| Schwindelgefühl (PT) | 0,8472 | 0,0620 | 0,1204 | 0,2241 | 0,9306 | 0,8549 | 0,9753 | 0,8582 | 0,3407 | 0,3617 | 0,2051 | 0,4331 | 0,9808 | 0,7872 | 0,3006 |
| Dysgeusie (PT) | 0,7027 | 0,1152 | 0,9916 | 0,8621 | 0,9921 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,5811 | 0,6063 | 0,6938 | 0,6283 | 0,9230 | 0,9933 |
| Enzephalopathie (PT) | 0,8764 | 0,9888 | 0,9892 | 0,2535 | 0,9892 | n. d. | 0,9926 | 0,9999 | 0,9910 | 0,9896 | 0,9899 | 0,4136 | 0,4532 | 0,9888 | 0,9078 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|--------|------------|------------|--------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Kopfschmerzen (PT) | 0,3339 | 0,2648 | 0,2407 | 0,2136 | 0,4720 | 0,7597 | 0,9713 | 0,2086 | 0,3010 | 0,4671 | 0,5668 | 0,5045 | 0,9775 | 0,8371 | 0,7169 |
| Periphere sensorische Neuropathie (PT) | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9994 | 0,9994 | n. d. | n. d. | 0,9994 | n. d. |
| Somnolenz (PT) | 0,9905 | 0,8423 | 0,9907 | 0,9920 | 0,6427 | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9911 | 0,9910 | 0,9912 | 0,9688 | 0,8035 | 0,9911 | 1,0000 |
| Tremor (PT) | 0,9880 | 0,9877 | 0,9884 | 0,9907 | 0,9861 | 0,9921 | 0,9894 | 0,9999 | 0,9896 | 0,9879 | 0,9875 | 0,9856 | 0,9858 | 0,9871 | 1,0000 |
| Psychiatrische Erkrankungen (SOC) | 0,8885 | 0,3148 | 0,8360 | 0,5961 | 0,0242 | 0,7226 | 0,3127 | 0,0706 | 0,3071 | 0,2966 | 0,2661 | 0,0138 | 0,0155 | 0,9383 | 0,3497 |
| Agitiertheit (PT) | n. d. | n. d. | 0,9920 | 0,9933 | n. d. | n. d. | n. d. | 1,0000 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. |
| Verwirrtheitszustand (PT) | 0,8941 | 0,1768 | 0,4691 | 0,9887 | 0,9857 | 0,9915 | 0,9894 | 0,1716 | 0,9875 | 0,5215 | 0,4053 | 0,1721 | 0,1993 | 0,9865 | 0,1335 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|--------|------------|---------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC) | 0,8976 | 0,8457 | 0,1379 | 0,7919 | 0,6129 | 0,3659 | 0,9922 | 0,9721 | 0,0369 | 0,5690 | 0,3378 | 0,5804 | 0,7608 | 0,6605 | 0,7061 |
| Husten (PT) | 0,9391 | 0,9837 | 0,6859 | 0,8666 | 0,7186 | 0,4432 | 0,6830 | 0,7583 | 0,6844 | 0,4714 | 0,4266 | 0,0187 | 0,0289 | 0,5663 | 0,6624 |
| Schluckauf (PT) | 0,9318 | 0,9997 | 0,3622 | 0,1250 | 0,2116 | 0,6056 | n. d. | 0,9594 | 0,9875 | 0,7373 | 0,5671 | 0,1490 | 0,1808 | 0,6115 | 0,9907 |
| Hypoxie (PT) | 0,9517 | 0,3550 | 0,0335 | 0,3819 | 0,5691 | 0,9904 | 0,3416 | 0,5330 | 0,5506 | 0,6482 | 0,5969 | 0,5265 | 0,1110 | 0,6151 | 0,5944 |
| Pleuraerguss (PT) | 0,8871 | n. d. | 0,9910 | 0,9926 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,1193 | 0,1133 | 0,1049 | 0,0581 | 0,9907 | n. d. |
| Erythem (PT) | 0,9907 | 0,9913 | 0,3596 | n. d. | 0,9398 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9898 | 0,9900 | 0,2460 | 1,0000 |
| Gefäßerkrankungen (SOC) | 0,3709 | 0,4542 | 0,3191 | 0,6406 | 0,6501 | 0,2794 | 0,7677 | 0,6257 | 0,8467 | 0,1963 | 0,4934 | 0,7274 | 0,9843 | 0,3751 | 0,1220 |
| Hypotonie (PT) | 0,4863 | 0,9687 | 0,5837 | 0,0571 | 0,3993 | 0,5228 | 0,7548 | 0,9621 | 0,3038 | 0,2520 | 0,4931 | 0,3780 | 0,8460 | 0,6439 | 0,3499 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIP1 (IXRS) | sAAIP1 (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|---------------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Häufige schwere UE (Grad ≥3) nach SOC und PT | | | | | | | | | | | | | | | |
| Febrile Neutropenie (PT) | 0,7131 | 0,6097 | 0,3475 | 0,1386 | 0,5698 | 0,2826 | 0,4318 | 0,6369 | 0,7650 | 0,7188 | 0,5568 | 0,2449 | 0,4042 | 0,1475 | 0,9343 |
| Neutropenie (PT) | 0,2286 | 0,7818 | 0,5642 | 0,5430 | 0,5291 | 0,7864 | 0,8449 | 0,9998 | 0,9466 | 0,2072 | 0,1815 | 0,4042 | 0,6154 | 0,7116 | 0,8922 |
| Thrombozytopenie (PT) | 0,0157 | 0,4194 | 0,8164 | 0,2567 | 0,9525 | 0,9777 | 0,5533 | 0,7486 | 0,4729 | 0,7234 | 0,6335 | 0,1298 | 0,3475 | 0,9118 | 0,4611 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) | 0,4971 | 0,2599 | 0,0723 | 0,5619 | 0,6653 | 0,5090 | 0,0578 | 0,4296 | 0,6502 | 0,6305 | 0,7838 | 0,5749 | 0,7078 | 0,5853 | 0,1677 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,4658 | 0,7094 | 0,2183 | 0,1446 | 0,0955 | 0,8146 | 0,2366 | 0,9999 | 0,1648 | 0,3432 | 0,5164 | 0,6345 | 0,7657 | 0,9608 | 0,2955 |
| Fieber (PT) | 0,9925 | 0,9927 | 0,9927 | 0,9920 | 0,9914 | n. d. | n. d. | n. d. | n. d. | 0,9925 | 0,9924 | 0,9916 | 0,9919 | n. d. | 1,0000 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|--------|------------|------------|--------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Thrombozytenzahl vermindert (PT) | 0,2796 | 0,3938 | 0,5918 | 0,2216 | 0,0219 | 0,8993 | 0,5400 | 0,8151 | 0,8386 | 0,5605 | 0,6036 | 0,7312 | 0,5140 | 0,7362 | 0,2419 |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | 0,1133 | 0,6916 | 0,4376 | 0,8654 | 0,0392 | 0,9878 | 0,9908 | 0,2294 | 0,0582 | 0,7022 | 0,9225 | 0,2471 | 0,3263 | 0,9869 | 0,3542 |
| Psychiatrische Erkrankungen (SOC) | 0,9365 | 0,2905 | 0,9911 | 0,4045 | 0,9902 | n. d. | n. d. | 1,0000 | 0,3411 | 0,9912 | 0,9915 | 0,7667 | 0,8166 | 0,9932 | 0,8356 |
| Gefäßkrankungen (SOC) | 0,9399 | 0,3987 | 0,4376 | 0,6816 | 0,7593 | 0,1064 | 0,0253 | 0,9999 | 0,7378 | 0,4765 | 0,6734 | 0,4079 | 0,8847 | 0,0074 | 0,0067 |
| Hypotonie (PT) | 0,4504 | 0,4287 | 0,9882 | 0,5476 | 0,7242 | n. d. | n. d. | 0,9999 | 0,8254 | 0,6373 | 0,8364 | 0,3296 | 0,9566 | 0,0147 | 0,0657 |
| Häufige SUE nach SOC und PT | | | | | | | | | | | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) | 0,9523 | 0,8400 | 0,2263 | 0,9907 | 0,9719 | n. d. | 0,8215 | 0,9999 | 0,5866 | 0,9583 | 0,5906 | 0,7588 | 0,1934 | 0,4434 | 0,9274 |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAIPI (IXRS) | sAAIPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|--|--------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|---------------|------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| Febrile Neutropenie (PT) | 0,6649 | 0,7876 | 0,0680 | 0,5115 | 0,8018 | n. d. | n. d. | 1,0000 | 0,9494 | 0,5896 | 0,3327 | 0,7177 | 0,7528 | 0,8141 | 0,9990 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | 0,3446 | 0,5169 | 0,6934 | 0,2296 | 0,2184 | 0,5921 | 0,7817 | 0,9479 | 0,9594 | 0,2436 | 0,2157 | 0,9485 | 0,9262 | 0,4362 | 0,8920 |
| Fieber (PT) | 0,1139 | 0,4533 | 0,7505 | 0,3570 | 0,1724 | 0,9909 | n. d. | 0,7941 | 0,7504 | 0,1432 | 0,1268 | 0,6672 | 0,5815 | 0,9900 | 0,9856 |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | 0,5701 | 0,0679 | 0,7249 | 0,5257 | 0,4828 | 0,9900 | 0,6364 | 0,4603 | 0,0531 | 0,5769 | 0,6092 | 0,1152 | 0,1371 | 0,9850 | 0,2997 |
| Enzephalopathie (PT) | 0,9915 | n. d. | 0,9920 | 0,9914 | 0,9904 | n. d. | n. d. | 1,0000 | n. d. | 0,9923 | 0,9926 | 0,9917 | 0,9911 | 0,9912 | 1,0000 |
| Gefäßkrankungen (SOC) | 0,7805 | 0,7353 | 0,9904 | 0,9909 | 0,8586 | n. d. | 0,9915 | 0,9999 | 0,3156 | 0,2810 | 0,2628 | 0,4681 | 0,4145 | 0,2847 | 0,7893 |
| Hypotonie (PT) | 0,6753 | 0,5945 | 0,9903 | 0,9910 | 0,8758 | n. d. | n. d. | 1,0000 | 0,3330 | 0,3701 | 0,3484 | 0,6312 | 0,5547 | 0,3370 | 0,7578 |
| n. d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt (da nicht in Tabelle 4-64 spezifiziert oder wegen zu wenigen Patienten oder Ereignissen in den Subgruppen) | | | | | | | | | | | | | | | |

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

| Endpunkt | Alter | Geschlecht | Abstammung | Region | ECOG-PS | Prognostischer Marker (Zentrallabor) | Prognostischer Marker (Prüfarzt) | Molekularer Subtyp (Zentrallabor) | Molekularer Subtyp (Prüfarzt) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) | sAAPI (IXRS) | sAAPI (derived) | Art der Erkrankung (Zentrallabor) | Art der Erkrankung (Prüfarzt) |
|---|-------|------------|------------|--------|---------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|--|---|--------------|-----------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| <p>Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; mEFS: Modifiziertes EFS; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sAAPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement); UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)</p> | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben (OS) – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte die Subgruppenanalyse keinen signifikanten p-Wert des Interaktionstests (vgl. Tabelle 4-65). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen werden im Folgenden zur Übersicht anhand von Forest-Plots dargestellt, eine tabellarische Darstellung inklusive medianer Ereigniszeiten ist in Anhang 4-G3.1 enthalten.

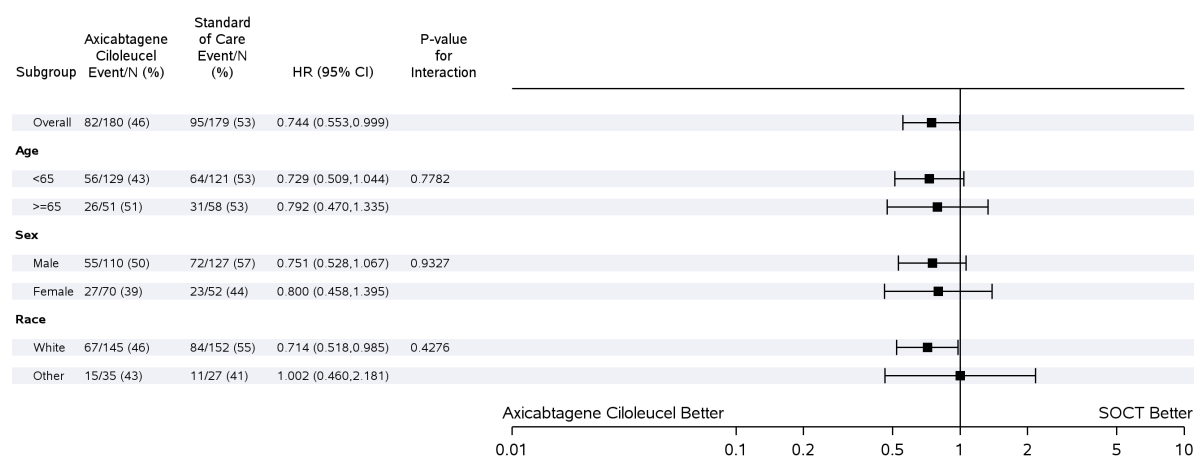


Abbildung 4-33: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 1)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

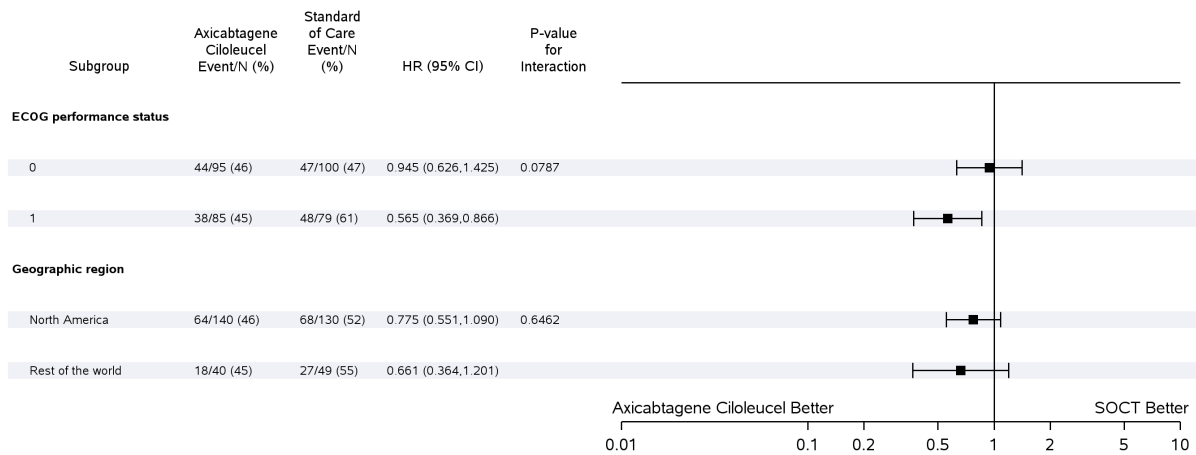


Abbildung 4-34: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 2)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

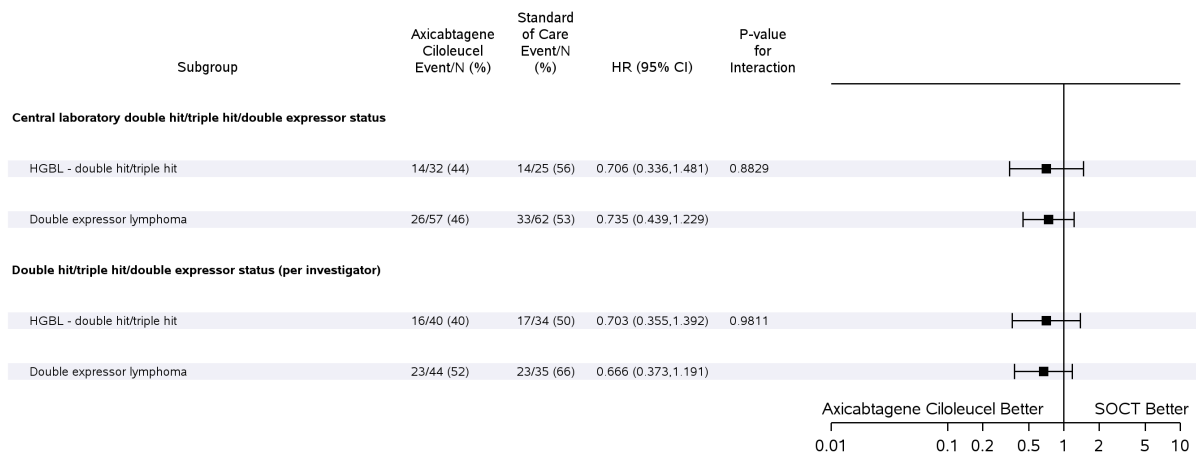


Abbildung 4-35: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 3)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

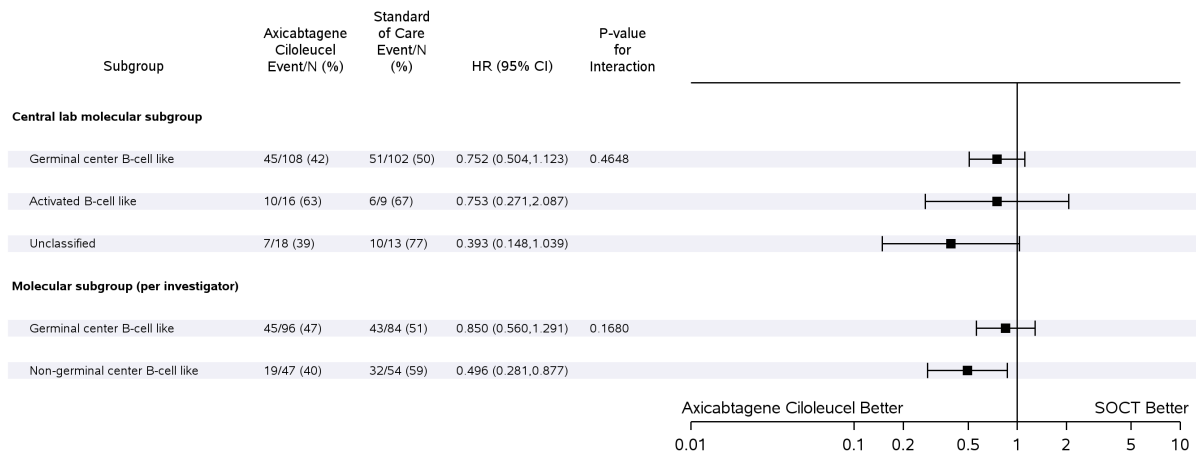


Abbildung 4-36: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 4)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

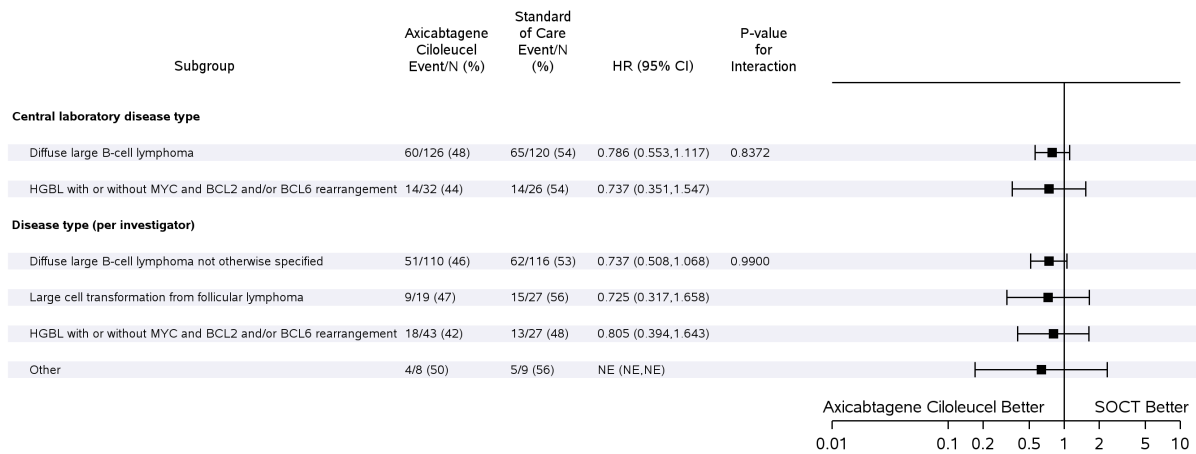


Abbildung 4-37: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 5)

CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

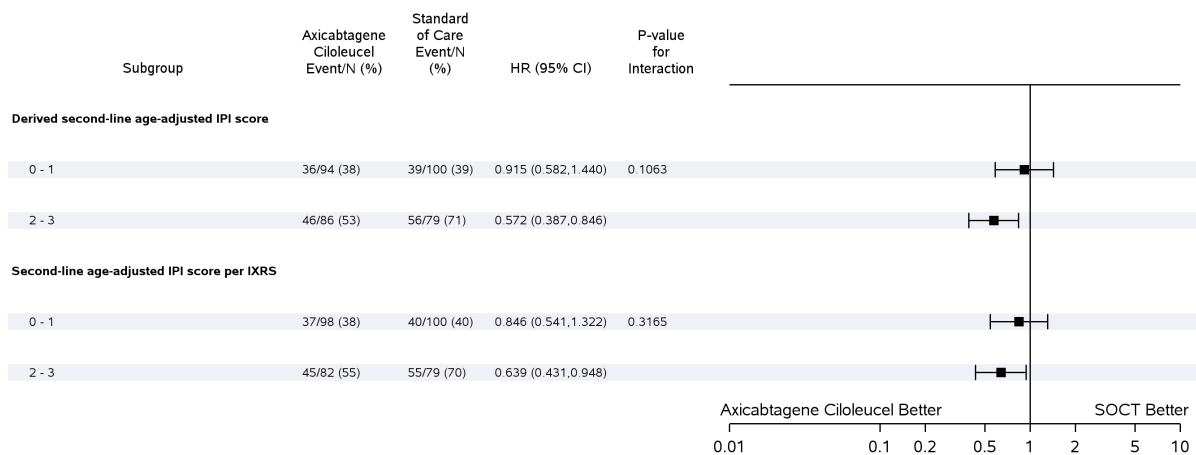


Abbildung 4-38: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 6)

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

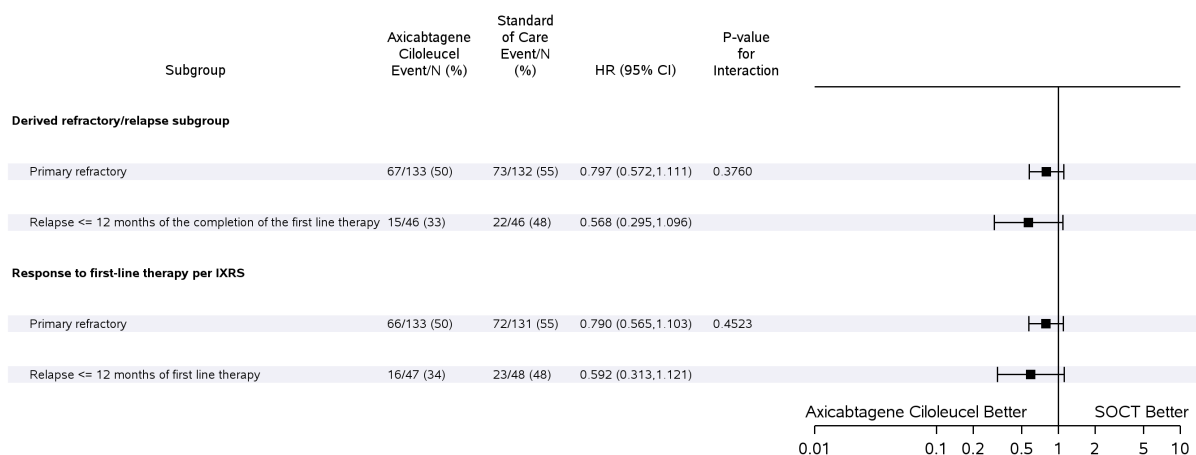


Abbildung 4-39: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 25. Januar 2023; FAS) (Teil 7)

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

4.3.1.3.2 Ereignisfreies Überleben (EFS) - Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt post-hoc mEFS 1 zeigten sich statistisch signifikante Interaktionstests für die Subgruppenmerkmale ECOG-PS, sowie Art der Erkrankung gemäß Prüfarzt. Aufgrund der durchgehend gleichgerichteten, statistisch signifikanten Behandlungseffekte zugunsten von Axi-Cel in den größeren Subgruppen wird von keinen relevanten Effektmodifikationen ausgegangen. Die Gesamtheit aller Subgruppenanalysen, inklusive denen ohne statistisch signifikanten Interaktionstest, ist in Anhang 4-G3.2 dargestellt.

Tabelle 4-66: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für das post-hoc definierte mEFS 1 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, FAS)

| Endpunkt | Axi-Cel N=180 | | SOCT N=179 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| ECOG-PS, Interaktions-p-Wert=0,0186 | | | | | |
| 0 | 59/95 (62) | 5,4 [3,8; 14,9] | 71/100 (71) | 3,2 [2,1; 5,0] | 0,56 [0,40; 0,79] 0,0008 |
| 1 | 49/85 (58) | 11,0 [4,7; 30,2] | 62/79 (78) | 1,7 [1,6; 2,0] | 0,32 [0,21; 0,46] <0,0001 |
| Art der Erkrankung (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0445 | | | | | |
| DLBCL nicht andernweitig klassifiziert | 66/110 (60) | 5,5 [4,6; 15,5] | 86/116 (74) | 1,8 [1,6; 2,8] | 0,40 [0,29; 0,56] <0,0001 |
| Großzellige Transformation vom follikulären Lymphom | 11/19 (58) | 17,8 [3,6; NE] | 24/27 (89) | 2,7 [1,7; 8,2] | 0,39 [0,19; 0,81] 0,0081 |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 23/43 (53) | 21,5 [3,9; NE] | 18/27 (67) | 1,7 [1,5; 4,5] | 0,45 [0,24; 0,84] 0,0094 |
| andere | 8/8 (100) | 3,6 [2,3; 4,6] | 5/9 (56) | 7,0 [0,5; NE] | 3,37 [0,84; 13,46] 0,0711 |
| Datenschnitt: 18. März 2021 Ein HR<1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: Modifiziertes EFS; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy | | | | | |

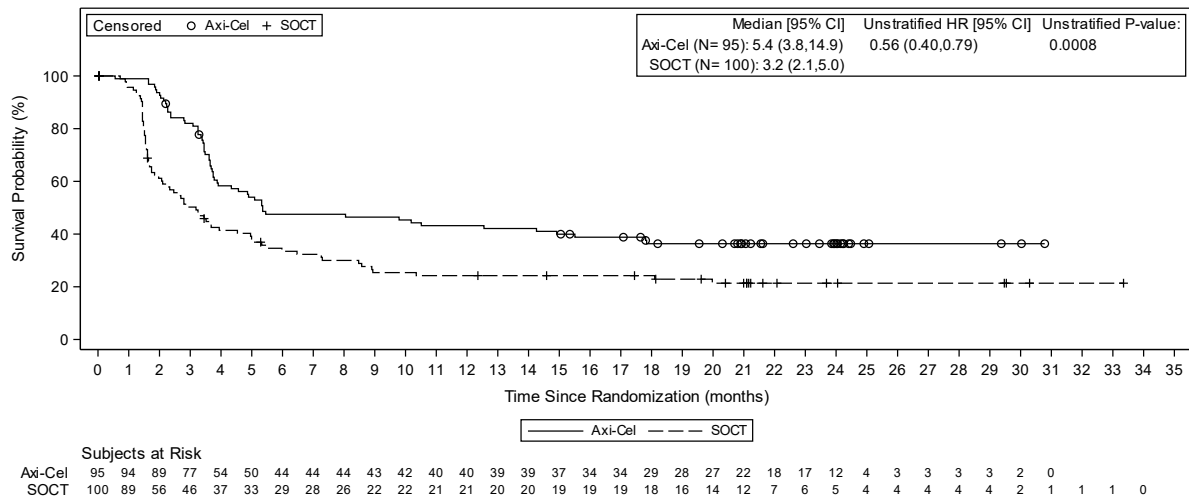


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach ECOG-PS für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS 0)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; mEFS: Modifiziertes EFS; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

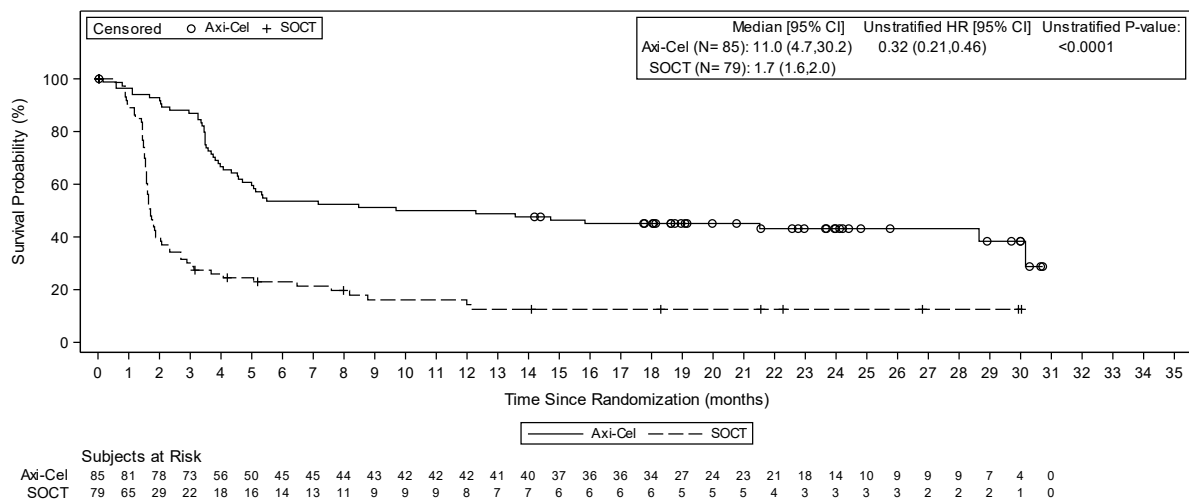


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach ECOG-PS für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS 1)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; mEFS: Modifiziertes EFS; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

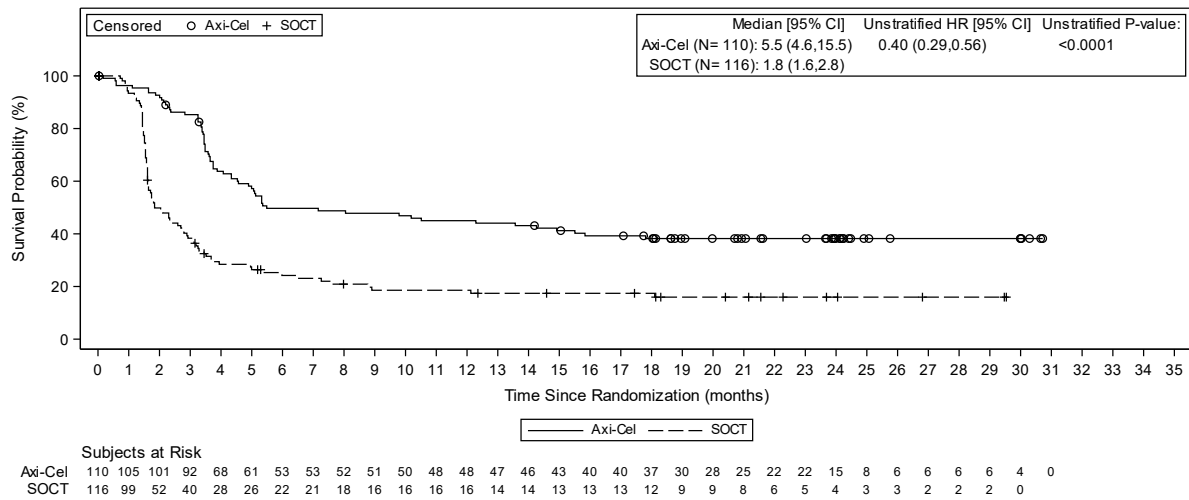


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfart) für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (DLBCL nicht andersweitig klassifiziert)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; mEFS: Modifiziertes EFS; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

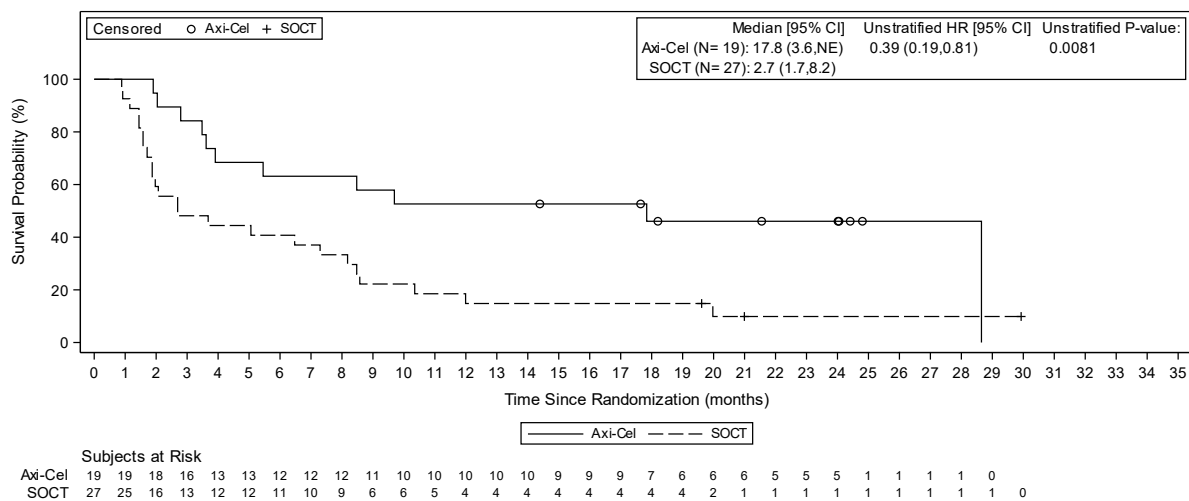


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfart) für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (großzellige Transformation vom folliculären Lymphom)

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

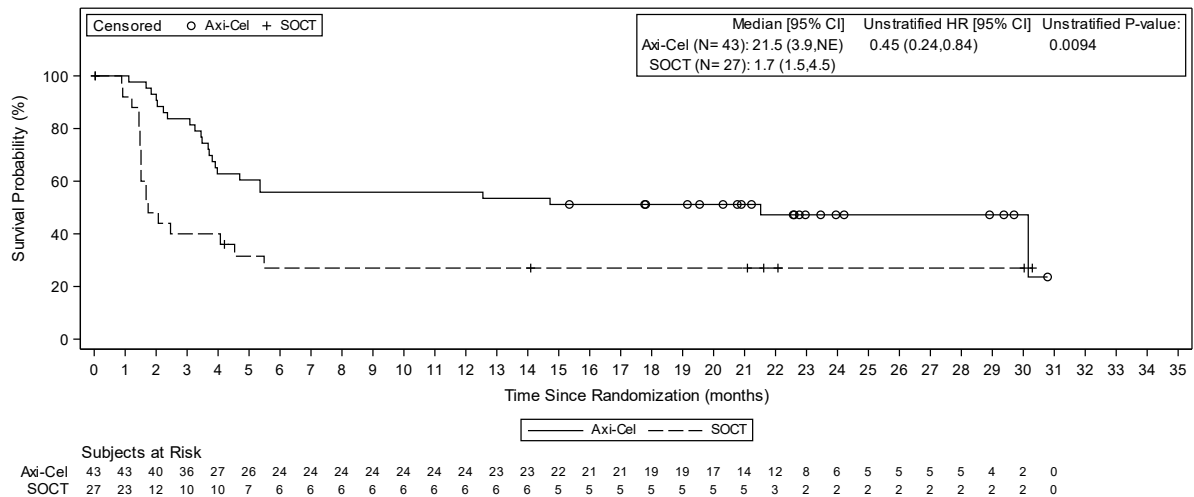


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfartzt) für post-hoc mEFS 1 (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, FAS) (HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation)

Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; mEFS: Modifiziertes EFS; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy

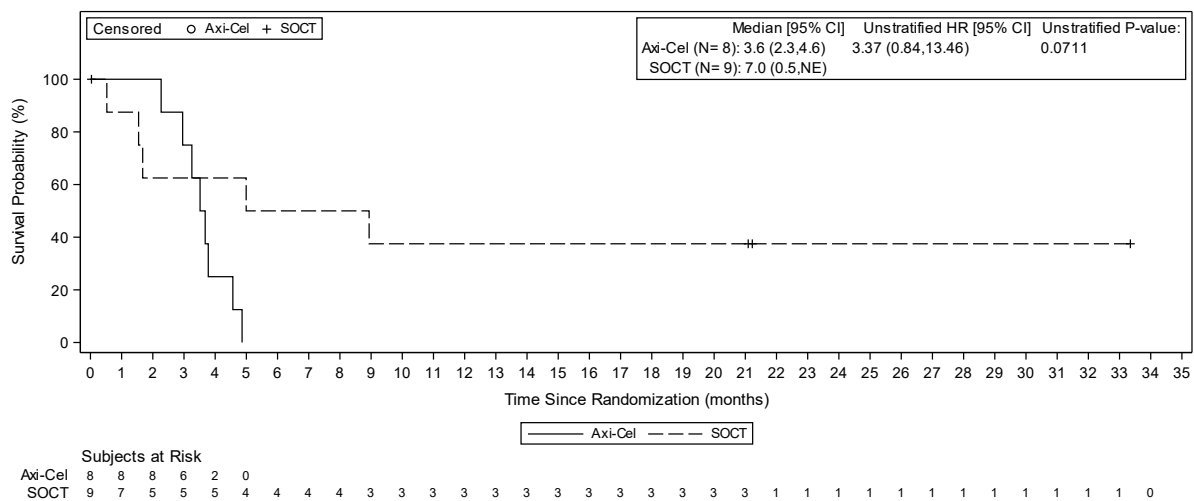


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Prüfartzt) für post-hoc mEFS 1 (andere)

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

4.3.1.3.2.3 Progressionsfreies Überleben (PFS) – Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigte die Subgruppenanalyse einen signifikanten p-Wert des Interaktionstests für die Subgruppe ECOG-PS (Interaktion p=0,0266; vgl. Tabelle 4-65). Da die Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

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

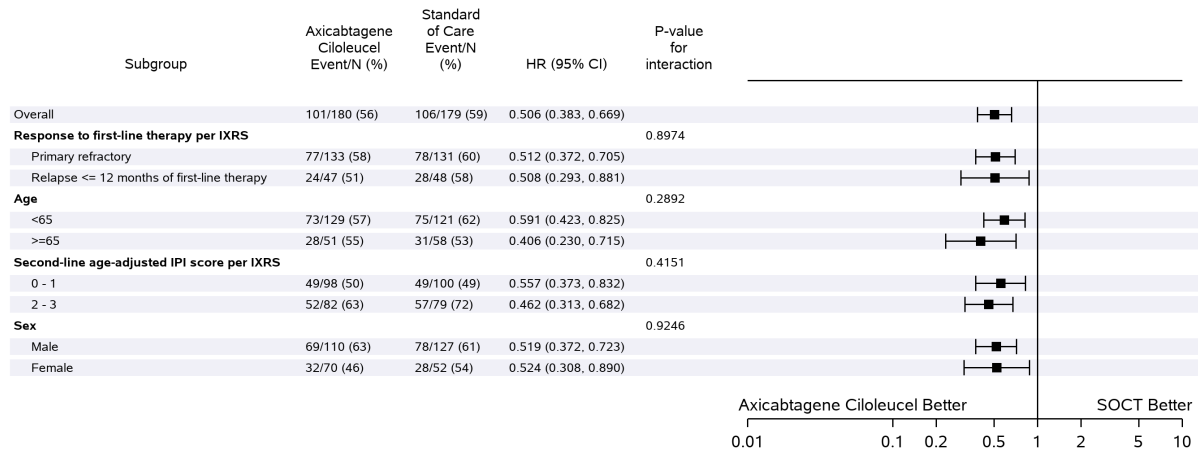


Abbildung 4-46: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 1)

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

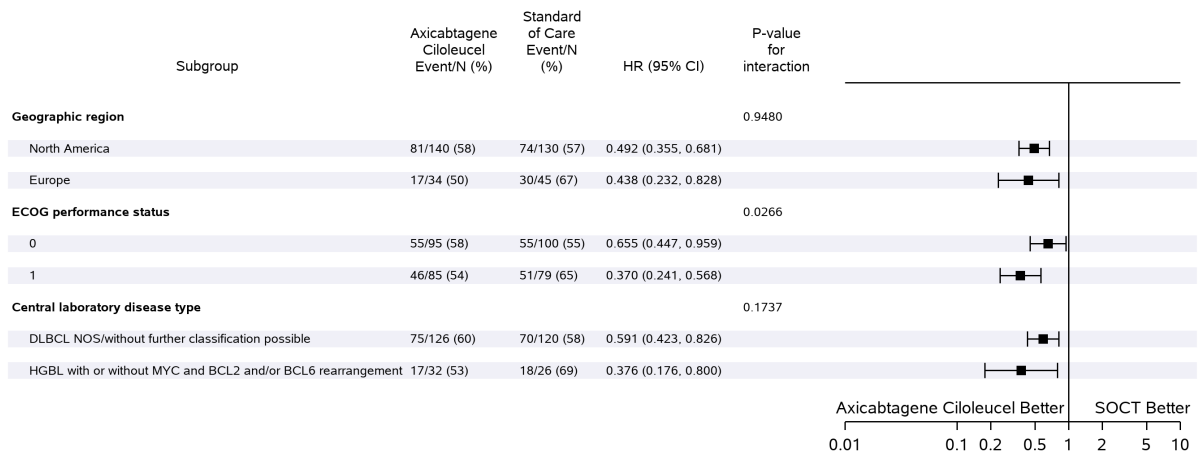


Abbildung 4-47: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 2)

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

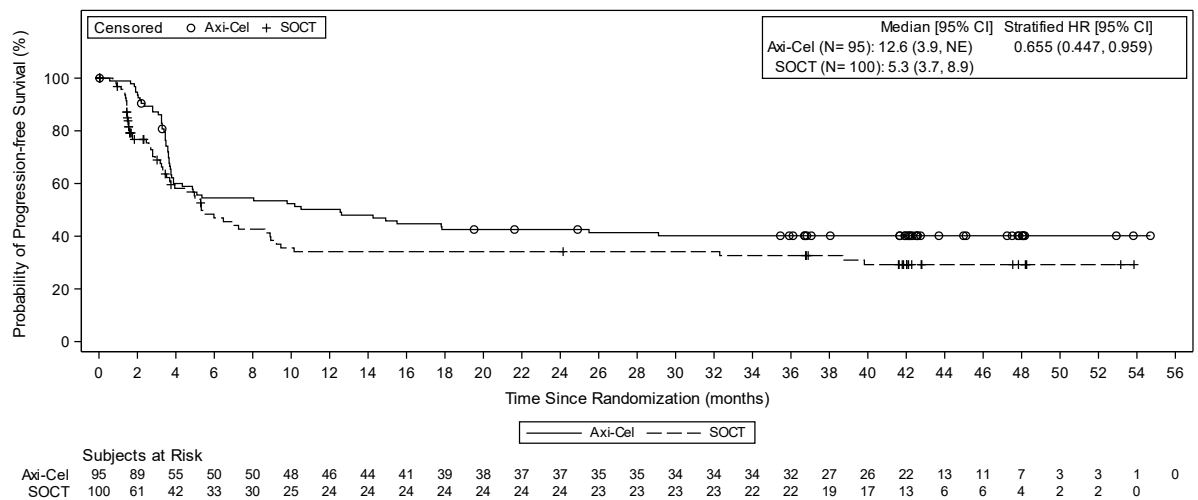


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS=0)

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

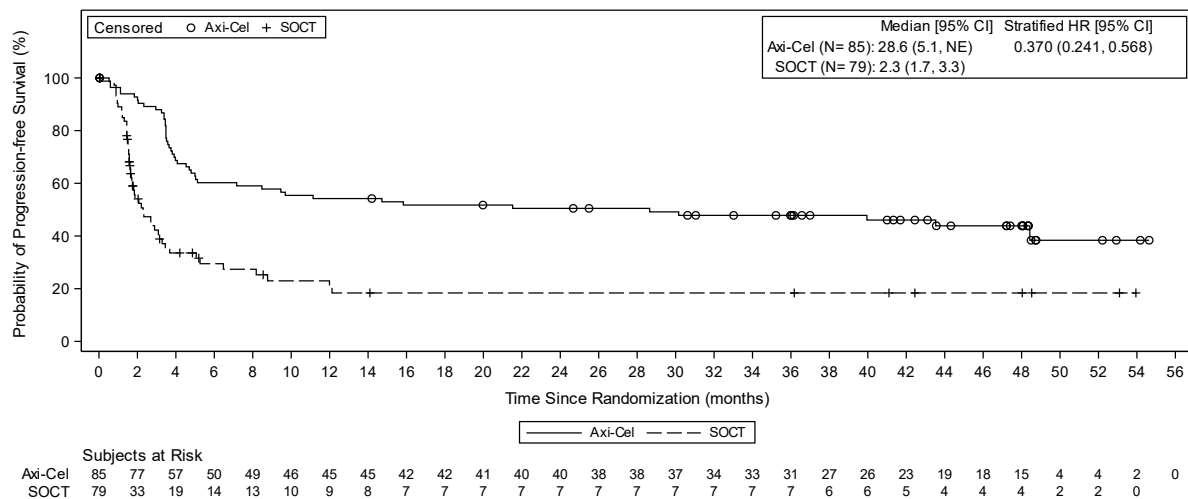


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalysen nach ECOG-PS zu PFS, Prüferarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (ECOG-PS=1)

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

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

Für den Endpunkt Objektive Ansprechrate zeigte die Subgruppenanalyse keinen signifikanten p-Wert des Interaktionstests (vgl. Tabelle 4-65). Für den Teilendpunkt CR zeigte die Subgruppenanalyse signifikante p-Werte der Interaktionstests für die Subgruppen ECOG-PS sowie Alter (Interaktion $p=0,0354$ bzw. $p=0,0208$; vgl. Tabelle 4-65). Da in beiden Subgruppen die jeweiligen Subgruppenkategorien gleichgerichtete Effekte aufweisen, wird von keiner relevanten Effektmodifikation ausgegangen.

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

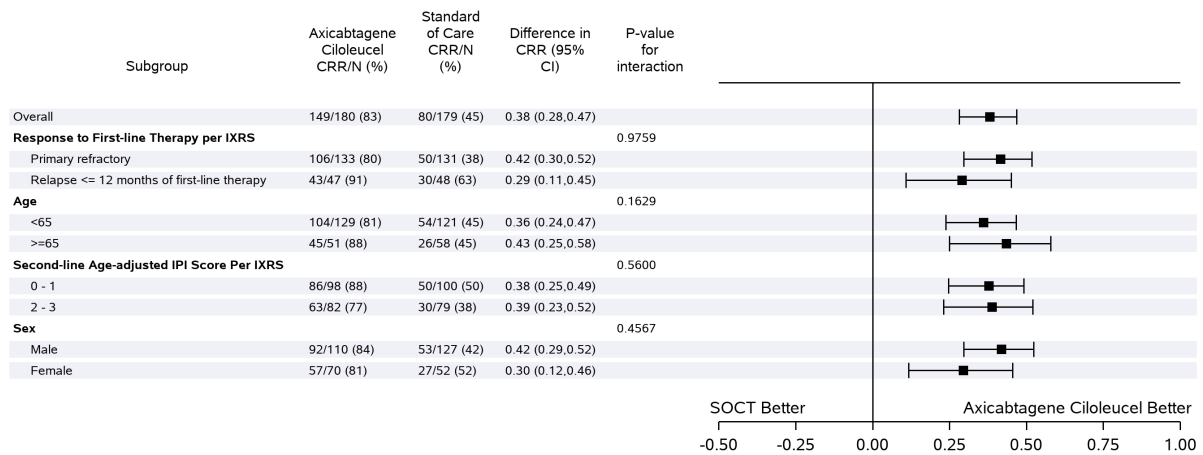


Abbildung 4-50: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 1)

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

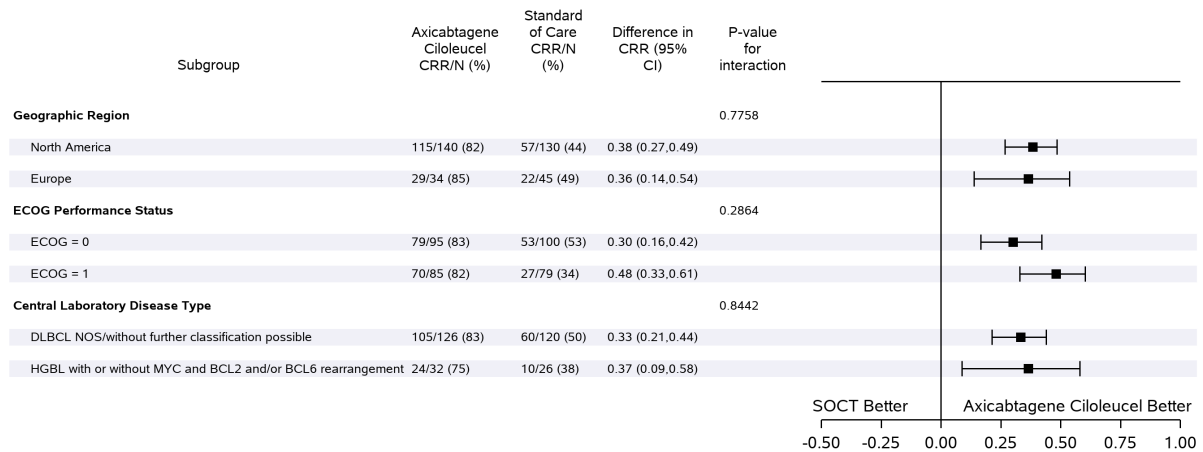


Abbildung 4-51: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu ORR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 2)

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

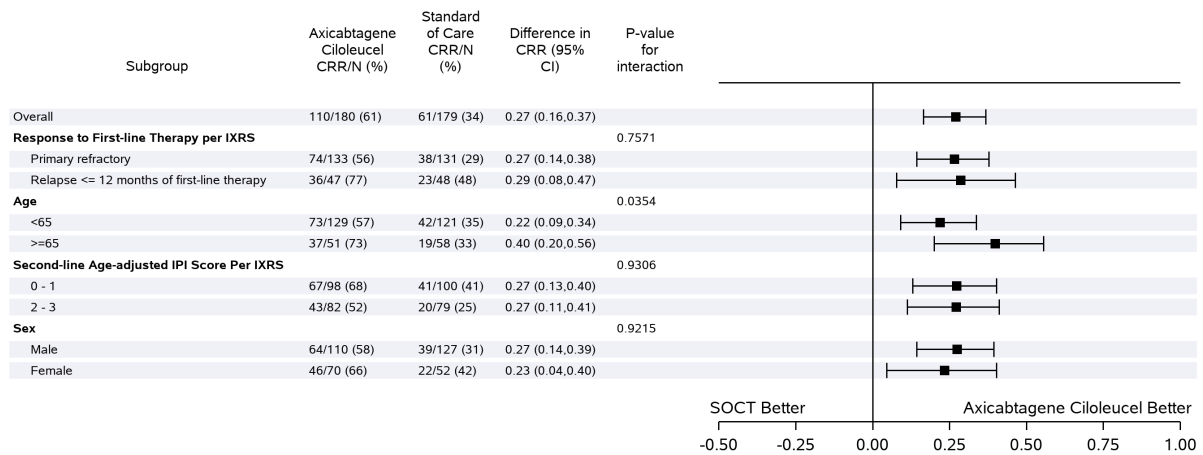


Abbildung 4-52: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 1)

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

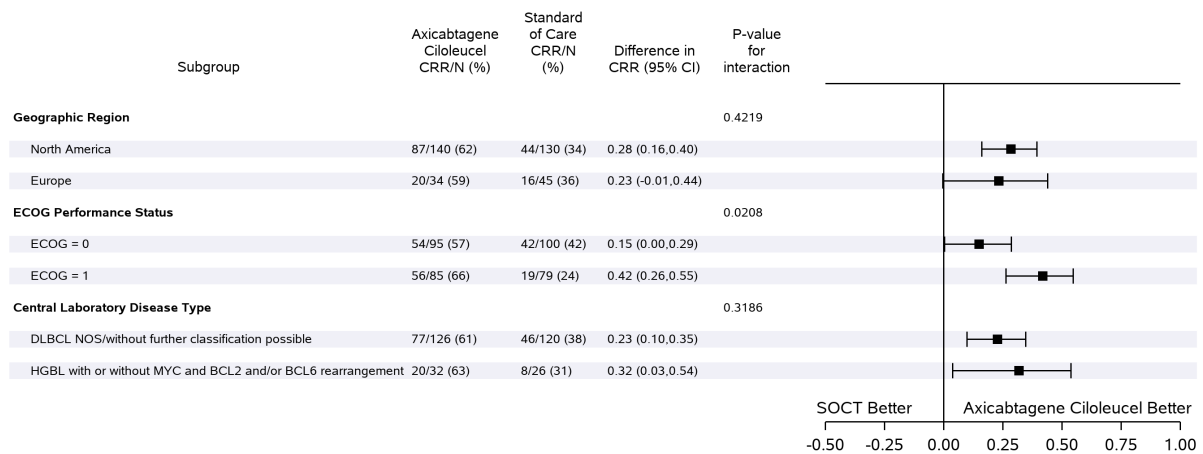


Abbildung 4-53: Forest-Plot der Subgruppenanalysen zu CR, Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, FAS) (Teil 2)

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

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

Für den Endpunkt Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS zeigte die Subgruppenanalyse keinen signifikanten p-Wert des Interaktionstests (vgl. Tabelle 4-65).

Die Gesamtheit der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS findet sich in Anhang 4-G3.3.

4.3.1.3.2.6 Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-67: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

| Endpunkt | Kategorie | Axi-Cel | SOCT | Axi-Cel versus SOCT | Interaktions-p-Wert |
|---|--|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------|
| | | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Patienten mit Ereignis n/N (%) | HR [95%-KI] | |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | Primär refraktär | 30/119 (25) | 21/89 (23) | 0,94 [0,54; 1,64] | 0,0472 |
| Schlaflosigkeit – TUDI | Rezidiv ≤12 Monate nach Erstlinientherapie | 15/46 (33) | 5/42 (12) | 2,96 [1,09; 8,06] | |
| sAAIPI (IXRS) | | | | | |
| EORTC QLQ-C30 | 0–1 | 12/96 (13) | 10/75 (13) | 0,85 [0,37; 1,97] | 0,0237 |
| Appetitlosigkeit – TUDI | 2–3 | 14/69 (20) | 2/56 (4) | 5,96 [1,37; 25,94] | |
| Datenschnitt: 18. März 2021 | | | | | |
| Ein HR >1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. | | | | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy; TUDI: Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Time Until Definitive Improvement) | | | | | |

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

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

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

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

Die Gesamtheit aller Subgruppenanalysen, inklusive denen ohne statistisch signifikanten Interaktionstest, ist in Anhang 4-G3.4 dargestellt.

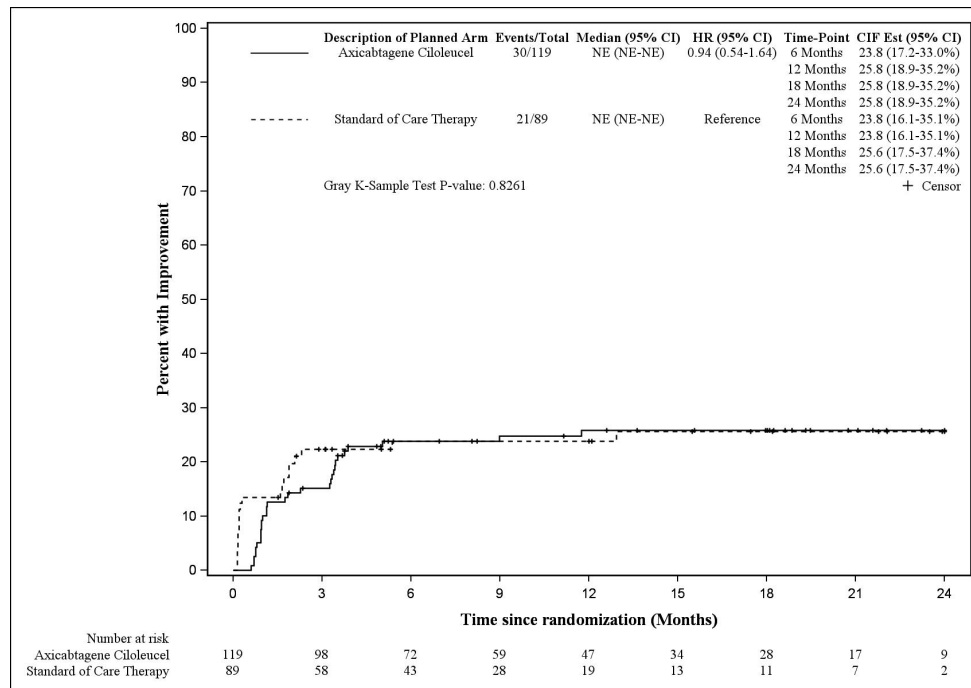


Abbildung 4-54: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (Primär refraktär)

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

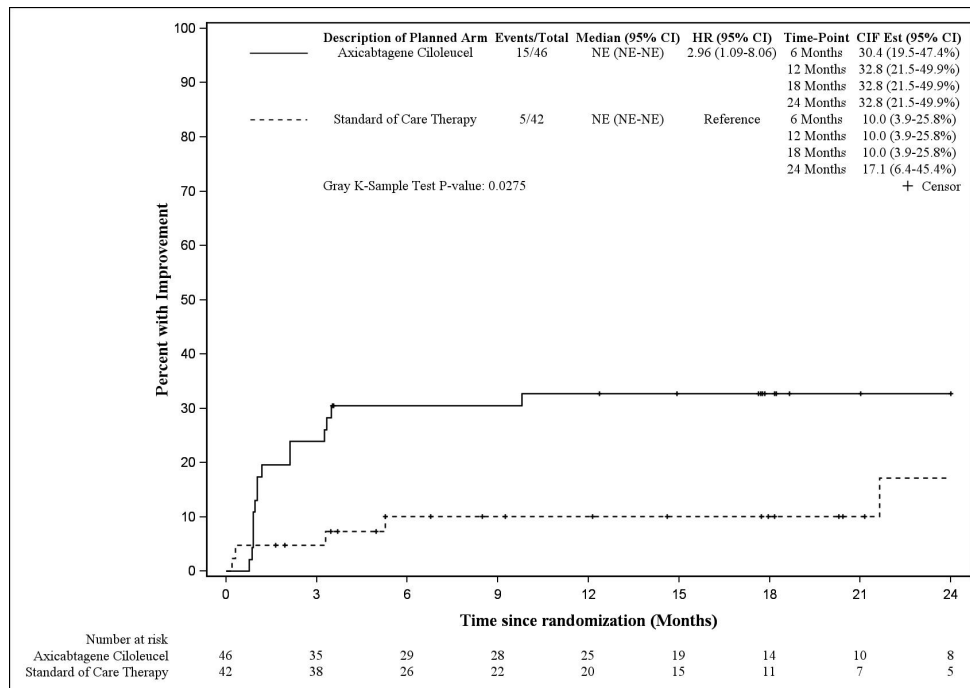


Abbildung 4-55: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Schlaflosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (Rezidiv ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie)

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

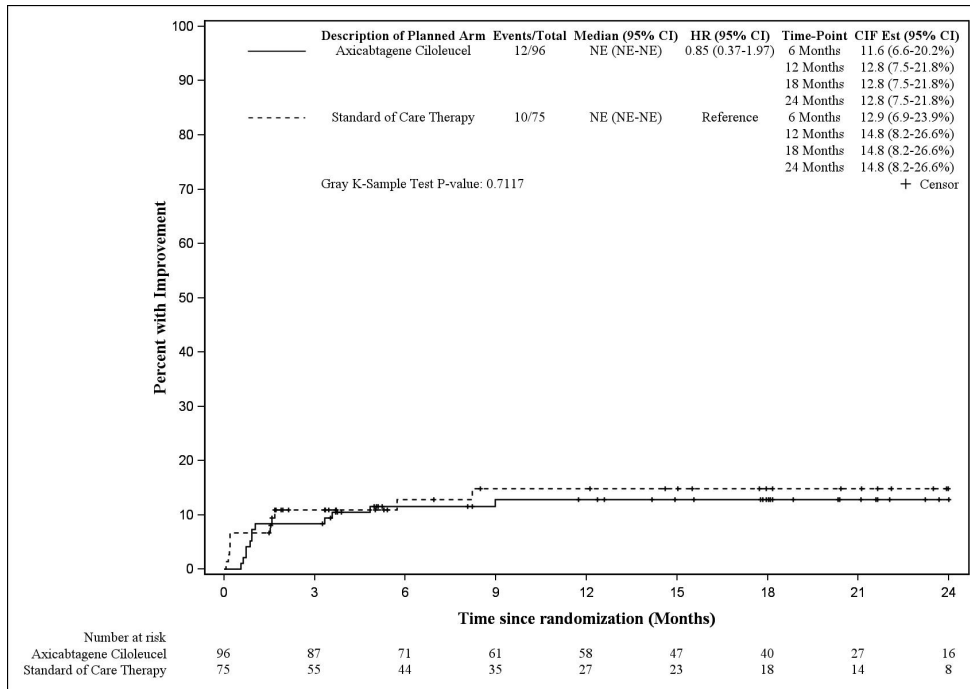


Abbildung 4-56: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAIPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (0-1)
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index)

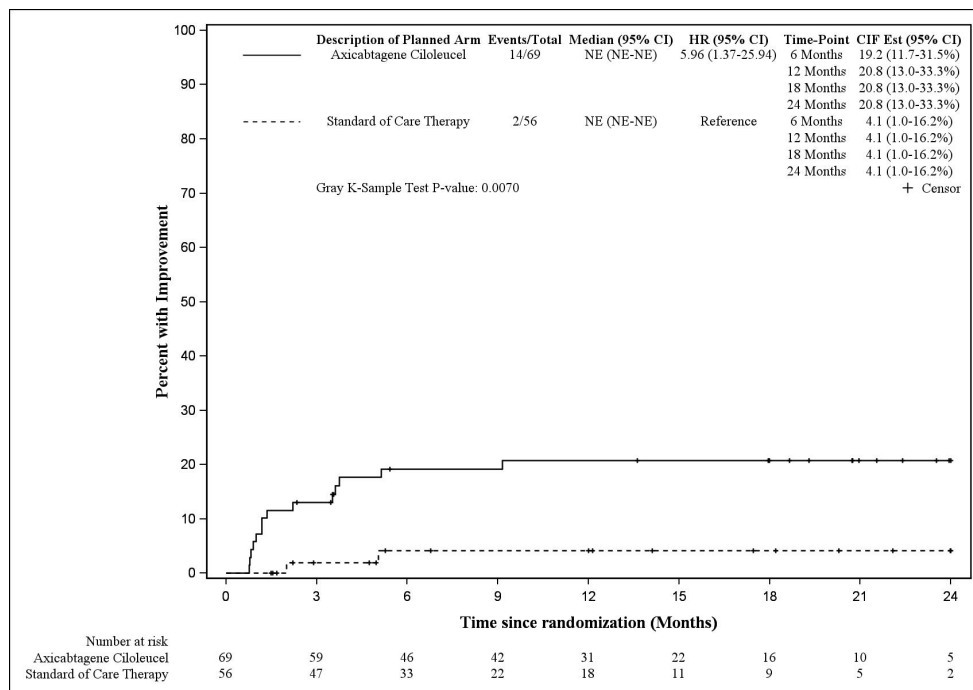


Abbildung 4-57: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach sAAPI nach IXRS zu EORTC QLQ-C30 Appetitlosigkeit – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (2-3)
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life); sAAPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index)

4.3.1.3.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – Subgruppenanalysen

Tabelle 4-68: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set)

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

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

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

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

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

Die Gesamtheit aller Subgruppenanalysen, inklusive denen ohne statistisch signifikanten Interaktionstest, ist in Anhang 4-G3.5 dargestellt.

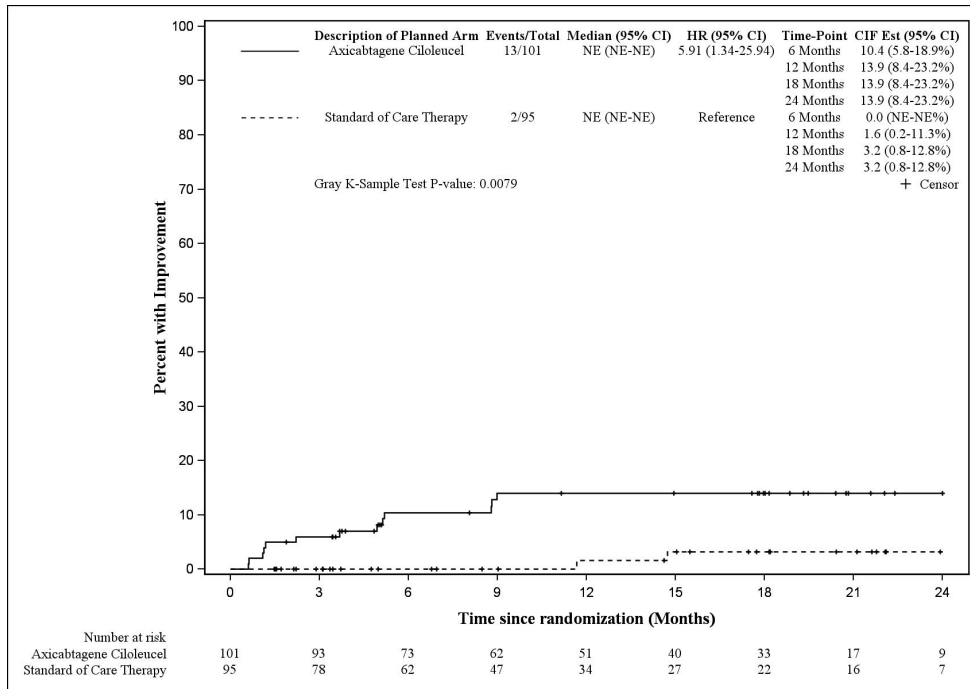


Abbildung 4-58: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (männlich)
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life)

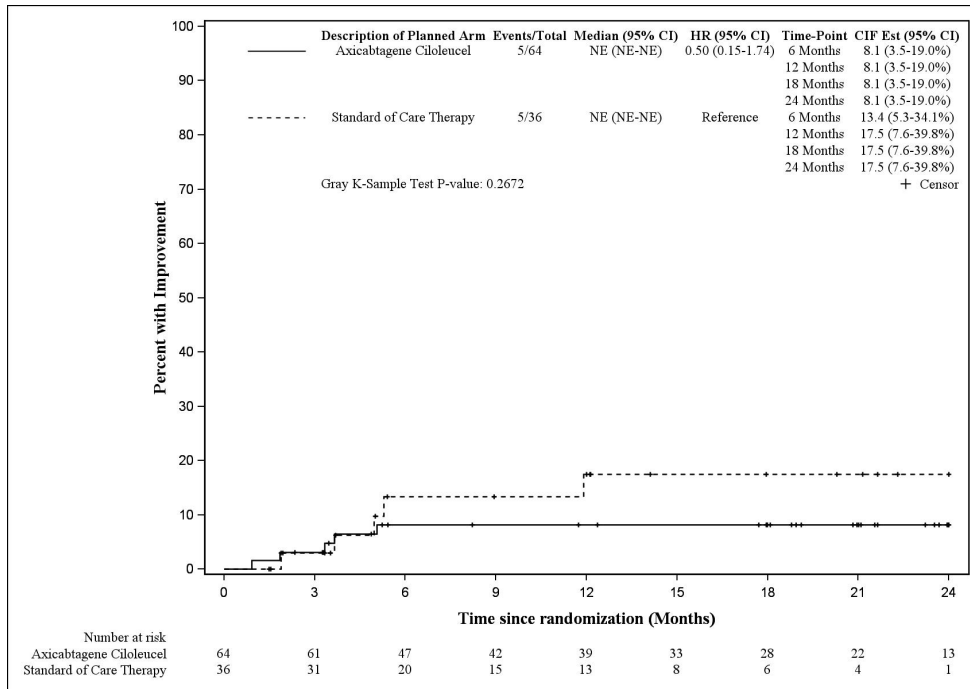


Abbildung 4-59: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 körperliche Funktion – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (weiblich)
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function);
 EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life)

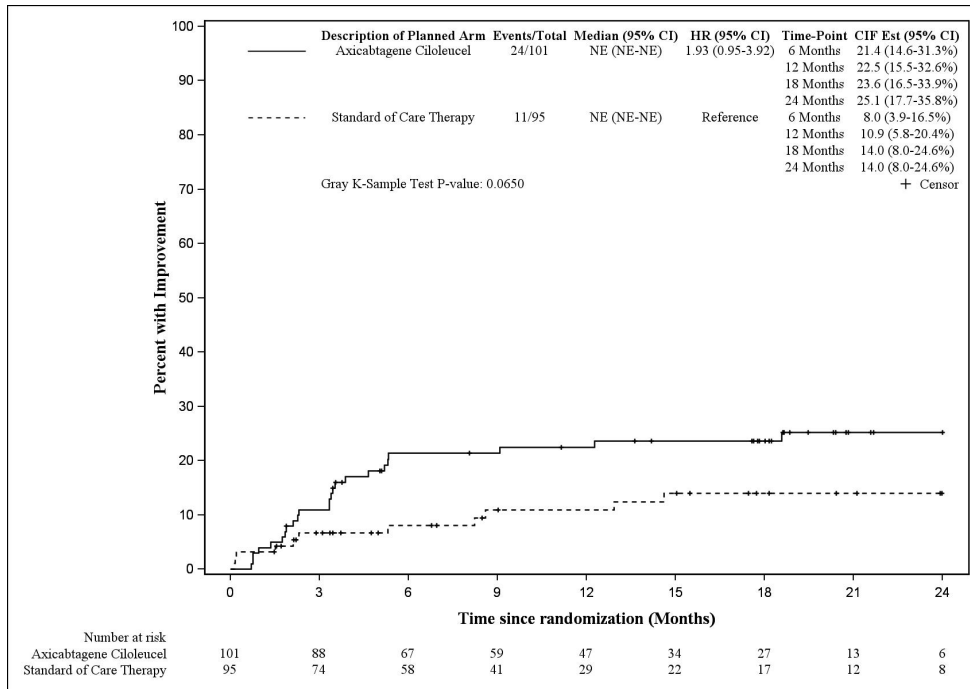


Abbildung 4-60: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (männlich)
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life)

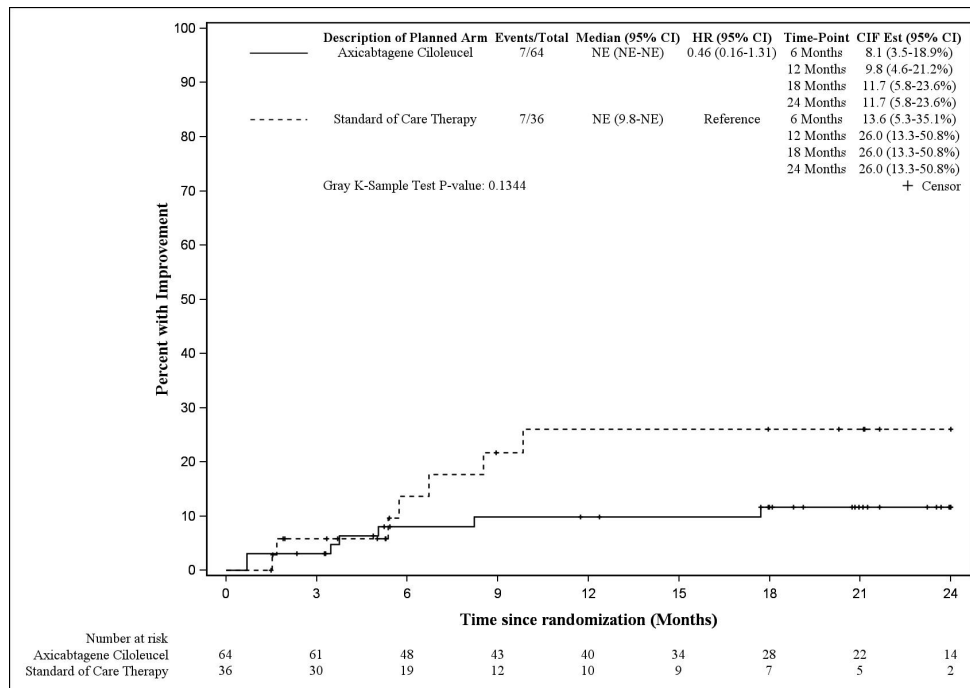


Abbildung 4-61: Plot der kumulativen Inzidenzfunktion der Subgruppenanalysen nach Geschlecht zu EORTC QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus – Zeit bis zur anhaltenden Verbesserung (Datenschnitt: 18. März 2021; Studie ZUMA-7, QoL-Analyse-Set) (weiblich)
 CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); CIF: Kumulative Inzidenzfunktion (Cumulative Incidence Function);
 EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Lebensqualität (Quality of Life)

4.3.1.3.2.8 Unerwünschte Ereignisse – Subgruppenanalysen

Die Gesamtheit aller Subgruppenanalysen auf den Endpunkten der Sicherheit befindet sich in Anhang 4-G3.6.

Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse

Für die Gesamtrate an UE zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich der Subgruppe Region. Für die schweren UE (Grad ≥ 3) konnten statistisch signifikante Interaktionen bezüglich den Subgruppen Prognostischer Marker (Zentrallabor), Molekularer Subtyp (Prüfarzt) und Art der Erkrankung (Zentrallabor) beobachtet werden. Für die SUE zeigte sich eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich des Ansprechens auf die Erstlinientherapie (sowohl IXRS als auch derived).

Tabelle 4-69: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für die Gesamtraten an UE – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| UE aller Grade | | | | | |
| Region, Interaktions-p-Wert=0,0451 | | | | | |
| Nordamerika | 138/138 (100) | 0,4 [0,2; 0,5] | 120/120 (100) | 0,1 [0,0; 0,1] | 0,42 [0,32; 0,56] <0,0001 |
| Rest der Welt | 40/40 (100) | 0,8 [0,5; 0,9] | 48/48 (100) | 0,1 [0,1; 0,1] | 0,29 [0,18; 0,48] <0,0001 |
| Schwere UE (Grad ≥3) | | | | | |
| Prognostischer Marker (Zentrallabor), Interaktions-p-Wert=0,0037 | | | | | |
| HGBL Double-Hit/Triple-Hit | 32/32 (100) | 0,8 [0,6; 0,9] | 16/24 (67) | 1,1 [0,3; 3,7] | 2,24 [1,18; 4,24] 0,0105 |
| Double-Expressor-Lymphom | 47/56 (84) | 0,9 [0,7; 1,1] | 56/62 (90) | 0,5 [0,4; 0,7] | 0,69 [0,47; 1,03] 0,0628 |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0244 | | | | | |
| Keimzentrumartig | 86/94 (91) | 0,8 [0,8; 0,9] | 61/78 (78) | 0,6 [0,4; 1,2] | 1,18 [0,85; 1,65] 0,3187 |
| Aktiviert B-Zell-ähnlich | 78/84 (93) | 0,9 [0,8; 1,0] | 79/90 (88) | 0,4 [0,3; 0,5] | 0,73 [0,53; 1,01] 0,0500 |
| Art der Erkrankung (Zentrallabor), Interaktions-p-Wert=0,0076 | | | | | |
| DLBCL | 112/125 (90) | 0,9 [0,8; 1,0] | 101/119 (85) | 0,5 [0,4; 0,5] | 0,79 [0,60; 1,04] 0,0905 |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 32/32 (100) | 0,8 [0,6; 0,9] | 17/25 (68) | 1,1 [0,3; 3,7] | 2,08 [1,11; 3,88] 0,0180 |
| SUE | | | | | |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0214 | | | | | |
| Primär refraktär | 78/131 (60) | 3,6 [1,4; 8,7] | 48/123 (39) | 4,9 [3,3; NE] | 1,25 [0,86; 1,81] 0,2437 |
| Rezidiv ≤12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie | 30/47 (64) | 1,6 [1,2; 25,0] | 30/45 (67) | 2,7 [0,6; 4,6] | 0,67 [0,40; 1,13] 0,1313 |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived), Interaktions-p-Wert=0,0238 | | | | | |
| Primär refraktär | 79/131 (60) | 3,6 [1,4; 8,7] | 50/125 (40) | 4,9 [3,3; NE] | 1,24 [0,86; 1,79] 0,2560 |
| Rezidiv ≤12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie | 29/46 (63) | 2,8 [1,2; 33,4] | 28/43 (65) | 2,9 [0,6; 9,0] | 0,66 [0,39; 1,14] 0,1310 |

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 | | | | | |
| Ein HR<1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. | | | | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

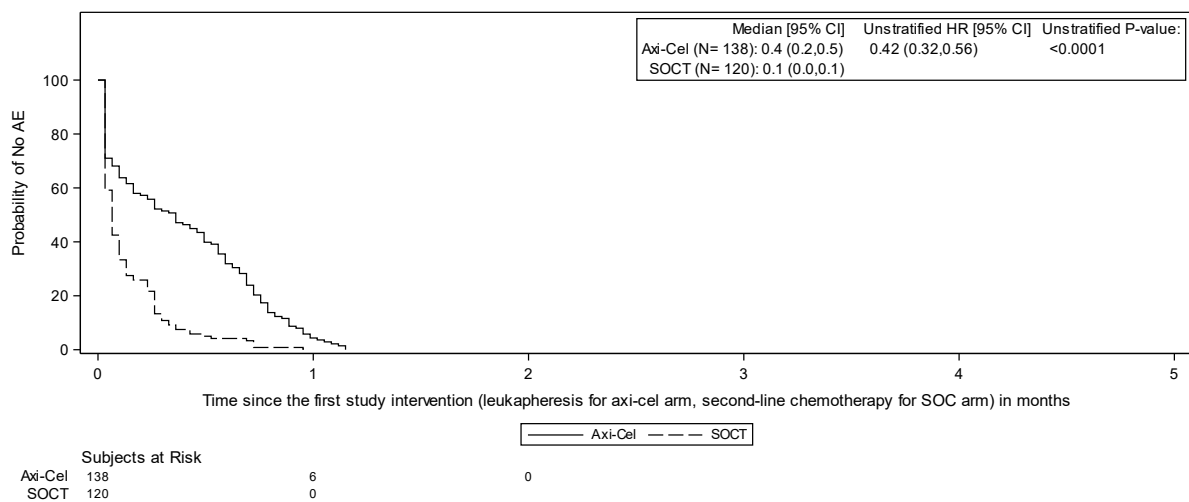


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Region für UE jeglicher Grade (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Nordamerika)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

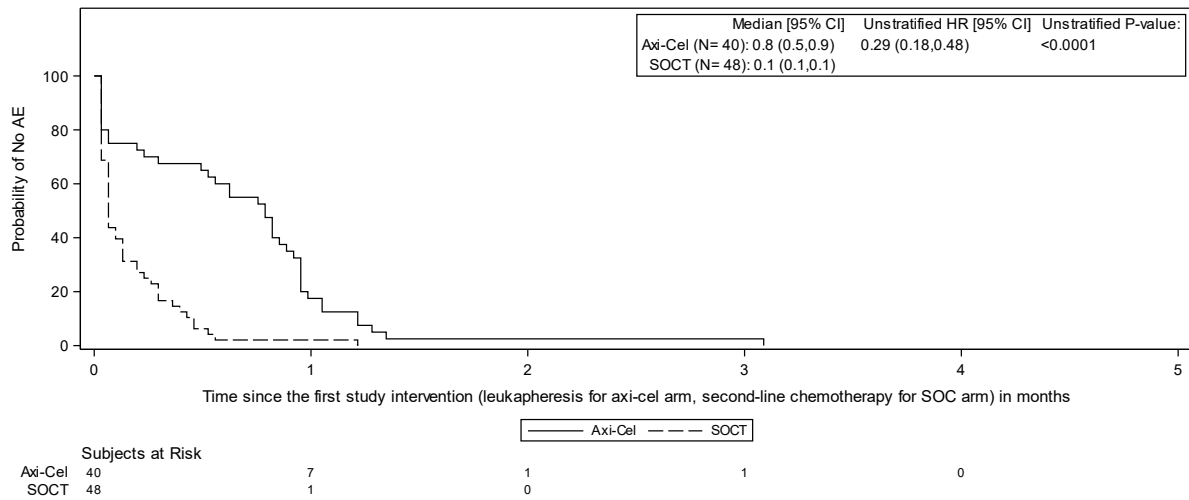


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Region für UE jeglicher Grade (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Rest der Welt)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

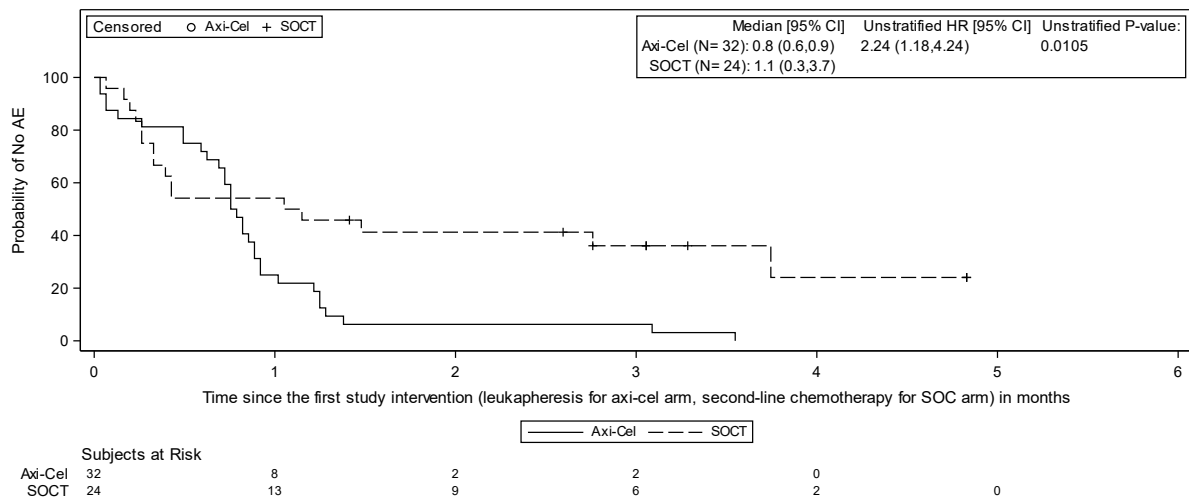


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach prognostischem Marker (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (HGBL Double-Hit/Triple-Hit)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

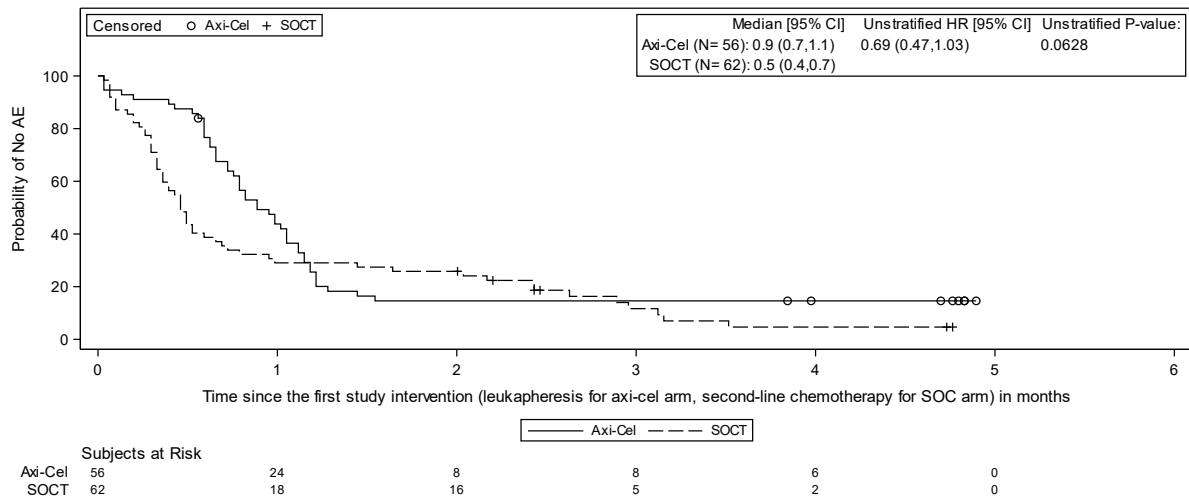


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach prognostischem Marker (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Double-Expressor-Lymphom)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

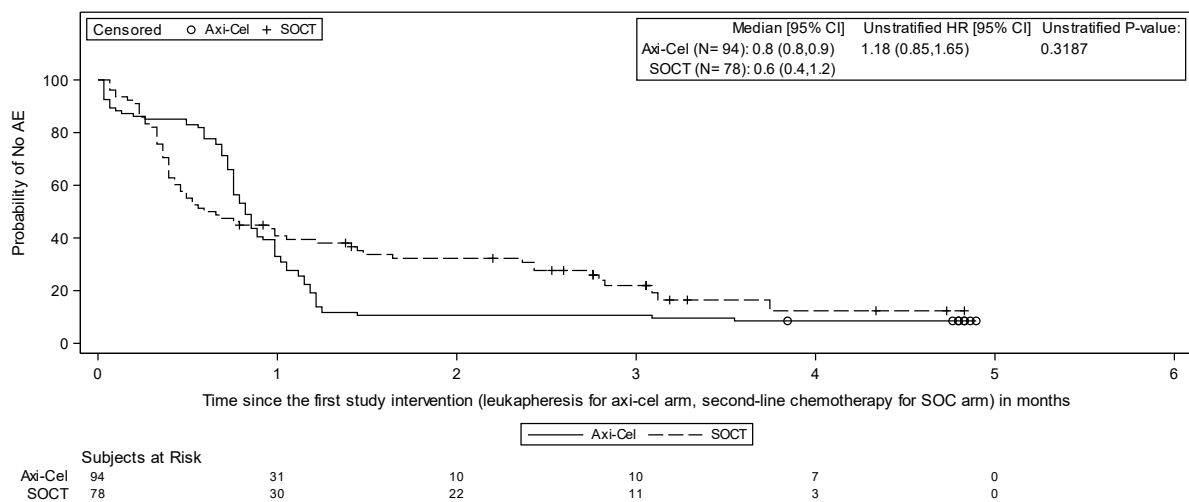


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach molekularem Subtyp (Prüfarzt) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Keimzentrumsartig)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

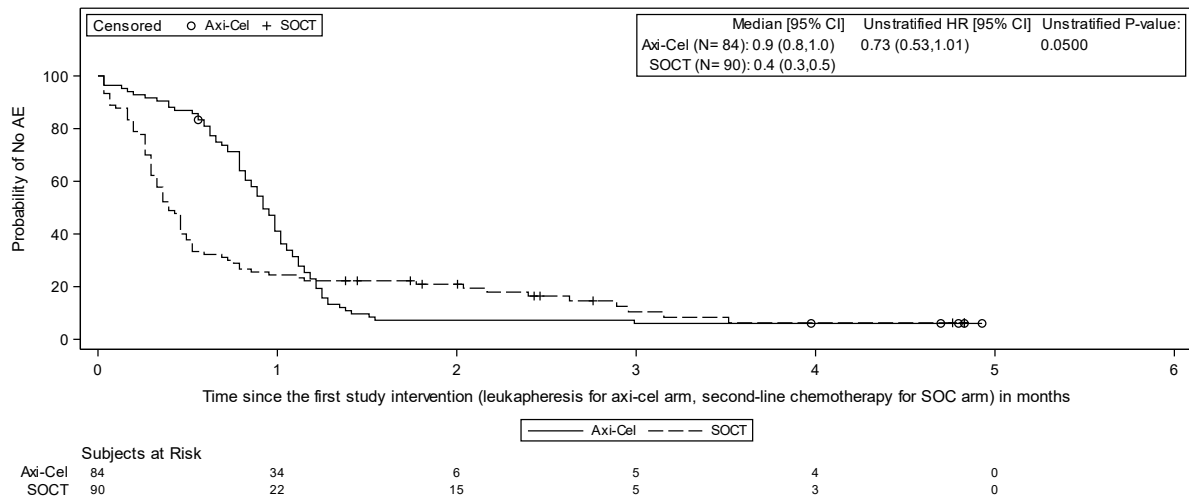


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach molekularem Subtyp (Prüfartzt) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (aktivierte B-Zell-ähnlich)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

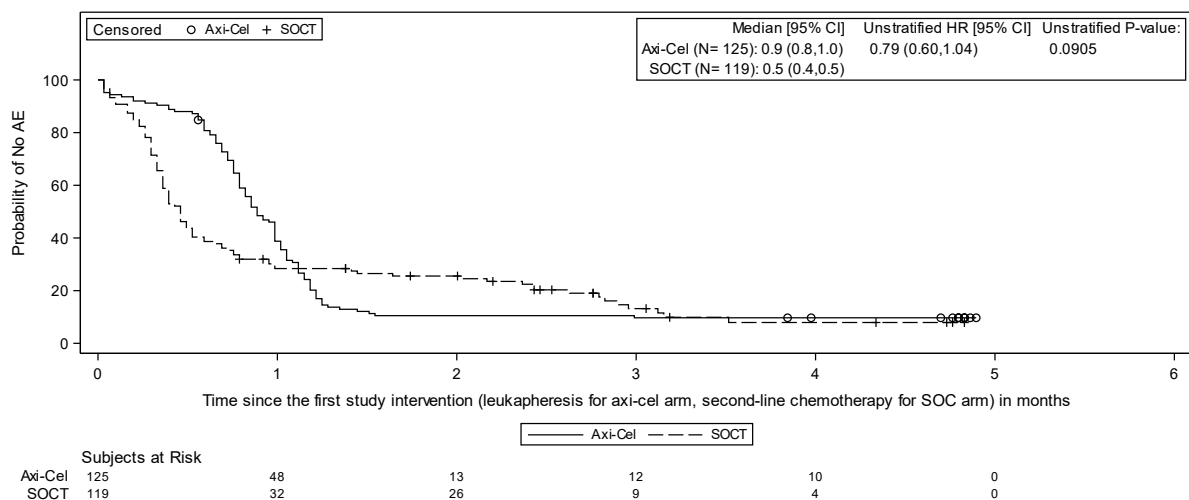


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (DLBCL)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

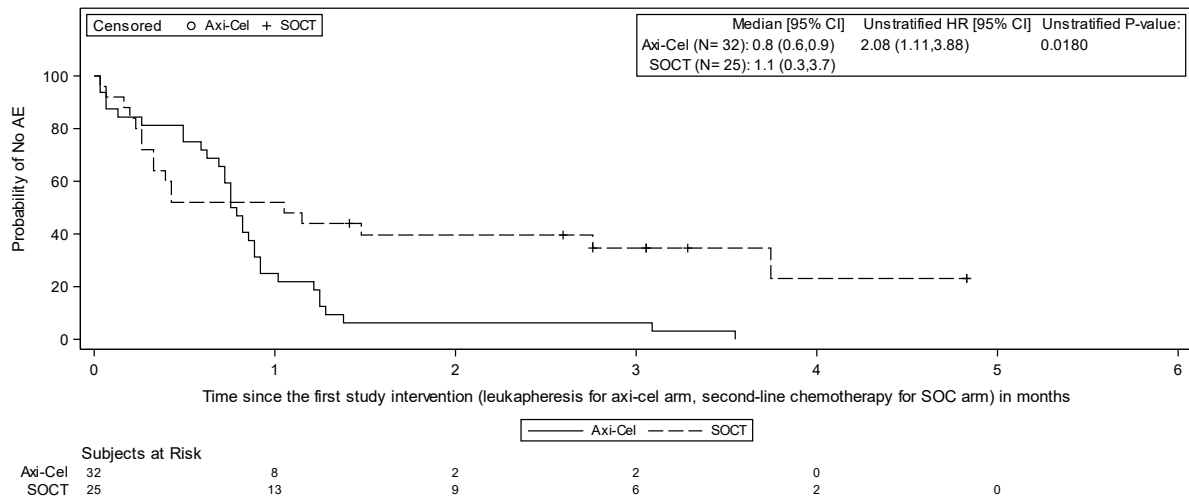


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Art der Erkrankung (Zentrallabor) für schwere UE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

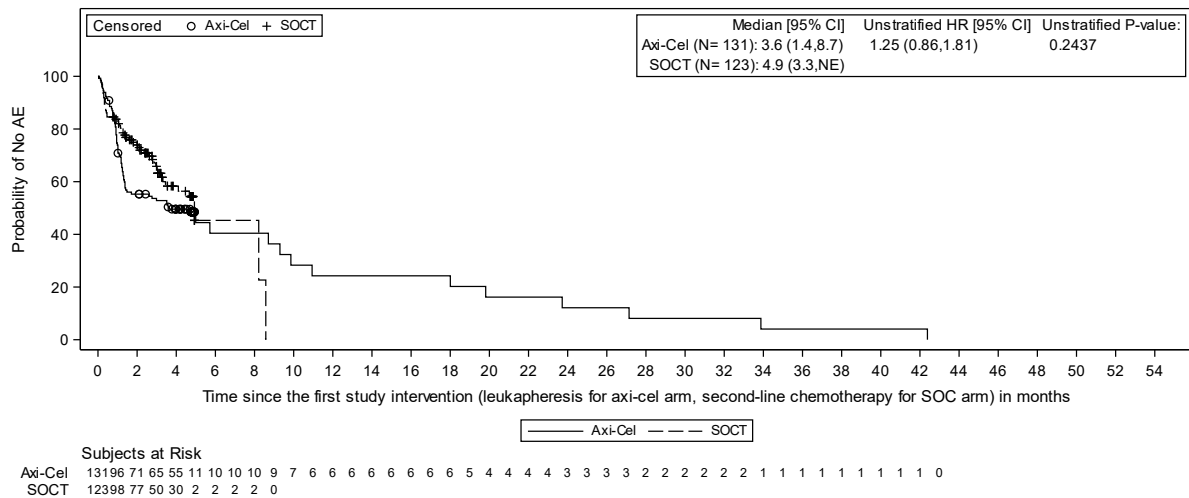


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (primär refraktär)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

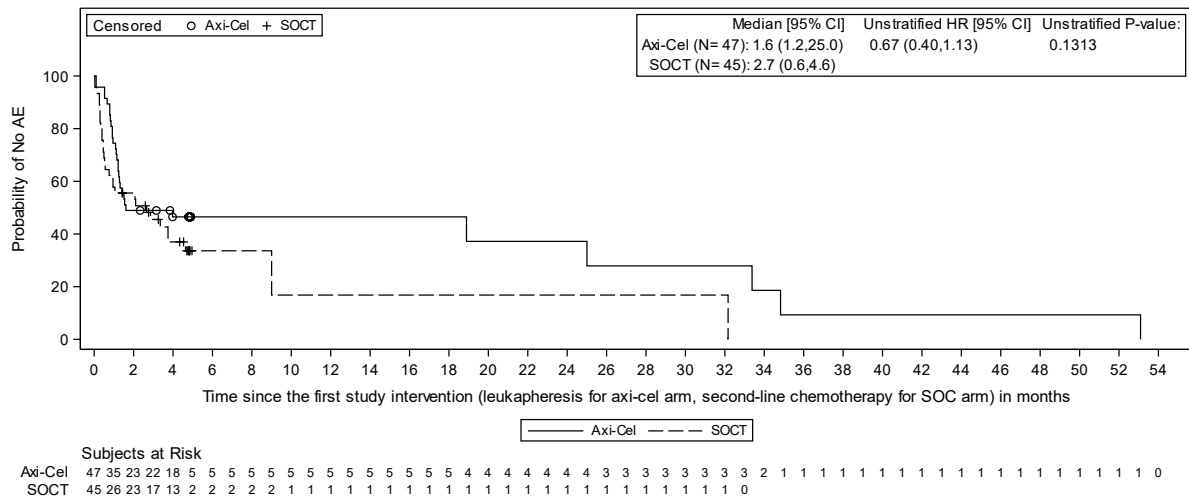


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Rezidiv ≤12 Monate nach Erstlinientherapie)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

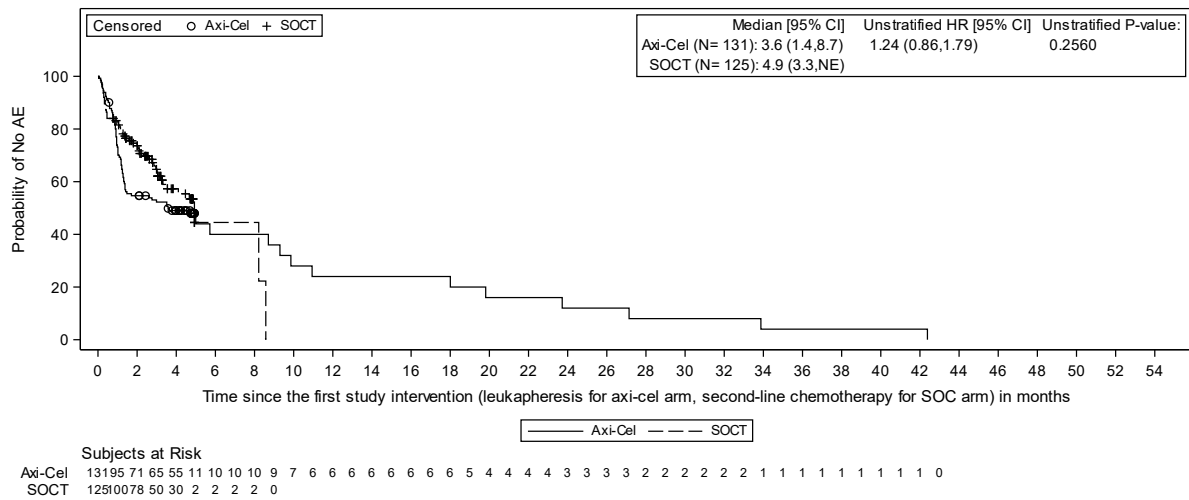


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (primär refraktär)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

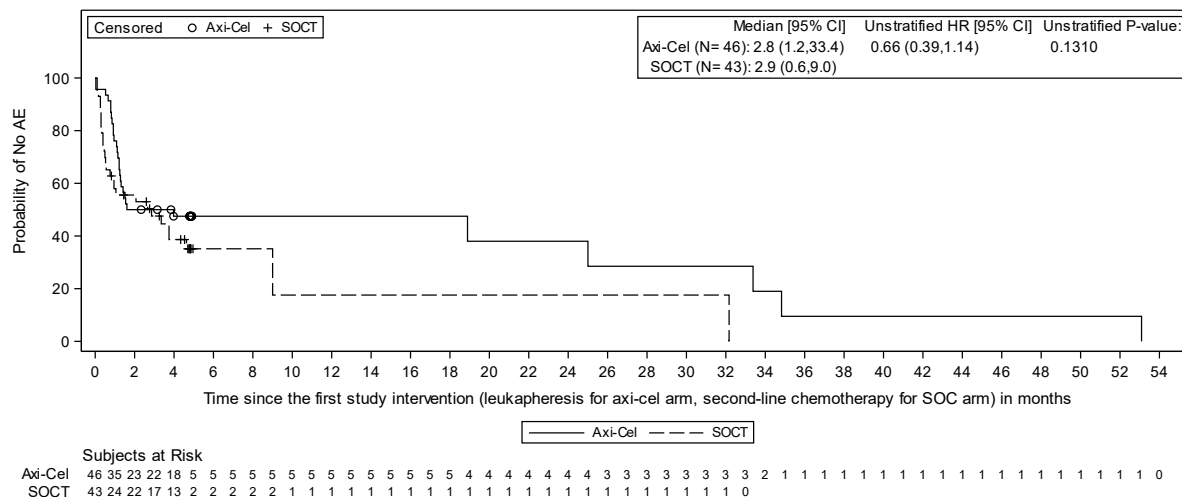


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot der Subgruppenanalyse nach Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived) für SUE (Datenschnitt: 25. Januar 2023; Studie ZUMA-7, mSAF) (Rezidiv ≤ 12 Monate nach Erstlinientherapie)

AE: Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); HR: Hazard Ratio; mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Beim UE von speziellem Interesse Neurologische Ereignisse konnten statistisch signifikante Interaktionen bezüglich der Subgruppen Region, ECOG-PS und sAAIPI (IXRS und Prüfarzt) beobachtet werden. Eine Interaktion bezüglich der Subgruppe Region lag ebenfalls für das UE von speziellem Interesse Zytopenie vor. Für schwere Zytopenien konnten statistisch signifikante Interaktionen bezüglich der Subgruppen Prognostischer Marker (Zentrallabor) sowie Art der Erkrankung (Zentrallabor) beobachtet werden. Für das UE von speziellem Interesse Infektionen lag eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich der Subgruppe Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS) vor. Schließlich konnte beim UE von speziellem Interesse Herzrhythmusstörungen eine statistisch signifikante Interaktion bezüglich der Subgruppe Molekularer Subtyp (Prüfarzt) beobachtet werden.

Kaplan-Meier-Plots zu den Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert finden sich in Anhang 4-G3.6.2.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse der UE von speziellem Interesse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Neurologische Ereignisse | | | | | |
| Region, Interaktions-p-Wert=0,0359 | | | | | |
| Nordamerika | 92/138 (67) | 1,2 [1,1; 1,3] | 23/120 (19) | NE [NE; NE] | 4,94 [3,12; 7,83], <0,0001 |
| Rest der Welt | 18/40 (45) | 5,2 [1,3; NE] | 10/48 (21) | NE [NE; NE] | 1,95 [0,89; 4,25], 0,0867 |
| ECOG-PS, Interaktions-p-Wert=0,0337 | | | | | |
| 0 | 50/95 (53) | 1,9 [1,3; NE] | 21/94 (22) | NE [NE; NE] | 2,68 [1,61; 4,46] <0,0001 |
| 1 | 60/83 (72) | 1,2 [1,1; 1,3] | 12/74 (16) | NE [NE; NE] | 6,44 [3,44; 12,04] <0,0001 |
| sAAIPI (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0306 | | | | | |
| 0-1 | 56/98 (57) | 1,4 [1,2; NE] | 22/93 (24) | NE [NE; NE] | 2,69 [1,64; 4,41] <0,0001 |
| 2-3 | 54/80 (68) | 1,2 [1,1; 1,3] | 11/75 (15) | NE [NE; NE] | 6,86 [3,57; 13,17] <0,0001 |
| sAAIPI (derived), Interaktions-p-Wert=0,0132 | | | | | |
| 0-1 | 53/94 (56) | 1,3 [1,2; NE] | 23/93 (25) | NE [NE; NE] | 2,52 [1,54; 4,12] 0,0001 |
| 2-3 | 57/84 (68) | 1,2 [1,1; 1,4] | 10/75 (13) | NE [NE; NE] | 7,54 [3,84; 14,82] <0,0001 |
| Zytopenie | | | | | |
| Region, Interaktions-p-Wert=0,0192 | | | | | |
| Nordamerika | 111/138 (80) | 0,9 [0,8; 1,0] | 95/120 (79) | 0,8 [0,5; 1,5] | 0,98 [0,75; 1,30] 0,9096 |
| Rest der Welt | 32/4 (80) | 1,2 [1,2; 1,4] | 40/48 (83) | 0,6 [0,4; 1,1] | 0,61 [0,38; 0,98] 0,0374 |
| Schwere Zytopenie | | | | | |
| Prognostischer Marker (Zentrallabor), Interaktions-p-Wert=0,0274 | | | | | |
| HGBL Double-Hit/Triple-Hit | 26/32 (81) | 0,9 [0,8; 1,1] | 12/24 (50) | 3,0 [0,4; NE] | 1,92 [0,95; 3,86] 0,0616 |
| Double-Expressor-Lymphom | 41/56 (73) | 1,1 [1,0; 1,2] | 49/62 (79) | 1,1 [0,6; 2,4] | 0,77 [0,51; 1,17] 0,2180 |

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Art der Erkrankung (Zentrallabor), Interaktions-p-Wert=0,0343 | | | | | |
| DLBCL | 93/125 (74) | 1,1 [1,0; 1,2] | 91/119 (76) | 1,1 [0,7; 2,4] | 0,84 [0,62; 1,12] 0,2242 |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 26/32 (81) | 0,9 [0,8; 1,1] | 13/25 (52) | 3,0 [0,4; NE] | 1,77 [0,89; 3,49] 0,0942 |
| Infektionen | | | | | |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0396 | | | | | |
| Primär refraktär | 66/131 (50) | 5,0 [3,1; 19,8] | 30/123 (24) | NE [4,8; NE] | 1,75 [1,13; 2,72] 0,0112 |
| Rezidiv ≤12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie | 27/47 (57) | 4,9 [1,6; 13,8] | 23/45 (51) | 3,5 [2,8; NE] | 0,85 [0,48; 1,50] 0,5636 |
| Herzrhythmusstörungen | | | | | |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0047 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 52/94 (55) | 1,2 [1,1; NE] | 11/78 (14) | NE [NE; NE] | 5,25 [2,74; 10,09] <0,0001 |
| Aktivierte B-Zell- ähnlich | 16/47 (34) | NE [1,4; NE] | 13/49 (27) | NE [3,4; NE] | 1,22 [0,58; 2,54] 0,5941 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 | | | | | |
| Ein HR<1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. | | | | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

Häufige UE nach SOC und PT

Im Folgenden sind die Subgruppenanalysen für häufige UE nach SOC und PT und die Subgruppenanalysen für häufige schwere UE (Grad ≥3) dargestellt, bei denen jeweils ein statistisch signifikanter Interaktions-p-Wert vorlag. Bei den häufigen SUE nach SOC und PT gab es keine statistisch signifikanten Interaktionen.

Kaplan-Meier-Plots zu den Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktions-p-Wert finden sich in Anhang 4-G3.6.3 für die häufigen UE nach SOC und PT und in Anhang 4-G3.6.4 für die häufigen schweren UE nach SOC und PT.

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für häufige UE nach SOC und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Thrombozytopenie (PT) | | | | | |
| Geschlecht, Interaktions-p-Wert=0,0267 | | | | | |
| Männlich | 10/109 (9) | NE [NE; NE] | 32/120 (27) | NE [NE; NE] | 0,27 [0,13; 0,55] 0,0001 |
| Weiblich | 13/69 (19) | NE [NE; NE] | 9/48 (19) | NE [NE; NE] | 0,99 [0,42; 2,32] 0,9827 |
| Herzerkrankungen (SOC) | | | | | |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0192 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 53/94 (56) | 1,2 [1,1; NE] | 13/78 (17) | NE [NE; NE] | 4,45 [2,42; 8,19] <0,0001 |
| Aktivierte B-Zell-ähnlich | 16/47 (34) | NE [1,4; NE] | 12/49 (24) | NE [3,4; NE] | 1,36 [0,64; 2,88] 0,4188 |
| sAAIPI (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0135 | | | | | |
| 0-1 | 45/98 (46) | NE [1,2; NE] | 26/93 (28) | NE [4,6; NE] | 1,74 [1,07; 2,82] 0,0229 |
| 2-3 | 42/80 (53) | 1,3 [1,1; NE] | 10/75 (13) | NE [NE; NE] | 5,06 [2,54; 10,11] <0,0001 |
| sAAIPI (derived), Interaktions-p-Wert=0,0339 | | | | | |
| 0-1 | 43/94 (46) | NE [1,2; NE] | 25/93 (27) | NE [4,6; NE] | 1,83 [1,12; 3,00] 0,0145 |
| 2-3 | 44/84 (52) | 1,4 [1,1; NE] | 11/75 (15) | NE [NE; NE] | 4,46 [2,30; 8,66] <0,0001 |
| Sinustachykardie (PT) | | | | | |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0394 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 38/94 (40) | NE [2,1; NE] | 6/78 (8) | NE [NE; NE] | 6,32 [2,67; 14,97] <0,0001 |
| Aktivierte B-Zell-ähnlich | 13/47 (28) | NE [NE; NE] | 8/49 (16) | NE [NE; NE] | 1,69 [0,70; 4,08] 0,2391 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) | | | | | |
| Region, Interaktions-p-Wert=0,0433 | | | | | |
| Nordamerika | 123/138 (89) | 0,8 [0,7; 0,8] | 104/120 (87) | 0,2 [0,1; 0,5] | 0,75 [0,58; 0,98] 0,0287 |
| Rest der Welt | 28/40 (70) | 1,1 [1,0; 1,6] | 39/48 (81) | 0,2 [0,1; 0,6] | 0,46 [0,28; 0,75] 0,0012 |

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

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0431 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 83/94 (88) | 0,8 [0,8; 0,9] | 63/78 (81) | 0,3 [0,1; 0,8] | 0,89 [0,64; 1,24] 0,4754 |
| Aktivierte B-Zell-ähnlich | 37/47 (79) | 0,9 [0,7; 1,1] | 42/49 (86) | 0,3 [0,1; 0,5] | 0,54 [0,34; 0,84] 0,0043 |
| sAAIPI (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0313 | | | | | |
| 0-1 | 82/98 (84) | 0,9 [0,8; 1,0] | 81/93 (87) | 0,2 [0,1; 0,3] | 0,54 [0,39; 0,74] <0,0001 |
| 2-3 | 69/80 (86) | 0,7 [0,6; 0,8] | 62/75 (83) | 0,3 [0,1; 0,7] | 0,86 [0,61; 1,22] 0,3810 |
| Übelkeit (PT) | | | | | |
| ECOG-PS, Interaktions-p-Wert=0,0444 | | | | | |
| 0 | 43/95 (45) | NE [1,2; NE] | 68/94 (72) | 0,8 [0,4; 1,9] | 0,43 [0,29; 0,63] <0,0001 |
| 1 | 53/83 (64) | 1,1 [0,9; 1,3] | 48/74 (65) | 0,9 [0,3; 2,5] | 0,74 [0,50; 1,09] 0,1226 |
| Art der Erkrankung (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0203 | | | | | |
| DLBCL nicht andernweitig klassifiziert | 60/108 (56) | 1,2 [1,0; NE] | 73/110 (66) | 1,1 [0,7; 2,4] | 0,66 [0,47; 0,93] 0,0170 |
| Großzellige Transformation vom follikulären Lymphom | 6/19 (32) | NE [1,1; NE] | 21/25 (84) | 0,1 [0,1; 0,8] | 0,18 [0,07; 0,45] <0,0001 |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 24/43 (56) | 1,2 [0,9; NE] | 17/25 (68) | 0,5 [0,3; 3,0] | 0,53 [0,28; 0,99] 0,0402 |
| Andere | 6/8 (75) | 1,1 [0,8; NE] | 5/8 (63) | 2,5 [0,0; NE] | 0,94 [0,28; 3,13] 0,9224 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC) | | | | | |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0266 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 90/94 (96) | 0,8 [0,7; 0,9] | 58/78 (74) | 0,8 [0,3; 1,9] | 1,78 [1,25; 2,55] 0,0011 |
| Aktivierte B-Zell-ähnlich | 39/47 (83) | 1,0 [0,8; 1,1] | 36/49 (73) | 0,4 [0,2; 0,7] | 0,84 [0,53; 1,33] 0,4447 |

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

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived), Interaktions-p-Wert=0,0480 | | | | | |
| Primär refraktär | 120/131 (92) | 0,9 [0,8; 1,0] | 85/125 (68) | 0,8 [0,3; 1,8] | 1,49 [1,12; 1,99] 0,0050 |
| Rezidiv ≤12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie | 45/46 (98) | 0,9 [0,7; 1,0] | 40/43 (93) | 0,3 [0,2; 0,5] | 0,98 [0,63; 1,52] 0,9200 |
| Schüttelfrost (PT) | | | | | |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0016 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 33/94 (35) | NE [NE; NE] | 2/78 (3) | NE [NE; NE] | 16,00 [3,84; 66,69] <0,0001 |
| Aktivierte B-Zell- ähnlich | 8/47 (17) | NE [NE; NE] | 8/49 (16) | NE [NE; NE] | 0,94 [0,35; 2,53] 0,9086 |
| Fieber (PT) | | | | | |
| Region, Interaktions-p-Wert=0,0120 | | | | | |
| Nordamerika | 127/138 (92) | 0,9 [0,9; 1,0] | 28/120 (23) | NE [NE; NE] | 10,96 [7,10; 16,91] <0,0001 |
| Rest der Welt | 34/40 (85) | 1,2 [1,1; 1,2] | 15/48 (31) | 6,9 [4,3; NE] | 5,12 [2,69; 9,74] <0,0001 |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0496 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 87/94 (93) | 0,9 [0,9; 1,0] | 19/78 (24) | 6,9 [NE; NE] | 10,28 [5,99; 17,65] <0,0001 |
| Aktivierte B-Zell- ähnlich | 38/47 (81) | 1,1 [0,9; 1,1] | 15/49 (31) | 3,9 [3,0; NE] | 5,02 [2,72; 9,25] <0,0001 |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived), Interaktions-p-Wert=0,0496 | | | | | |
| Primär refraktär | 116/131 (89) | 1,0 [0,9; 1,0] | 24/125 (19) | NE [NE; NE] | 11,03 [6,99; 17,40] <0,0001 |
| Rezidiv ≤12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie | 45/46 (98) | 1,0 [0,9; 1,1] | 19/43 (44) | 6,9 [3,3; NE] | 6,31 [3,43; 11,61] <0,0001 |

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

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Art der Erkrankung (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0069 | | | | | |
| DLBCL nicht andernweitig klassifiziert | 96/108 (89) | 1,0 [0,9; 1,1] | 31/110 (28) | NE [4,3; NE] | 6,79 [4,45; 10,35] <0,0001 |
| Großzellige Transformation vom follikulären Lymphom | 18/19 (95) | 1,1 [0,9; 1,1] | 3/25 (12) | NE [NE; NE] | 22,74 [6,20; 83,43] <0,0001 |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 41/43 (95) | 0,8 [0,8; 0,9] | 5/25 (20) | 6,9 [4,5; NE] | 35,94 [8,32; 155,18] <0,0001 |
| Andere | 6/8 (75) | 1,1 [0,8; NE] | 4/8 (50) | 2,7 [0,3; NE] | 2,31 [0,64; 8,41] 0,1910 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC) | | | | | |
| sAAIPI (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0300 | | | | | |
| 0-1 | 7/98 (7) | NE [NE; NE] | 20/93 (22) | NE [NE; NE] | 0,26 [0,11; 0,62] 0,0011 |
| 2-3 | 16/80 (20) | 25,6 [NE; NE] | 13/75 (17) | NE [NE; NE] | 1,00 [0,48; 2,11] 0,9960 |
| Thrombozytenzahl vermindert (PT) | | | | | |
| Region, Interaktions-p-Wert=0,0332 | | | | | |
| Nordamerika | 30/138 (22) | NE [NE; NE] | 46/120 (38) | NE [3,1; NE] | 0,48 [0,30; 0,76] 0,0014 |
| Rest der Welt | 2/40 (5) | NE [NE; NE] | 18/48 (38) | NE [2,6; NE] | 0,10 [0,02; 0,43] 0,0001 |
| ECOG-PS, Interaktions-p-Wert=0,0410 | | | | | |
| 0 | 11/95 (12) | NE [NE; NE] | 37/94 (39) | NE [2,9; NE] | 0,22 [0,11; 0,44] <0,0001 |
| 1 | 21/83 (25) | NE [NE; NE] | 27/74 (36) | NE [3,1; NE] | 0,60 [0,34; 1,06] 0,0762 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC) | | | | | |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived), Interaktions-p-Wert=0,0044 | | | | | |
| Primär refraktär | 97/131 (74) | 1,0 [0,8; 1,1] | 58/125 (46) | 2,8 [2,3; NE] | 1,85 [1,33; 2,56] 0,0002 |
| Rezidiv ≤12 Monate | 34/46 (74) | 1,0 [0,9; 1,2] | 35/43 (81) | 0,8 [0,3; 2,5] | 0,79 [0,49; 1,28] 0,3283 |

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

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Hyponatriämie (PT) | | | | | |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0491 | | | | | |
| Primär refraktär | 17/131 (13) | NE [NE; NE] | 2/123 (2) | NE [NE; NE] | 7,93 [1,83; 34,37] 0,0010 |
| Rezidiv ≤12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie | 8/47 (17) | NE [NE; NE] | 6/45 (13) | NE [NE; NE] | 1,26 [0,44; 3,62] 0,6729 |
| Ansprechen auf die Erstlinientherapie (derived), Interaktions-p-Wert=0,0429 | | | | | |
| Primär refraktär | 17/131 (13) | NE [NE; NE] | 2/125 (2) | NE [NE; NE] | 8,09 [1,87; 35,03] 0,0009 |
| Rezidiv ≤12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie | 8/46 (17) | NE [NE; NE] | 6/43 (14) | NE [NE; NE] | 1,22 [0,42; 3,51] 0,7140 |
| Psychiatrische Erkrankungen (SOC) | | | | | |
| ECOG-PS, Interaktions-p-Wert=0,0242 | | | | | |
| 0 | 37/95 (39) | NE [4,3; NE] | 27/94 (29) | NE [NE; NE] | 1,36 [0,83; 2,24] 0,2229 |
| 1 | 46/83 (55) | 1,4 [1,2; NE] | 13/74 (18) | NE [NE; NE] | 3,58 [1,93; 6,64] <0,0001 |
| sAAIPI (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0138 | | | | | |
| 0-1 | 40/98 (41) | NE [3,5; NE] | 27/93 (29) | NE [NE; NE] | 1,34 [0,82; 2,18] 0,2409 |
| 2-3 | 43/80 (54) | 1,5 [1,2; NE] | 13/75 (17) | NE [NE; NE] | 3,83 [2,05; 7,16] <0,0001 |
| sAAIPI (derived), Interaktions-p-Wert=0,0155 | | | | | |
| 0-1 | 38/94 (40) | NE [3,5; NE] | 27/93 (29) | NE [NE; NE] | 1,34 [0,81; 2,19] 0,2487 |
| 2-3 | 45/84 (54) | 1,5 [1,2; NE] | 13/75 (17) | NE [NE; NE] | 3,75 [2,02; 6,98] <0,0001 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (SOC) | | | | | |
| Molekularer Subtyp (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0369 | | | | | |
| Keimzentrumsartig | 57/94 (61) | 1,2 [1,1; 3,5] | 28/78 (36) | NE [3,3; NE] | 1,89 [1,20; 2,97] 0,0050 |
| Aktivierte B-Zell- ähnlich | 22/47 (47) | NE [1,1; NE] | 23/49 (47) | 3,4 [1,4; NE] | 0,85 [0,47; 1,53] 0,5771 |

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|---|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Husten (PT) | | | | | |
| sAAIPI (IXRS), Interaktions-p-Wert=0,0187 | | | | | |
| 0-1 | 22/98 (22) | NE [NE; NE] | 14/93 (15) | NE [NE; NE] | 1,36 [0,69; 2,66] 0,3688 |
| 2-3 | 25/80 (31) | NE [NE; NE] | 4/75 (5) | NE [NE; NE] | 6,54 [2,28; 18,81] <0,0001 |
| sAAIPI (derived), Interaktions-p-Wert=0,0289 | | | | | |
| 0-1 | 22/94 (23) | NE [NE; NE] | 14/93 (15) | NE [NE; NE] | 1,43 [0,73; 2,79] 0,2986 |
| 2-3 | 25/84 (30) | NE [NE; NE] | 4/75 (5) | NE [NE; NE] | 6,16 [2,14; 17,71] 0,0001 |
| Hypoxie (PT) | | | | | |
| Abstammung, Interaktions-p-Wert=0,0335 | | | | | |
| Kaukasisch | 33/144 (23) | NE [NE; NE] | 9/145 (6) | NE [NE; NE] | 3,89 [1,86; 8,13] <0,0001 |
| Andere | 5/34 (15) | NE [NE; NE] | 4/23 (17) | NE [4,5; NE] | 0,73 [0,20; 2,73] 0,6382 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 | | | | | |
| Ein HR<1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. | | | | | |
| Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

Tabelle 4-72: Ergebnisse interagierender Subgruppen der Subgruppenanalyse für häufige schwere UE (Grad ≥ 3) nach SOC und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studie ZUMA-7, mSAF)

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Thrombozytopenie (PT) | | | | | |
| Alter, Interaktions-p-Wert=0,0157 | | | | | |
| <65 Jahre | 6/127 (5) | NE [NE; NE] | 27/113 (24) | NE [NE; NE] | 0,15 [0,06; 0,37] <0,0001 |
| ≥ 65 Jahre | 8/51 (16) | NE [NE; NE] | 10/55 (18) | NE [NE; NE] | 0,80 [0,32; 2,04] 0,6432 |
| Thrombozytenzahl vermindert (PT) | | | | | |
| ECOG-PS, Interaktions-p-Wert=0,0219 | | | | | |
| 0 | 2/95 (2) | NE [NE; NE] | 34/94 (36) | NE [3,3; NE] | 0,04 [0,01; 0,16] <0,0001 |
| 1 | 11/83 (13) | NE [NE; NE] | 26/74 (35) | NE [3,1; NE] | 0,28 [0,13; 0,56] 0,0002 |
| Erkrankungen des Nervensystems (SOC) | | | | | |
| ECOG-PS, Interaktions-p-Wert=0,0392 | | | | | |
| 0 | 18/95 (19) | NE [NE; NE] | 12/94 (13) | 32,2 [NE; NE] | 1,52 [0,72; 3,22] 0,2716 |
| 1 | 23/83 (28) | NE [NE; NE] | 3/74 (4) | NE [NE; NE] | 7,23 [2,17; 24,12] 0,0002 |
| Gefäßerkrankungen (SOC) | | | | | |
| Prognostischer Marker (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0253 | | | | | |
| HGBL Double-Hit/Triple-Hit | 4/40 (10) | 35,7 [NE; NE] | 5/31 (16) | NE [4,0; NE] | 0,38 [0,09; 1,62] 0,1754 |
| Doppel-Expressor Lymphom | 10/44 (23) | NE [NE; NE] | 1/33 (3) | NE [NE; NE] | 7,95 [1,02; 62,13] 0,0186 |
| Art der Erkrankung (Zentrallabor), Interaktions-p-Wert=0,0074 | | | | | |
| DLBCL | 24/125 (19) | 35,7 [35,7; NE] | 4/119 (3) | NE [NE; NE] | 5,36 [1,85; 15,56] 0,0005 |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 3/32 (9) | NE [NE; NE] | 5/25 (20) | NE [3,3; NE] | 0,37 [0,09; 1,56] 0,1573 |

| Endpunkt | Axi-Cel N=178 | | SOCT N=168 | | Axi-Cel versus SOCT HR [95%-KI], p-Wert |
|--|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---|
| | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Patienten mit Ereignis n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | |
| Art der Erkrankung (Prüfarzt), Interaktions-p-Wert=0,0067 | | | | | |
| DLBCL nicht andernweitig klassifiziert | 24/108 (22) | 53,1 [NE; NE] | 4/110 (4) | NE [NE; NE] | 6,12 [2,11; 17,69] 0,0001 |
| Großzellige Transformation vom follikulären Lymphom | 2/19 (11) | NE [NE; NE] | 0/25 (0) | NE [NE; NE] | NE |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 3/43 (7) | 35,7 [NE; NE] | 5/25 (20) | NE [3,3; NE] | 0,18 [0,03; 0,93] 0,0222 |
| Andere | 1/8 (13) | NE [13; NE] | 2/8 (25) | NE [0,1; NE] | 0,40 [0,04; 4,49] 0,4459 |
| Hypotonie (PT) | | | | | |
| Art der Erkrankung (Zentrallabor), Interaktions-p-Wert=0,0147 | | | | | |
| DLBCL | 16/125 (13) | NE [NE; NE] | 1/119 (1) | NE [NE; NE] | 15,53 [2,06; 117,06] 0,0003 |
| HGBL mit/ohne MYC und BCL2 und/oder BCL6-Translokation | 2/32 (6) | NE [NE; NE] | 3/25 (12) | NE [4,0; NE] | 0,40 [0,07; 2,46] 0,3082 |
| Datenschnitt: 25. Januar 2023 Ein HR<1 bedeutet einen Vorteil für die Behandlung mit Axi-Cel. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); PT: Preferred Term; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis | | | | | |

Insgesamt zeichnet sich über die verschiedenen Endpunkte der Sicherheit hinweg kein Muster bezüglich den Subgruppenanalysen ab. Deswegen wird von keinen fazitrelevanten Effektmodifikationen ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Tabelle 4-73: Liste der eingeschlossenen Studien

| Studie | Registereinträge [Quelle] | Studienberichte [Quelle] | Publikation [Quelle] |
|---|---|-----------------------------|-------------------------|
| ZUMA-7 | ClinicalTrials.gov [45] EU-CTR [46] ICTRP [47-52] AMIce [53] | ja [14, 19, 55] | ja [5, 7, 44] |
| AMIce: Arzneimittel-Informationssystem; EU: Europäische Union (European Union); EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform | | | |

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein-

*bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und

stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

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

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

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

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> | |
| | |

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine umfassende systematische bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche bestätigt (siehe Abschnitte 4.2.3.2, 4.2.3.3, Anhang 4-A und Anhang 4-B).

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Axi-Cel gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT bei erwachsenen Patienten mit DLBCL und HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, wurde eine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel eingeschlossen. Die Studie ZUMA-7 untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit DLBCL und HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine SCT geeignet sind. Sie entspricht aufgrund ihres randomisierten, kontrollierten Designs der Evidenzstufe Ib und weist eine hohe Ergebnissicherheit mit entsprechend niedrigem Verzerrungspotenzial auf. Primär wurde der neueste Datenschnitt vom 25. Januar 2023 herangezogen, für die Endpunkte EFS und die patientenberichteten Endpunkte die Ergebnisse des Datenschnitts vom 18. März 2021. Für das EFS wurde der frühere Datenschnitt herangezogen, da danach die Krankheitsbeurteilung nicht mehr durch ein verblindetes, zentrales Komitee erfolgte, sondern nur noch durch den Prüfarzt. Im vorherigen Verfahren zogen das IQWiG und der G-BA zur Ableitung des Zusatznutzens das EFS nach verblindeter zentraler Bewertung zum Datenschnitt vom 18. März 2021 heran [2, 3].

Aussagekraft der Nachweise auf Studienebene der Studie ZUMA-7

Das IQWiG äußerte in der Nutzenbewertung des vorherigen Verfahrens zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation (Vorgangsnummer 2022-11-15-D-890) Bedenken hinsichtlich eines hohen endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials in der Studie ZUMA-7 aufgrund Protokolländerungen in Amendment 5 und einer potenziell datengetriebenen Natur dieser Änderungen [3].

Im entsprechenden Amendment vom 25. Juni 2020 wurde der Auslöser der primären EFS-Analyse von 270 EFS-Ereignissen auf 250 EFS-Ereignisse gesenkt und die Mindestnachbeobachtungszeit von 150 Tagen auf 9 Monate verlängert. Begründet wurde die Reduktion der Ereigniszahl durch die Verlangsamung der beobachteten EFS-Ereignisse ab Ende 2019 und durch mögliche verpasste Studienvisiten durch die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie, sowie COVID-19-assoziierte Todesfälle.

Verblindete statistische Vorhersagemodelle auf Basis der bis zur Einführung des Amendments beobachteten, über beide Behandlungsarme gepoolten EFS-Ereignisraten deuteten an, dass die ursprünglich angenommene Anzahl an EFS-Ereignissen von 270 bis Ende 2021 oder darüber hinaus durch die geringere Zahl an beobachteten Ereignissen bis zu diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht erreicht wird. In den Protokollversionen 1 bis 4 wurde die Anzahl von 250 EFS-Ereignissen als akzeptierte untere Grenze unter Erhalt der Power bereits angenommen.

Die Dauer der Mindestnachbeobachtungszeit für die primäre EFS-Analyse wurde von 150 Tagen auf 9 Monate nach der Randomisierung verlängert, um eine ausreichende Reife der Daten und Aussagekraft der Ergebnisse (Power >85%) zu gewährleisten. Es wurde davon ausgegangen, dass die Durchführung der primären EFS-Analyse, wenn die Daten ausgereift sind, bei dennoch ausreichender Aussagekraft (Power 88,5% statt 90,9%) das Risiko aufwiegt,

auf unbestimmte Zeit auf 270 Ereignisse zu warten. Außerdem wurde die Auffassung vertreten, dass eine weitere Verzögerung bei der Durchführung der primären EFS-Analyse zu einer Kombination aus verpassten Bewertungen und Todesfällen aufgrund von Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie geführt hätte, wodurch zusätzliche Störfaktoren für das EFS eingeführt und die Interpretierbarkeit der Daten verringert worden wäre.

Diese Punkte wurden vom pharmazeutischen Unternehmer bereits in der Stellungnahme adressiert. Der G-BA sah in seinen Tragenden Gründen die Erklärung zu den Gründen der Protokolländerung als plausibel an und leitete endpunktübergreifend kein hohes Verzerrungspotenzial ab [2]. Insgesamt ist somit von einer hohen Ergebnissicherheit mit entsprechend niedrigem Verzerrungspotenzial der Studie ZUMA-7 auszugehen.

Aussagekraft der Nachweise auf Endpunktebene der Studie ZUMA-7

Alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Endpunkte sind valide und patientenrelevante Endpunkte, die unter anderem vom IQWiG, dem G-BA und der EMA als solche anerkannt wurden. Die Endpunkte wurden gemäß aktuellen Leitlinien und Standards erfasst und bewertet. In der Studie ZUMA-7 wurde auf Endpunktebene das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte OS, EFS, PFS, Objektives Ansprechen sowie DOR aufgrund der verblindeten zentralen Beurteilung oder der eindeutigen Interpretierbarkeit des Endpunkts OS als niedrig eingestuft.

Im Addendum der Nutzenbewertung des IQWiG wurde angemerkt, dass für einen relevanten Anteil der Patienten im Vergleichsarm der Beginn einer Folgetherapie potenziell noch nicht angezeigt war, was sich verzerrend auf das OS auswirken könnte [9]. Eine solche mögliche Verzerrung kann nicht ausgeschlossen werden; aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene wird dennoch von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial für das OS ausgegangen. In seinen Tragenden Gründen stuft der G-BA das Verzerrungspotenzial für das OS in der Studie ZUMA-7 ebenfalls als niedrig ein [2].

Für den Endpunkt EFS urteilte der G-BA in seinen Tragenden Gründen trotz Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung des Endpunkts, dass die Ergebnisse aufgrund großer Effekte hinreichend aussagekräftig seien, um eine Bewertung hinsichtlich des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes vorzunehmen [2]. Durch die Darstellung einer neuen Definition eines modifizierten EFS inklusive Sensitivitätsanalysen werden die genannten Unsicherheiten adressiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und die genannten großen Effekte bestätigt.

Insgesamt kann also für die Endpunkte der Mortalität und Morbidität aufgrund des jeweils niedrigen Verzerrungspotenzials bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Aufgrund des offenen Studiendesigns wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE als hoch eingestuft. Für die Endpunkte der Sicherheit kann bezüglich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dementsprechend jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Endpunkte der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden aufgrund großer Unsicherheiten (siehe Abschnitte 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7) nur unterstützend dargestellt und nicht für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Für alle Hauptanalysen der Endpunkte werden Subgruppenanalysen vorgelegt.

Fazit zur Aussagekraft der Nachweise

Insgesamt kann aufgrund der hohen Studienqualität und auf Basis der Ergebnisse der Studie ZUMA-7 für Patienten mit DLBCL und HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und die für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das DLBCL ist eine sehr heterogene, neoplastische Erkrankung des lymphatischen Systems und zählt zu den häufigsten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Erwachsenen [61]. Es tritt überwiegend bei älteren Patienten im siebten Lebensjahrzehnt auf, jedoch können auch junge Patienten und selten Kinder betroffen sein. Die Therapie in der Erstlinie besteht aus einer Kombination von Rituximab mit einer Polychemotherapie (R-CHOP) oder abhängig vom individuellen Risikoprofil des Patienten aus einem R-CHOP-ähnlichen Protokoll [11, 62]. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben im Rahmen dieser Chemoimmuntherapie liegt bei 60-70% [61].

Etwa 30-45% der Patienten sprechen jedoch nicht auf die Erstlinientherapie an oder erleiden nach Remission einen Rückfall [57, 63, 64]. Eine besonders schlechte Prognose haben Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, also Patienten mit einem Rezidiv/einer refraktären Erkrankung innerhalb von 12 Monaten (Frührezidiv): diese haben ein geringeres Gesamtüberleben als Patienten mit einem späteren Rezidiv und sprechen nach einer Erstlinientherapie schlechter auf eine Zweitlinientherapie an [57, 58, 65]. Außerdem ist für diese Patienten die Auswahl an weiteren Therapiemöglichkeiten begrenzt. Die ASCT, die vor Zulassung der CAR-T-Zell-Therapie die Standardtherapie in der Zweitlinie mit kurativem Ansatz war, ist für diese Patienten aufgrund von fortgeschrittenem Alter oder Komorbiditäten nur zum Teil eine Therapieoption [11, 57, 65, 66].

Entsprechend besteht für Patienten mit r/r DLBCL in der Zweitlinie ein hoher Bedarf an wirksamen und kurativen Therapiemöglichkeiten. Dies ist vor allem durch das schlechte Ansprechen vieler r/r DLBCL-Patienten auf die Induktionstherapie im Rahmen der ASCT bedingt, was zur Folge hat, dass nur ein Bruchteil aller Patienten Zugang zur ASCT als kurative Therapieoption in der Zweitlinie erhält. Axi-Cel erweitert als CAR-T-Zell-Therapie die kurativen Behandlungsmöglichkeiten von Patienten mit r/r DLBCL und zeichnet sich durch eine hohe Herstellungseffizienz sowie eine schnelle Verfügbarkeit aus [67, 68]. Eine CAR-T-Zell-Therapie mit Axi-Cel kann einem breiten Patientenkollektiv angeboten werden, z. B. auch älteren Patienten, die möglicherweise nicht für eine der im Rahmen einer Stammzelltransplantation durchgeführten Hochdosischemotherapie infrage kommen [11].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Patienten mit einem r/r DLBCL mit Axi-Cel eine wirksame und langanhaltende Therapie zur Verfügung steht, die einen kurativen Ansatz verfolgt. Mit der Empfehlung der CAR-T-Zell-Therapie in den Leitlinien ist diese als Standard in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit einem Frührezidiv etabliert [11, 66]. Die hohe Wirksamkeit einer CAR-T-Zell-Therapie und das sehr gute Ansprechen der Patienten hat einen Paradigmenwechsel im Umgang mit r/r DLBCL-Patienten bewirkt: die frühere Einteilung in „Hochdosisfähig“ bzw. „Nicht-Hochdosisfähig“ spielt bei Patienten mit einem Frührezidiv zwar im klinischen Alltag weiterhin eine Rolle, gemäß der deutschen Leitlinie ist aber entscheidender, ob die Patienten für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind oder nicht [11].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBl, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist. Die Aussagen zum Zusatznutzen werden im vorliegenden Dossier, welches auf Basis der Befristung durch den G-BA eingereicht wird, innerhalb der Teilpopulation von erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL, die für eine HDT geeignet sind, gegenüber der zVT Induktionstherapie mit R-GDP, R-ICE oder R-DHAP gefolgt von einer HDT mit anschließender ASCT oder alloSCT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie, getroffen.

Der Nutzenbewertung von Axi-Cel liegt die internationale, multizentrische, offene, Phase III-RCT ZUMA-7, die einen direkten Vergleich des zbAM Axi-Cel mit der zVT erlaubt, zu Grunde.

Das Ausmaß des Zusatznutzens wird, sofern erhoben und sofern adäquate Daten vorliegen, anhand der folgenden patientenrelevanten Endpunkte abgeleitet (siehe Abschnitt 4.2.5.2):

- Mortalität: OS
- Morbidität:
 - Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand EFS
 - PFS
 - ORR
 - CR
 - DOR
 - Symptomatik: EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 Symptomskalen/-items (ergänzend)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität: EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus (ergänzend)
- Sicherheit: UE

Tabelle 4-85 liefert eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse der Studie ZUMA-7 sowie die daraus folgende Ableitung des Zusatznutzens. Für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wird der Zusatznutzen primär anhand des post-hoc definierten mEFS 1 abgeleitet; eine ebenfalls post-hoc definierte Sensitivitätsanalyse, mEFS 2, und das in der Studie präspezifizierte EFS werden auch herangezogen. Bezüglich der Sicherheit wird ein UE von speziellem Interesse nur dargestellt, falls auf Gesamtebene, bei den schweren oder bei den schwerwiegenden Ereignissen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Das CRS wird unabhängig davon dargestellt, da es nur für den Axi-Cel-Arm erhoben wurde. UE nach SOC/PT werden nur dargestellt, sofern ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt.

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Studie ZUMA-7, RCT mit dem zu vergleichenden Wirkstoff

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|--|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|--|--|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Mortalität | | | | | | |
| OS | 82/180 (46) | NE [28,6; NE] | 95/179 (53) | 31,1 [17,1; NE] | HR: 0,726 [0,540; 0,977] 0,0168 | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode | 82/180 (46) | NE [28,6; NE] | 91/179 (51) | 15,5 [9,7; NE] | HR: 0,608 [0,449; 0,824] 0,0006 | |
| Morbidität | | | | | | |
| Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des ereignisfreien Überlebens | | | | | | |
| post-hoc mEFS 1 | 108/180 (60) | 7,2 [4,9; 15,5] | 133/179 (74) | 2,1 [1,7; 2,8] | HR: 0,412 [0,317; 0,535] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| post-hoc mEFS 2 (Sensitivitätsanalyse) | 106/180 (59) | 10,2 [5,1; 15,8] | 125/179 (70) | 2,8 [2,1; 3,9] | HR: 0,469 [0,360; 0,611] <0,0001 | |
| EFS (präspezifiziert) | 108/180 (60) | 8,3 [4,5; 15,8] | 144/179 (80) | 2,0 [1,6; 2,8] | HR: 0,398 [0,308; 0,514] <0,0001 | |
| Progressionsfreies Überleben und Tumoransprechen (Prüfarztbeurteilung) | | | | | | |
| PFS | 101/180 (56) | 14,7 [5,4; 43,5] | 106/179 (59) | 3,7 [2,9; 5,3] | HR: 0,506 [0,383; 0,669] <0,0001 | Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen |
| ORR | 149/180 (83) | - | 80/179 (45) | - | RR: 1,85 [1,55; 2,21] <0,0001 | |
| CR | 110/180 (61) | - | 61/179 (34) | - | RR: 1,79 [1,42; 2,27] <0,0001 | |
| DOR | 73/149 (49) | 41,7 [13,6; NE] | 43/80 (54) | 7,8 [5,0; NE] | HR: 0,791 [0,539; 1,162] 0,1144 | |
| Symptomatik | | | | | | |
| EQ-5D-5L VAS | Die Analysen zu diesen Endpunkten werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen ^a . | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 | | | | | | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|--|--------------------------------|------------------|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | | | | | |
| Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 | Die Analysen zu diesen Endpunkten werden zur Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen ^a . | | | | | Zusatznutzen nicht belegt |
| Sicherheit | | | | | | |
| Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse | | | | | | |
| UE aller Grade | 178/178 (100) | 0,4 [0,3; 0,6] | 168/168 (100) | 0,1 [0,1; 0,1] | HR: 0,39 [0,31; 0,50] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Schwere UE (Grad ≥3) | 164/178 (92) | 0,9 [0,8; 1,0] | 140/168 (83) | 0,5 [0,4; 0,5] | HR: 0,93 [0,74; 1,17] 0,5055 | |
| SUE | 108/178 (61) | 3,6 [1,4; 8,7] | 78/168 (46) | 4,6 [3,1; 8,6] | HR: 1,04 [0,77; 1,41] 0,7926 | |
| Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse | | | | | | |
| Neurologische Ereignisse | 110/178 (62) | 1,3 [1,2; 1,4] | 33/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 3,95 [2,67; 5,84] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| Grad ≥3 | 38/178 (21) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 38,28 [5,26; 278,75] <0,0001 | |
| Schwerwiegend | 34/178 (19) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 32,82 [4,49; 239,79] <0,0001 | |
| CRS | 157/178 (88) | 1,0 [0,1; 0,1] | - | - | - | |
| Grad ≥3 | 11/178 (6) | NE [NE; NE] | - | - | - | |
| Schwerwiegend | 29/178 (16) | NE [NE; NE] | - | - | - | |
| Hypogammaglobulinämie | 22/178 (12) | 5,1 [5,0; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 15,67 [2,10; 117,17] 0,0003 | |
| Grad ≥3 | 0/178 | NE [NE; NE] | 0/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |
| Schwerwiegend | 0/178 | NE [NE; NE] | 0/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Zytopenie | 143/178 (80) | 1,0 [0,9; 1,1] | 135/168 (80) | 0,7 [0,5; 1,1] | HR: 0,88 [0,69; 1,11] 0,2679 | |
| Grad ≥ 3 | 135/178 (76) | 1,1 [1,0; 1,1] | 126/168 (75) | 1,1 [0,7; 1,9] | HR: 0,89 [0,69; 1,13] 0,3310 | |
| Schwerwiegend | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 31/168 (18) | NE [NE; NE] | HR: 0,25 [0,13; 0,49] <0,0001 | |
| Autoimmun- erkrankungen | 22/178 (12) | 5,1 [5,0; NE] | 3/168 (2) | 17,9 [NE; NE] | HR: 8,75 [2,05; 37,32] 0,0004 | |
| Grad ≥ 3 | 0/178 | NE [NE; NE] | 0/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |
| Schwerwiegend | 0/178 | NE [NE; NE] | 1/168 | NE [NE; NE] | HR: NE | |
| Herzrhythmus- störungen | 87/178 (49) | 3,9 [1,2; NE] | 34/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 2,82 [1,89; 4,20] <0,0001 | |
| Grad ≥ 3 | 8/178 (4) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 3,34 [0,71; 15,82] 0,1066 | |
| Schwerwiegend | 10/178 (6) | NE [NE; NE] | 4/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 2,13 [0,67; 6,82] 0,1919 | |
| Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT | | | | | | |
| Häufige UE nach SOC/PT | | | | | | |
| PT: Febrile Neutropenie | 7/178 (4) | 28,3 [12,1; NE] | 46/168 (27) | 7,2 [4,5; NE] | HR: 0,05 [0,02; 0,13] <0,0001 | Zusatznutzen nicht belegt |
| PT: Neutropenie | 77/178 (43) | NE [1,8; NE] | 29/168 (17) | NE [NE; NE] | HR: 2,72 [1,77; 4,17] <0,0001 | |
| PT: Thrombo- zytopenie | 23/178 (13) | NE [NE; NE] | 41/168 (24) | NE [NE; NE] | HR: 0,45 [0,27; 0,76] 0,0019 | |
| SOC: Herz- erkrankungen | 87/178 (49) | 3,9 [1,2; NE] | 36/168 (21) | NE [NE; NE] | HR: 2,64 [1,79; 3,90] <0,0001 | |
| PT: Sinus- tachykardie | 61/178 (34) | NE [NE; NE] | 17/168 (10) | NE [NE; NE] | HR: 3,79 [2,21; 6,50] <0,0001 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|-----------------|--------------------------------|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | 5/178 (3) | NE [NE; NE] | 18/168 (11) | NE [NE; NE] | HR: 0,23 [0,09; 0,63] 0,0018 | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts | 151/178 (85) | 0,8 [0,8; 0,9] | 143/168 (85) | 0,2 [0,1; 0,3] | HR: 0,67 [0,53; 0,84] 0,0004 | |
| PT: Übelkeit | 96/178 (54) | 1,2 [1,1; NE] | 116/168 (69) | 0,8 [0,5; 1,5] | HR: 0,55 [0,42; 0,72] <0,0001 | |
| PT: Stomatitis | 6/178 (3) | NE [NE; NE] | 29/168 (17) | NE [NE; NE] | HR: 0,13 [0,05; 0,32] <0,0001 | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 165/178 (93) | 0,9 [0,8; 0,9] | 125/168 (74) | 0,6 [0,3; 0,9] | HR: 1,32 [1,04; 1,68] 0,0213 | |
| PT: Schüttelfrost | 48/178 (27) | NE [NE; NE] | 14/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 3,42 [1,88; 6,20] <0,0001 | |
| PT: Schleimhaut- entzündung | 1/178 (1) | NE [NE; NE] | 16/168 (10) | 7,0 [4,9; NE] | HR: 0,04 [0,01; 0,32] <0,0001 | |
| PT: Fieber | 161/178 (90) | 1,0 [0,9; 1,0] | 43/168 (26) | 6,9 [NE; NE] | HR: 8,87 [6,21; 12,68] <0,0001 | |
| SOC: Leber- und Gallenerkrankungen | 19/178 (11) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,83 [1,72; 19,72] 0,0013 | |
| PT: Hyper- transaminasämie | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 11,24 [1,46; 86,50] 0,0034 | |
| SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 98/178 (55) | 4,3 [2,7; 10,9] | 55/168 (33) | 9,0 [4,6; NE] | HR: 1,44 [1,03; 2,02] 0,0315 | |
| PT: Orale Candidose | 16/178 (9) | NE [NE; NE] | 5/168 (3) | 7,1 [NE; NE] | HR: 3,73 [1,24; 11,17] 0,0116 | |
| PT: Rhinovirus- infektion | 11/178 (6) | 21,9 [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 4,23 [0,92; 19,36] 0,0434 | |
| SOC: Verletzung, Vergiftung und durch | 23/178 (13) | 25,6 [NE; NE] | 33/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 0,53 [0,31; 0,92] 0,0214 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|---|-----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| Eingriffe bedingte Komplikationen | | | | | | |
| PT: Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion | 1/178 (1) | NE [NE; NE] | 13/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 0,06 [0,01; 0,49] 0,0004 | |
| PT: Alaninamino- transferase erhöht | 37/178 (21) | NE [NE; NE] | 16/168 (10) | NE [NE; NE] | HR: 2,16 [1,20; 3,88] 0,0084 | |
| PT: C-reaktives Protein erhöht | 23/178 (13) | NE [NE; NE] | 4/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,59 [1,93; 16,15] 0,0003 | |
| PT: Thrombozy- tenzahl vermindert | 32/178 (18) | NE [NE; NE] | 64/168 (38) | NE [3,3; NE] | HR: 0,38 [0,25; 0,59] <0,0001 | |
| PT: Gewicht erhöht | 5/178 (3) | NE [NE; NE] | 12/168 (7) | NE [NE; NE] | HR: 0,36 [0,13; 1,02] 0,0443 | |
| SOC: Stoffwechsel- und Ernähr- ungsstörungen | 131/178 (74) | 1,0 [0,9; 1,1] | 93/168 (55) | 2,6 [1,7; 3,1] | HR: 1,44 [1,10; 1,88] 0,0068 | |
| PT: Hyper- glykämie | 33/178 (19) | NE [NE; NE] | 17/168 (10) | NE [NE; NE] | HR: 1,80 [1,00; 3,23] 0,0465 | |
| PT: Hypo- magnesiämie | 23/178 (13) | 5,0 [NE; NE] | 34/168 (20) | NE [NE; NE] | HR: 0,52 [0,30; 0,89] 0,0158 | |
| PT: Hyponatriämie | 25/178 (14) | NE [NE; NE] | 8/168 (5) | NE [NE; NE] | HR: 2,89 [1,30; 6,41] 0,0062 | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 137/178 (77) | 1,1 [1,0; 1,1] | 87/168 (52) | 3,0 [2,3; NE] | HR: 1,64 [1,25; 2,15] 0,0003 | |
| PT: Schwindel- gefühl | 40/178 (22) | NE [NE; NE] | 21/168 (13) | NE [NE; NE] | HR: 1,70 [1,00; 2,89] 0,0450 | |
| PT: Dysgeusie | 5/178 (3) | NE [NE; NE] | 14/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 0,29 [0,11; 0,82] 0,0127 | |
| PT: Enzephalo- pathie | 31/178 (17) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 15,39 [3,68; 64,28] <0,0001 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|-----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|--|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| PT: Kopf- schmerzen | 83/178 (47) | NE [1,2; NE] | 43/168 (26) | 7,0 [NE; NE] | HR: 2,02 [1,39; 2,93] 0,0001 | |
| PT: Periphere sensorische Neuropathie | 1/178 (1) | NE [NE; NE] | 10/168 (6) | NE [NE; NE] | HR: 0,08 [0,01; 0,61] 0,0018 | |
| PT: Somnolenz | 19/178 (11) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 9,05 [2,11; 38,84] 0,0003 | |
| PT: Tremor | 44/178 (25) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 45,93 [6,33; 333,18] <0,0001 | |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 83/178 (47) | 27,6 [1,5; NE] | 40/168 (24) | NE [NE; NE] | HR: 2,08 [1,43; 3,04] <0,0001 | |
| PT: Agitiertheit | 11/178 (6) | NE [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 4,92 [1,09; 22,25] 0,0215 | |
| PT: Verwirrtheits- zustand | 41/178 (23) | 27,6 [NE; NE] | 4/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 9,97 [3,57; 27,88] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 105/178 (59) | 1,2 [1,1; 3,5] | 72/168 (43) | NE [NE; NE] | HR: 1,39 [1,03; 1,88] 0,0295 | |
| PT: Husten | 47/178 (26) | NE [NE; NE] | 18/168 (11) | NE [NE; NE] | HR: 2,46 [1,43; 4,24] 0,0008 | |
| PT: Schluckauf | 9/178 (5) | NE [NE; NE] | 21/168 (13) | NE [NE; NE] | HR: 0,36 [0,16; 0,78] 0,0070 | |
| PT: Hypoxie | 38/178 (21) | NE [NE; NE] | 13/168 (8) | NE [NE; NE] | HR: 2,80 [1,49; 5,26] 0,0008 | |
| PT: Pleuraerguss | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 3,47 [0,98; 12,35] 0,0404 | |
| PT: Erythem | 12/178 (7) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 3,59 [1,01; 12,74] 0,0345 | |
| SOC: Gefäß- erkrankungen | 100/178 (56) | 1,4 [1,2; NE] | 56/168 (33) | NE [3,7; NE] | HR: 1,88 [1,35; 2,61] 0,0001 | |

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

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|--|----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| PT: Hypotonie | 80/178 (45) | NE [1,4; NE] | 25/168 (15) | NE [NE; NE] | HR: 3,56 [2,27; 5,59] <0,0001 | |
| Häufige schwere UE nach SOC/PT | | | | | | |
| PT: Febrile Neutropenie | 7/178 (4) | 28,3 [12,1; NE] | 46/168 (27) | 7,2 [4,5; NE] | HR: 0,05 [0,02; 0,13] <0,0001 | |
| PT: Neutropenie | 74/178 (42) | NE [3,1; NE] | 28/168 (17) | NE [NE; NE] | HR: 2,71 [1,75; 4,19] <0,0001 | |
| PT: Thrombo- zytopenie | 14/178 (8) | NE [NE; NE] | 37/168 (22) | NE [NE; NE] | HR: 0,29 [0,16; 0,55] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts | 21/178 (12) | 12,0 [NE; NE] | 30/168 (18) | 5,0 [5,0; NE] | HR: 0,53 [0,30; 0,94] 0,0261 | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 30/178 (17) | 6,0 [NE; NE] | 13/168 (8) | 7,1 [4,9; NE] | HR: 2,20 [1,12; 4,31] 0,0183 | |
| PT: Fieber | 15/178 (8) | 6,0 [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 13,18 [1,73; 100,25] 0,0012 | |
| PT: Thrombozy- tenzahl vermindert | 13/178 (7) | NE [NE; NE] | 60/168 (36) | NE [3,4; NE] | HR: 0,14 [0,08; 0,26] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 41/178 (23) | NE [NE; NE] | 15/168 (9) | 32,2 [NE; NE] | HR: 2,70 [1,47; 4,97] 0,0008 | |
| SOC: Psychiatrische Erkrankungen | 18/178 (10) | 27,6 [NE; NE] | 2/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 7,87 [1,82; 34,10] 0,0011 | |
| PT: Hypotonie | 21/178 (12) | NE [NE; NE] | 5/168 (3) | NE [NE; NE] | HR: 3,88 [1,46; 10,31] 0,0033 | |
| Häufige SUE nach SOC/PT | | | | | | |
| SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 12/178 (7) | 21,1 [6,0; NE] | 26/168 (15) | NE [NE; NE] | HR: 0,19 [0,08; 0,44] <0,0001 | |
| PT: Febrile Neutropenie | 6/178 (3) | 28,3 [12,1; NE] | 22/168 (13) | NE [NE; NE] | HR: 0,09 [0,03; 0,32] <0,0001 | |

| Endpunkt | Axi-Cel | | SOCT | | Vergleich Axi-Cel vs. SOCT | Ausmaß und Aussage- sicherheit |
|---|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | n/N (%) | Median (Monate) [95%-KI] | Effektschätzer [95%-KI] p-Wert | |
| SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 36/178 (20) | 6,0 [NE; NE] | 11/168 (7) | 8,6 [4,9; NE] | HR: 3,39 [1,68; 6,85] 0,0003 | |
| PT: Fieber | 34/178 (19) | 6,0 [NE; NE] | 8/168 (5) | 8,6 [NE; NE] | HR: 4,67 [2,07; 10,53] <0,0001 | |
| SOC: Erkrankungen des Nervensystems | 33/178 (19) | 18,0 [NE; NE] | 8/168 (5) | 17,9 [17,9; NE] | HR: 4,61 [2,04; 10,44] <0,0001 | |
| PT: Enzephalopathie | 17/178 (10) | NE [NE; NE] | 1/168 (1) | NE [NE; NE] | HR: 16,31 [2,17; 122,49] 0,0002 | |
| SOC: Gefäß- erkrankungen | 21/178 (12) | 35,7 [35,7; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,93 [1,75; 20,06] 0,0011 | |
| PT: Hypotonie | 17/178 (10) | NE [NE; NE] | 3/168 (2) | NE [NE; NE] | HR: 5,27 [1,54; 18,01] 0,0030 | |

Datenschnitt: 25. Januar 2023 (Endpunkte OS, PFS, ORR, CR, DOR, UE)
 Datenschnitt: 18. März 2021 (Endpunkte EFS, Symptomatik anhand der EQ-5D VAS, Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30, Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ C30)
 Dargestellte Analysen auf dem vollständigen Analyse-Set (FAS) für die Endpunkte der Mortalität und Morbidität und auf dem modifizierten Safety-Analyse-Set (mSAF) für die Endpunkte der Sicherheit.
 UE nach SOC und PT werden in dieser Tabelle nur dargestellt, falls ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Ein UE von speziellem Interesse wird in dieser Tabelle nur dargestellt, falls auf Gesamtebene, bei den schweren oder bei den schwerwiegenden Ereignissen ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vorliegt. Das UE von speziellem Interesse CRS wird unabhängig davon dargestellt, da es nur für den Axi-Cel-Arm erhoben wurde. Im Vergleichsarm wurde es nicht erhoben, da das CRS ein identifiziertes Risiko von Axi-Cel ist, aber nicht bei Behandlung mit der im Vergleichsarm gegebenen Therapien auftritt.
 a: Aufgrund des schnell sinkenden Rücklaufs bei den patientenberichteten Endpunkten werden die zugehörigen Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen, aber ergänzend in Modul 4 dargestellt.
 Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall (Confidence Interval); mEFS: Modifiziertes ereignisfreies Überleben (Modified Event-Free Survival); mSAF: Modifiziertes Safety-Analyse-Set; n: Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NE: Nicht abschätzbar (Not Estimable); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PT: Preferred Term; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RPSFT: Rank-Preserving-Structural-Failure-Time; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SOCT: Standard of Care Therapy; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis; VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale)

Mortalität

Bis zum Datenschnitt am 25. Januar 2023 waren 46% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 53% der Patienten im Vergleichsarm der Studie ZUMA-7 verstorben. Das mediane OS wurde im Axi-Cel-Arm nicht erreicht, im SOCT-Arm lag die mediane Ereigniszeit bei 31,1 Monaten.

Die untere Grenze des Konfidenzintervalls der medianen Ereigniszeit im Axi-Cel-Arm liegt mit 28,6 Monaten nah an der medianen Ereigniszeit im SOCT-Arm, in dem die untere Grenze des Konfidenzintervalls deutlich darunter bei 17,1 Monaten liegt. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (HR [95%-KI]: 0,726 [0,540; 0,977]; p=0,0168). Dieser Vorteil von Axi-Cel wird durch die deutliche Differenz zwischen den Behandlungsarmen bezüglich des medianen Überlebens und des zugehörigen Konfidenzintervalls bestärkt.

Ohne Berücksichtigung der Tatsache, dass für Patienten im SOCT-Arm, die nicht auf die randomisierte Behandlung ansprachen oder rezidierten, eine off-Protocol Folgetherapie mit CAR-T-Zell-Therapien möglich war, kann der wahre Behandlungseffekt unterschätzt werden. Daher wird neben der ITT-Analyse auch die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse nach RPSFT-Methode herangezogen. Um den wahren Behandlungseffekt besser einschätzen zu können, ist es sinnvoll, die Ereigniszeiten zu betrachten, die beobachtet worden wären, hätten Patienten im SOCT-Arm nicht auf eine CAR-T-Zell-Therapie gewechselt. Die RPSFT-Analyse bestätigt das statistisch signifikante Ergebnis zugunsten von Axi-Cel im Vergleich zu SOCT und zeigt einen noch deutlicheren Effekt (HR [95%-KI]: 0,608 [0,449; 0,824]; p=0,0006). Somit wird angenommen, dass der wahre Behandlungsunterschied von größerem Ausmaß ist, als er in der primären Analyse geschätzt wurde.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die Mortalität

Für die Endpunktkategorie **Mortalität** wird somit anhand der statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet. Dieser Vorteil zeigt sich als bisher nicht erreichte **deutliche Verbesserung** des therapierelevanten Nutzens durch **eine moderate Verlängerung der Lebensdauer** im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfo [4] von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie. Die Studie ZUMA-7 ist die **erste RCT seit etwa 30 Jahren** in der Indikation DLBCL, bei der ein **statistisch signifikanter Mortalitätsvorteil** gezeigt werden konnte und stellt somit einen Meilenstein im vorliegenden Indikationsgebiet dar [5-7].

Morbidität: Scheitern eines kurativen Therapieansatzes anhand des ereignisfreien Überlebens

Bei Patienten mit r/r DLBCL besteht auch in der Zweitlinie ein kurativer Therapieanspruch, wie auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung zum vorherigen Verfahren zu Axi-Cel bestätigt wurde [3]. Im Fall eines Behandlungserfolgs haben die Patienten eine gute Aussicht auf Heilung

ihrer lebensbedrohlichen Erkrankung [8]. In seinen Tragenden Gründen bestätigte der G-BA die Patientenrelevanz des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes und zog zur Ableitung eines Zusatznutzens trotz geäußerter Unsicherheiten bezüglich der in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten Operationalisierung das EFS (Tod jeglicher Ursache, Progression der Erkrankung, Beginn einer neuen Lymphomtherapie, SD als bestes Gesamtansprechen bis einschl. Tag 150) inklusive Sensitivitätsanalysen des pU und des IQWiG als Abbildung dieses patientenrelevanten Endpunkts heran [2].

Post-hoc (modifiziertes) EFS zur Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes anhand der Rückmeldungen von IQWiG und G-BA

Im Addendum der Nutzenbewertung erläuterte das IQWiG, wie das Scheitern des kurativen Therapieansatzes abzubilden ist [9]: „Für den Beginn einer neuen Lymphomtherapie ging aus dem Dossier des pU nicht hervor, ob dieses per se ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes (*definiert als Tod jeglicher Ursache, Krankheitsprogression, Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] oder eines partiellen Ansprechens [PR] zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung über HDCT und autologe SZT im Vergleichsarm oder Nichterreichen eines CR nach Abschluss der Therapie*) darstellt.“

Gemäß den tragenden Gründen des G-BA wurde ein nicht quantifizierbarer Vorteil von Axi-Cel aus folgenden Gründen festgestellt:

- Das Nichterreichen eines CR zum Abschluss der Therapie sei nicht als eigenständige Komponente abgebildet
- Es gäbe Unsicherheiten, ob die Komponente Beginn einer neuen Lymphomtherapie das Scheitern des kurativen Therapieansatzes adäquat abbildet

Um für diese neue Nutzenbewertung nach Fristablauf für die Abbildung des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes die Punkte des G-BA und des IQWiG zu adressieren, wird für die Ableitung des Zusatznutzens ein **post-hoc definiertes modifiziertes EFS (mEFS 1)** herangezogen. Hierbei wurden die neuen Komponenten „Nichterreichen eines CR oder PR nach verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im SOCT-Arm“, sowie „Nichterreichen eines CR nach verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ hinzugefügt. Diese bilden die von G-BA und IQWiG geforderten Komponenten ab. Bezüglich des Beginns einer neuen Lymphomtherapie werden nur solche Patienten als Ereignis gewertet, die zuvor eine durch den Prüfarzt festgestellte SD oder PD aufwiesen. Es ist von Bedeutung zu unterstreichen, dass in der Studie ZUMA-7 alle klinischen Entscheidungen, wie z. B. der Beginn einer Folgetherapie, ausschließlich auf der Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes (im Rahmen der Studie ZUMA-7 der Prüfarzt) getroffen wurden, wie es auch in der realen klinischen Praxis der Fall ist. Die Analyse erfolgte auf dem ersten Datenschnitt vom 18. März 2021, da danach keine verblindeten zentralen Krankheitsbeurteilungen mehr vorgesehen waren.

Anhand dieser neuen Definition, unterstützt durch eine **Sensitivitätsanalyse (posthoc mEFS 2)**, sowie in Kombination mit dem präspezifizierten EFS wird im Folgenden

der Zusatznutzen abgeleitet. In dieser Sensitivitätsanalyse wird die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfarzt“ durch die Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung“ ersetzt. Patienten mit vorangegangener PD wurden bereits durch die Komponente „Progression der Erkrankung nach verblindeter zentraler Beurteilung“ abgebildet. Es ist wichtig, auf die Einschränkungen dieser Analyse hinzuweisen: In der Studie ZUMA-7 wurden alle klinischen Entscheidungen (wie auch den Beginn einer Folgetherapie) ausschließlich auf der Grundlage der Beurteilung des behandelnden Arztes (im Rahmen der Studie ZUMA-7 der Prüfarzt) getroffen, wie es auch in der realen klinischen Praxis der Fall ist. Die verblindeten, unabhängigen und zentralen Beurteilungen wurden nicht in Echtzeit durchgeführt, sondern nur zu Studienzwecken verwendet (d. h. verwendet im Rahmen der Bestimmung des primären Endpunkts durch die verblindete zentrale Beurteilung), wurden nicht an den Prüfarzt kommuniziert (die Bewertungen des Prüfarztes wurden auch nicht mit dem zentralen Reviewer geteilt) und wurden nicht in den klinischen Entscheidungsprozess für die Patienten integriert. Diese Sensitivitätsanalyse ist primär zur Bestätigung der primären Analyse unter Berücksichtigung der vom IQWiG angemerkten Unsicherheiten bezüglich der unverblindeten Prüfarztbeurteilung zu werten.

Ergebnisse und Diskussion zum post-hoc definierten mEFS 1 und der Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2

Bis zum Datenschnitt am 18. März 2021 trat bei 60% der Patienten im Axi-Cel-Arm ein post-hoc mEFS 1-Ereignis mit einer medianen Ereigniszeit von 7,2 Monaten auf. Im Vergleichsarm lag der Anteil an Patienten mit Ereignis bei 74% mit einer medianen Ereigniszeit von 2,1 Monaten. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,412 [0,317; 0,535], $p < 0,0001$). Die mediane Ereigniszeit war im Axi-Cel-Arm mehr als dreimal so lang wie im Vergleichsarm.

In beiden Behandlungsarmen war der häufigste Grund eine Krankheitsprogression, festgestellt durch eine verblindete zentrale Beurteilung (46% im Axi-Cel-Arm und 40% im Vergleichsarm). Im Axi-Cel-Arm war bei 12 Patienten (7%) der Tod jeglicher Ursache das auslösende Ereignis, bei 8 Patienten (4%) das Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 oder falls zutreffend bis einschließlich Monat 9 und bei 6 Patienten (3%) der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund festgestellter SD oder PD gemäß Prüfarztbeurteilung. Im Vergleichsarm war der zweithäufigste Auslöser eines post-hoc mEFS 1-Ereignisses bei 33 Patienten (18%) das Nichterreichen eines Ansprechens (PR oder CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) bis Tag 50, dem Zeitpunkt der Entscheidung für eine anschließende HDT + ASCT. Bei 20 Patienten (11%) im Vergleichsarm führte der Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD oder PD festgestellt durch den Prüfarzt zu einem Ereignis, bei 7 Patienten (4%) der Tod jeglicher Ursache und bei einem Patienten (1%) das Nichterreichen eines CR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150, oder falls zutreffend bis einschließlich Monat 9.

Es ist wichtig anzumerken, dass von den 8 Patienten im Axi-Cel-Arm, die aufgrund der Komponente „Nichterreichen eines CR an Tag 150 nach verblindeter zentraler Beurteilung

(oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“ ein Ereignis hatten, insgesamt 4 Patienten nach Monat 9 ein CR erreichten (3 Patienten verbesserten sich von PR auf CR und ein Patient von einer SD zu CR). Ein Patient hatte eine spätere Umwandlung von SD zu PR und 2 Patienten ein andauerndes PR nach Monat 18 ohne Progression der Erkrankung oder Notwendigkeit einer Folgetherapie.

Ebenso gab es einen Patienten im Axi-Cel-Arm, der ein post-hoc mEFS 1-Ereignis aufgrund einer Krankheitsprogression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung aufwies, der nach dieser initialen Krankheitsbeurteilung jedoch ein CR erreichte (ohne Einleitung einer neuen Lymphomtherapie). Auch bei diesem Patienten ist der kurative Ansatz der Axi-Cel-Therapie demnach nicht gescheitert.

Dieses erst spät auftretende Ansprechen ist unter Behandlung mit CAR T-Zell-Therapien häufig zu beobachten, was darauf hindeutet, dass bei diesen genannten Patienten der kurative Therapieansatz ggf. noch nicht gescheitert ist. Dies wird durch die folgende Aussage der DGHO in ihrer Stellungnahme zum vorherigen Verfahren gestützt: *„Im Gegensatz zur autoHCT handelt es sich bei der CAR T-Therapie um eine dynamische Therapie, bei der das Therapeutikum u.U. monatelang im Organismus zirkulieren und wirksam sein kann. Insofern ist das Erreichen einer CR „nach Abschluss der Therapie“ zwar ein Indiz, aber kein Beweis für das Erreichen der Kuration, ebenso wenig wie das Nichterreichen einer CR im Sinne einer PR der Beweis für das Gegenteil ist“* [10].

In der konservativeren Sensitivitätsanalyse (post-hoc definiertes mEFS 2), in der eine neue Lymphomtherapie nur als Ereignis zählte, sofern zuvor eine SD gemäß verblindeter zentraler Beurteilung vorlag, bestätigte sich der statistisch signifikante Vorteil von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie (HR [95%-KI]: 0,469 [0,360; 0,611], $p < 0,0001$). Im Axi-Cel-Arm lag in dieser Analyse der Anteil an Patienten mit Ereignis bei 59%, im Vergleichsarm bei 70%. Die mediane Ereigniszeit im Axi-Cel-Arm lag bei 10,2 Monaten und bei 2,8 Monaten im Vergleichsarm.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand der post-hoc definierten Analysen zu mEFS 1 und mEFS 2, sowie anhand des präspezifizierten EFS

Insgesamt konnte in der Abbildung des Scheiterns eines kurativen Therapieansatzes durch das post-hoc definierte mEFS 1 ein statistisch signifikanter Vorteil von erheblichem Ausmaß von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie gezeigt werden, wobei das erhebliche Ausmaß des Behandlungsunterschieds durch die durchgeführte Sensitivitätsanalyse bestätigt wurde. Auch im Vergleich zur präspezifizierten Definition des EFS (gemäß verblindeter zentraler Beurteilung) bleibt der dort gezeigte große Behandlungseffekt zugunsten von Axi-Cel bestehen.

In seinen Tragenden Gründen führte der G-BA an, dass für den vorliegenden Endpunkt nicht nur die Ereigniszeitanalyse, sondern auch der Anteil an Patienten mit Ereignis relevant sei [2]. Im vorliegenden Nutzendossier wird dennoch ausschließlich die Ereigniszeitanalyse als ausschlaggebende Analyse dargestellt: Das EFS ist ein kombinierter Endpunkt aus Mortalität und Morbidität, der sowohl den Tod jeglicher Ursache als auch die Progression der Erkrankung

als Komponenten enthält. Die Hinauszögerung des Eintritts dieser Ereignisse ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und somit ist primär die Zeit bis zum Ereignis zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Somit wird unter Berücksichtigung der post-hoc definierten Endpunkte mEFS 1, der Sensitivitätsanalyse mEFS 2 und des präspezifizierten EFS für den **Morbiditätsendpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes anhand des EFS** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität: Weitere Endpunkte der Morbidität

Progressionsfreies Überleben

56% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 59% der Patienten im SOCT-Arm der Studie ZUMA-7 hatten eine Progression nach Prüfarztbeurteilung oder verstarben bis zum Datenschnitt vom 25. Januar 2023. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel wurde deutlich (HR [95%-KI]: 0,506 [0,383; 0,669]; $p < 0,0001$): Das mediane PFS im Axi-Cel-Arm betrug mit 14,7 Monaten fast das Vierfache des medianen PFS im SOCT-Arm (3,7 Monate). Das Risiko eine Progression zu erleiden oder zu versterben war unter der Behandlung mit Axi-Cel gegenüber der SOCT um 49,4% reduziert. Auch zum früheren Datenschnitt vom 18. März 2021 nach verblindeter zentraler Beurteilung konnte ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel bereits nachgewiesen werden.

Objektives Ansprechen (CR oder PR), Vollständiges Ansprechen (CR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Ein objektives Ansprechen (CR oder PR) nach Prüfarztbeurteilung hatten 83% der Patienten im Axi-Cel-Arm der Studie ZUMA-7 und 45% der Patienten im Vergleichsarm bis zum Datenschnitt vom 25. Januar 2023. Es lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen (RR [95%-KI]: 1,85 [1,55; 2,21], $p < 0,0001$). Ein CR gemäß Prüfarztbeurteilung auf die Behandlung hatten 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und 34% der Patienten im SOCT-Arm. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel (RR [95%-KI]: 1,79 [1,42; 2,27], $p < 0,0001$) im Vergleich zu SOCT. Die mediane Dauer des vom Prüfarzt festgestellten Ansprechens lag im Axi-Cel-Arm mit 41,7 Monaten deutlich über der medianen Dauer von 7,8 Monaten im Vergleichsarm. Ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied bezüglich der DOR konnte nicht nachgewiesen werden.

Symptomatik anhand EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30

Wie in den Tragenden Gründen des G-BA der vorherigen Nutzenbewertung beschrieben, steigt der Anteil der fehlenden Werte bei allen patientenberichteten Endpunkten im Studienverlauf stark an; ebenfalls unterscheidet sich der Anteil der Patienten, die nicht in die Auswertung eingehen, zwischen den Studienarmen relevant. Der G-BA stufte aus diesem Grund die im

vorherigen Nutzendossier und in der Stellungnahme eingereichten Daten als nicht geeignet für die Nutzenbewertung ein [2]. Aus diesem Grund werden trotz der eigentlichen Patientenrelevanz der Endpunkte der Symptomatik EQ-5D-5L VAS und EORTC QLQ-C30 nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die in den Abschnitten 4.3.1.3.1.6 und 4.3.1.3.1.7 und in Anhang 4-G2.4 und 4-G2.5 dargestellten Ergebnisse zeigen numerische oder statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel bezüglich der anhaltenden Verbesserung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes. Der Behandlungsvorteil für Axi-Cel wird durch die statistisch signifikanten Unterschiede der MMRM-Analysen bestätigt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die weiteren Endpunkte der Morbidität

Ein frühes Rezidiv nach einer Zweitlinientherapie bedeutet für Patienten mit r/r DLBCL meist eine besonders schlechte Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf. Die betroffenen Patienten kommen in den meisten Fällen für eine weitere kurative Therapieoption nicht mehr infrage [11]. Neben dem Scheitern des kurativen Therapieansatzes, abgebildet durch das (post-hoc definierte modifizierte) EFS, sind somit auch das PFS und die weiteren Endpunkte des Tumorsprechens von höchster Relevanz und geeignet, im Rahmen der Morbidität einen Zusatznutzen für Axi-Cel gegenüber der zVT abzuleiten.

Das mediane PFS war im Axi-Cel-Arm mit 14,7 Monaten im Vergleich zu SOCT um fast das Vierfache statistisch signifikant verlängert. Im Hinblick auf ein objektives und ein vollständiges Ansprechen nach Prüfarztbeurteilung lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel erkennen. Die mediane Dauer des vom Prüfarzt festgestellten Ansprechens lag im Axi-Cel-Arm mit 41,7 Monaten deutlich über der medianen Dauer von 7,8 Monaten im Vergleichsarm. Ein objektives und ein vollständiges Ansprechen ist ein wichtiger prognostischer Marker [11]. Positive Effekte der Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT waren auch hinsichtlich der Symptomatik erkennbar. Im Studienverlauf zeigten sich numerische oder statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zugunsten von Axi-Cel bezüglich der anhaltenden Verbesserung der Symptomatik und des Gesundheitszustandes, jedoch werden die Endpunkte der Symptomatik nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Studie ZUMA-7, dass der Einsatz von Axi-Cel zu einer Verlängerung des EFS und einer Verbesserung des Ansprechens führt, ohne die Risiken einer vorhergehenden Induktions-Chemotherapie [5].

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie auch im Abschnitt zur Symptomatik beschrieben, werden die Auswertungen zum EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen und globaler Gesundheitsstatus) nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Die in Abschnitt 4.3.1.3.1.8 dargestellten Analysen zur anhaltenden Verbesserung zeigen keine statistisch signifikante Behandlungsunterschiede. Statistisch signifikante Vorteile von Axi-Cel lagen in der MMRM-Analyse, dargestellt in Anhang 4-G2.6.3, vor.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ist somit ein **Zusatznutzen** für erwachsene Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind **nicht belegt**.

Sicherheit

Auflage für eine erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung durch den G-BA ist die Darstellung von Ereigniszeitanalysen für UE basierend auf einer Auswertungspopulation, mit der für den Axi-Cel-Arm auch UE, die während der vorbereitenden Prozesse (d. h. Leukapherese, Brückentherapie und Lymphodepletion) vor Infusion mit Axi-Cel auftraten, in der Auswertung berücksichtigt werden [2]. Aus diesem Grund wurde die Darstellung der Sicherheit in diesem Nutzendossier grundsätzlich überarbeitet und durch die Darstellung von Ereigniszeitanalysen auf einer neu definierten Auswertungspopulation, dem modifizierten Safety-Analyse-Set, wurde den Auflagen des G-BA Folge geleistet.

Insgesamt 178 Patienten der 180 in den Axi-Cel-Arm randomisierten Patienten unterzogen sich einer Leukapherese und wurden somit in das modifizierte Safety-Analyse-Set eingeschlossen. Im SOCT-Arm erhielten 168 der 179 in diesen Arm randomisierten Patienten mindestens eine Dosis der Induktions-Chemotherapie. Auftretende UE wurden im Axi-Cel-Arm ab der Leukapherese und im SOCT-Arm ab der ersten Gabe der Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen.

Gesamtraten an UE

Hinsichtlich der Sicherheit konnten in der Studie ZUMA-7 sowohl negative als auch positive Effekte durch die Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT beobachtet werden. Insgesamt traten bei allen Patienten mindestens ein UE im Studienverlauf auf, es zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Axi-Cel bezüglich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE (HR [95%-KI]: 0,39 [0,31; 0,50], $p < 0,0001$). Bei 92% der Patienten im Axi-Cel-Arm traten schwere UE auf, im Vergleichsarm waren es 83%. Mindestens ein SUE konnte bei 61% der Patienten im Axi-Cel-Arm und bei 46% der Patienten im

Vergleichsarm beobachtet werden. Es zeigt sich weder bei den schweren UE noch bei den SUE ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Studienarmen.

UE von speziellem Interesse

Innerhalb der UE von speziellem Interesse zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel in Bezug auf neurologische Ereignisse (jeglicher Grad: HR [95%-KI]: 3,95 [2,67; 5,84], $p < 0,0001$, Grad ≥ 3 : HR [95%-KI]: 38,28 [5,26; 278,75], $p < 0,0001$ und schwerwiegende UE: HR [95%-KI]: 32,82 [4,49; 239,79], $p < 0,0001$). Ebenfalls konnten statistisch signifikante Behandlungsunterschiede zuungunsten von Axi-Cel bei den UE von speziellem Interesse Hypogammaglobulinämie, Autoimmunerkrankungen und Herzrhythmusstörungen beobachtet werden. Es gab allerdings keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schweren und schwerwiegenden Herzrhythmusstörungen und Autoimmunerkrankungen und in beiden Armen traten keine schwere oder schwerwiegende Hypogammaglobulinanämien im Studienverlauf auf.

Dem gegenüber steht ein statistisch signifikanter Vorteil von Axi-Cel bei schwerwiegenden Zytopenien, die 18% der Patienten im SOCT-Arm erfuhren im Vergleich zu 7% im Axi-Cel-Arm (HR [95%-KI]: 0,25 [0,13; 0,49], $p < 0,0001$). Das CRS wurde im SOCT-Arm nicht erhoben, da es ein identifiziertes Risiko von Axi-Cel ist, aber keines der Chemotherapien, die im Vergleichsarm gegeben wurden. Im Axi-Cel-Arm trat das CRS bei 157 Patienten (88%) auf.

UE nach SOC/PT

Aufgeschlüsselt nach SOC und PT zeigen sich bei den **häufigen UE der Grade ≥ 3** statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel hinsichtlich des PT Neutropenie, der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, des PT Fieber, der SOC Erkrankungen des Nervensystems, der SOC Psychiatrische Erkrankungen, der SOC Gefäßerkrankungen und des PT Hypotonie.

Statistisch signifikante Vorteile durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT bezüglich der **häufigen UE der Grade ≥ 3** erfahren die Patienten hinsichtlich der PT febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und des PT Thrombozytenzahl vermindert.

Bezüglich der **häufigen SUE** zeigen sich statistisch signifikante Effekte zuungunsten von Axi-Cel hinsichtlich der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, des PT Fieber, der SOC Erkrankungen des Nervensystems, des PT Enzephalopathie, der SOC Gefäßerkrankungen und des PT Hypotonie.

Statistisch signifikante Vorteile durch die Therapie mit Axi-Cel im Vergleich zur SOCT bezüglich der **häufigen SUE** erfahren die Patienten hinsichtlich der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und des PT Febrile Neutropenie.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens für die Sicherheit

Das in der Studie ZUMA-7 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Axi-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19-CAR-T-Zell-Therapie einhergehenden bekannten

Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das CRS sowie neurologische Ereignisse. Ein CRS trat bei 88% der Patienten des Axi-Cel-Studienarms auf, davon bei 6% mit einem Grad ≥ 3 . Die Symptome, die von Fieber, Kopfschmerzen und Schwindel über Muskel- und Gelenkschmerzen bis hin zu einer unkontrollierten systemischen Entzündungsreaktion reichen können [12], traten im Median innerhalb von drei Tagen nach Axi-Cel-Infusion auf, waren im Studienverlauf der ZUMA-7 gut behandelbar und klangen im Median nach sieben Tagen ab. Neurologische Ereignisse traten bei 62% der Patienten im Axi-Cel-Arm auf, 21% der Patienten hatten neurologische Ereignisse der Grade ≥ 3 und 19% hatten schwerwiegende neurologische Ereignisse.

Zu berücksichtigen ist, dass seit der 2018 erfolgten Erstzulassung von Axi-Cel in den behandelnden Kliniken zunehmend Erfahrungen gesammelt und dadurch wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt worden sind. Umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung wurden mittlerweile etabliert, die gewährleisten, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind [13]. Im Laufe der Zeit sind sowohl in den verschiedenen Studien mit Axi-Cel als auch im Versorgungsalltag die Raten an schwerwiegenden Ereignissen wie CRS und neurologische Ereignisse zurückgegangen, während die Wirksamkeit von Axi-Cel konstant blieb und das Toxizitätsmanagement verbessert wurde [14, 15]. Auch in der Fachinformation wird ausdrücklich auf das mögliche Auftreten eines CRS und neurologischer Ereignisse, die notwendige Überwachung der Patienten und das Management eines CRS mit Tocilizumab hingewiesen [16].

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

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

Gesamtfazit zum Zusatznutzen

In der Studie ZUMA-7 zeigt sich für das OS ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen anhand der Hauptanalyse und der Sensitivitätsanalyse gegenüber der Vergleichstherapie. Dies ist der erste statistisch signifikante Mortalitätsvorteil in der Indikation DLBCL seit etwa 30 Jahren und stellt somit einen Meilenstein im Indikationsgebiet dar [5-7].

Von besonderer Patientenrelevanz bei einer Behandlung mit kurativer Intention ist der Morbiditätsendpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes, der im vorliegenden

Nutzendossier mittels zwei post-hoc definierten Analysen eines modifizierten EFS und der in der Studie ZUMA-7 präspezifizierten Definition des EFS umfassend abgebildet wurde. Es zeigen sich hierbei konsistente statistisch signifikante Vorteile von Axi-Cel gegenüber der Vergleichstherapie, deren Ausmaß als erheblich eingestuft werden kann. Die statistisch signifikanten Vorteile ebenfalls erheblichen Ausmaßes für PFS und ORR, sowie eine merkliche Verlängerung der Dauer des Ansprechens stützen diesen Vorteil in der Morbidität. Bezüglich der Endpunkte der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird aufgrund Unsicherheiten bezüglich der Daten kein Zusatznutzen abgeleitet.

Den klaren Vorteilen einer Therapie mit Axi-Cel für Patienten mit r/r DLBCL hinsichtlich Mortalität und Morbidität stehen negative Effekte bezüglich der Verträglichkeit gegenüber. In der Studie ZUMA-7 zeigten sich bereits bekannte und für eine CAR-T-Zell-Therapie charakteristische, früh auftretende und in der Regel reversible Nebenwirkungen. In anderen Anwendungsgebieten, in denen CAR-T-Zell-Therapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnte bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption dar, die auch in der Leitlinie der DGHO als Standardtherapie für Patienten mit einem frühen Rezidiv in der Zweitlinie empfohlen wird [11].

Durch die Anforderungen der qualitätsgesicherten Anwendung kann gewährleistet werden, dass Axi-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind. Die beobachteten Nebenwirkungen sollten dabei immer im Kontext des Therapieeffekts, der eine potenzielle Heilung der Patienten umfasst, betrachtet werden.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zell-Therapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Axi-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht infrage. Somit kann für Axi-Cel für Patienten mit DLBCL und HGBL, die refraktär sind oder innerhalb von 12 Monaten nach Beendigung einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivieren und für eine HDT geeignet sind, ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---|
| Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie und geeignet für eine HDT | Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen |
| Hinweis: Die Zielpopulation von Axi-Cel umfasst ausschließlich Patienten, die für eine CAR-T-Zell-Therapie geeignet sind. Es lag keine Befristung des G-BA für die Patientenpopulation „Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL und HGBL innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie, die für eine HDT nicht infrage kommen“ vor. Die Ableitung des Zusatznutzens für diese Population erfolgte im vorherigen Verfahren. Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); r/r: Rezidiert/refraktär | |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6361/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.04.2024]
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Axicabtagen-Ciloleucel (Neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10124/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_TrG.pdf. [Zugriff am: 14.03.2024]
3. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.

- Projekt: A23-66. IQWiG-Berichte – Nr. 1645. Stand: 27. September 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6771/2023-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-890.pdf. [Zugriff am: 04.04.2024]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023, in Kraft getreten am 20. Februar 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf. [Zugriff am: 28.03.2024]
 5. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales M-A, Kersten M-J, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* This article was published on December 11, 2021, at *NEJMorg*. 2021.
 6. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(23):1540-5.
 7. Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* This article was published on June 5, 2023, at *NEJMorg*. 2023.
 8. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *American Journal of Hematology*. 2013;88(10):890-4.
 9. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). Axicabtagene-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie). Addendum zum Projekt A23-66 (Dossierbewertung). ADDENDUM. IQWiG-Berichte – Nr. 1686. 1. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7026/2023-12-21_Addendum-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel_D-890.pdf. [Zugriff am: 14.04.2024]
 10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Axicabtagene-Ciloleucel (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär). 21. Dezember 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10301/2023-12-21_AM-RL-XII_Axicabtagene-Ciloleucel_D-890_ZD.pdf. [Zugriff am: 14.05.2024]
 11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Stand: Januar 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 11.03.2024]
 12. Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, Stemmler HJ, Schlosser HA, Schlaak M, et al. Cytokine release syndrome. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):56.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie - In Kraft getreten am: 26.03.2024 - Anlage I: CAR-T-Zellen bei B-Zell-Neoplasien. 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/richtlinien/122/>. [Zugriff am: 08.04.2024]
 14. Kite Pharma Inc. Clinical Study Report KTE-C19-107: A Phase 3 Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of

- Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7). Data Cutoff Date: 18 March 2021. Report Date: 14. September 2021.
15. Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, Spiegel JY, Ghobadi A, Lin Y, et al. Standard-of-Care Axicabtagene Ciloleucel for Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results From the US Lymphoma CAR T Consortium. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3119-28.
 16. Kite Pharma EU B.V. Fachinformation Yescarta[®] Infusionsdispersion (Axicabtagen-Ciloleucel). Stand der Information: April 2024.
 17. Gilead Sciences GmbH. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel/Yescarta[®] (2022-11-15-D-890). 23. Oktober 2023.
 18. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 678 - Treatment Switching in onkologischen Studien. 2018. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga14-04_treatment-switching-in-onkologischen-studien_arbeitspapier_v1-0.pdf. [Zugriff am: 02.04.2024]
 19. Kite Pharma Inc. Primary Overall Survival Analysis, Addendum to ZUMA-7 Primary Analysis Clinical Study Report. Data Cutoff Date: 25 January 2023. Report Date: 01 June 2023.
 20. Maple Health Group for Kite Pharma. Adjusting overall survival for treatment switching in the ZUMA-7 study – technical review of methods and findings. 2023.
 21. Jönsson L, Sandin R, Ekman M, Ramsberg J, Charbonneau C, Huang X, et al. Analyzing overall survival in randomized controlled trials with crossover and implications for economic evaluation. *Value Health.* 2014;17(6):707-13.
 22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-240. 2020.
 23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. Axicabtagen-Ciloleucel (D-890). Stenografisches Wortprotokoll. 6. November 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-901/2023-11-06_Wortprotokoll_Axicabtagen-Ciloleucel_D-890.pdf. [Zugriff am: 04.04.2024]
 24. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1066-73.
 25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Lisocabtagen maraleucel (neues Anwendungsgebiet: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom, hochmalignes B-Zell-Lymphom, primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom und follikuläres Lymphom Grad 3B; nach 1 Vortherapie, Rezidiv innerhalb von 12 Monaten oder refraktär. 16. November 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9955/2023-11-16_AM-RL-XII_Lisocabtagen-maraleucel_D-951_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.04.2024]
 26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf (B-Zell-Lymphom, diffus großzelliges (DLBCL))). 15. Februar 2024.

- Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10242/2024-02-15_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_D-977_TrG.pdf. [Zugriff am: 08.04.2024]
27. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-68.
 28. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*. 2004;91(3):504-11.
 29. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 21.03.2024]
 30. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 21.03.2024]
 31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses Wirkstoff Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. [Zugriff am: 21.03.2024]
 32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen (Abschlussbericht N17-02). 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf. [Zugriff am: 21.03.2024]
 33. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 21.03.2024]
 34. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. *European Journal of Cancer Care*. 2001;10(1):36-47.
 35. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-86.
 36. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. 2022.
 37. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2014.
 38. Wozniak K, Izycki D. Cancer: a family at risk. *Prz Menopauzalny*. 2014;13(4):253-61.
 39. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 1993;85(5):365-76.
 40. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, et al. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3 rd Edition). 2001. Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>. [Zugriff am: 21.03.2024]
 41. Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®). Modul 4A. Behandlung von Patienten mit

- rezidiertem oder refraktärem DLBCL und HGBL nach Erstlinien-Chemotherapie. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 30. Juni 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6769/2023_06_30_Modul4A_Axicabtagen_Ciloleucel.pdf. [Zugriff am: 04.04.2024]
42. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Yescarta. International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004480/II/0046. 2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/yescarta-h-c-004480-ii-0046-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Zugriff am: 05.04.2024]
 43. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*. 2014;124(2):188-95.
 44. Elsayy M, Chavez JC, Avivi I, Larouche J-F, Wannesson L, Cwynarski K, et al. Patient-reported outcomes in ZUMA-7, a phase 3 study of axicabtagene ciloleucel in second-line large B-cell lymphoma. *Blood*. 2022.
 45. ClinicalTrials.gov. NCT03391466 - Titel: Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03391466>. [Zugriff am: 03.04.2024]
 46. EU-CTR. 2017-002261-22 - Titel: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). 2017. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002261-22>. [Zugriff am: 03.04.2024]
 47. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-ES - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2018. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-002261-22-ES>. [Zugriff am: 03.04.2024]
 48. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-NL - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2018. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-002261-22-NL>. [Zugriff am: 03.04.2024]
 49. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-DE - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-002261-22-DE>. [Zugriff am: 03.04.2024]
 50. ICTRP. EUCTR2017-002261-22-GB - Titel: A Study Evaluating the Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Diffuse Large B Cell Lymphoma returning after, or resistant to, initial treatment. 2020. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2017-002261-22-GB>. [Zugriff am: 03.04.2024]
 51. ICTRP. NCT03391466 - Titel: Study of Effectiveness of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse

- Large B Cell Lymphoma ZUMA-7. 2023. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=NCT03391466>. [Zugriff am: 03.04.2024]
52. ICTRP. NL-OMON52520 - Titel: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7). 2024. Verfügbar unter: <https://trialssearch.who.int/?TrialID=NL-OMON52520>. [Zugriff am: 03.04.2024]
53. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). PharmNet.Bund-Arzneimittel-Informationssystem: CSR synopsis for study KTE-C19-107 (Gilead Sciences GmbH). 28. Februar 2023. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/dynamic/de/Arzneimittel/Arzneimittel-recherchieren/amis/>. [Zugriff am: 05.04.2024]
54. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Lisocabtagen maraleucl (Breyanzi®). Modul 4 B - Erwachsene Patienten mit DLBCL, HGBCL, PMBCL und FL3B, die innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidivierten oder gegenüber dieser Therapie refraktär sind. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. 26. Mai 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6684/2023_05_26_Modul4_Liso_Cel.pdf. [Zugriff am: 14.04.2024]
55. Kite Pharma Inc. Erratum To Study KTE-C19-107 (ZUMA-7). Primary EFS Analysis Clinical Study Report and Primary OS Analysis Clinical Study Report Addendum. Erratum Date: 31 January 2024.
56. Institut für Qualität und Sicherheit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 vom 19. September 2023. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-7-0.pdf>. [Zugriff am: 03.05.2024]
57. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(27):4184.
58. van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeshtna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The ORCHARRD Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(5):544-51.
59. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY. 12. 2014.
60. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucl in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):31-42.
61. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74-87.
62. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v116-25.

63. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepage G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(12):2040-5.
64. Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(9):842-58.
65. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):51-7.
66. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0. 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_D_LBCL_Langversion_1.0.pdf. [Zugriff am: 11.03.2024]
67. Kite Pharma Inc. Herstellung der Kite CAR-T-Zelltherapien - Die Herstellungsprozesse für Yescarta® und Tecartus® im Detail. Oktober 2023.
68. Deutsche Krebsgesellschaft. Fragen und Antworten zur CAR-T-Zell-Therapie. Prof. Ayuk zu den Grundlagen der CAR-T-Zell-Therapie. 2021. Verfügbar unter: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/non-hodgkin-lymphome/car-t-zell-therapie-wichtige-fragen-antworten.html>. [Zugriff am: 14.03.2024]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Embase Classic+Embase | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.04.2024 | |
| Zeitsegment | 1947 bis 2. April 2024 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp axicabtagene ciloleucel/ or (kte c19 or ktec19 or kte-c19 or yescarta or axicabtagen*).mp. | 2.891 |
| 2 | (random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp. | 2.360.099 |
| 3 | 1 and 2 | 168 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions® | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.04.2024 | |
| Zeitsegment | 1946 bis 2. April 2024 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (kte c19 or ktec19 or kte-c19 or yescarta or axicabtagen*).mp. | 548 |
| 2 | Randomi#ed controlled trial.pt. or (randomi#ed or placebo).mp. | 1.179.445 |
| 3 | 1 and 2 | 20 |

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 03.04.2024 | |
| Zeitsegment | Februar 2024 | |
| Suchfilter | keiner | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (kte c19 or ktec19 or kte-c19 or yescarta or axicabtagen*).mp. | 83 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | <i>ClinicalTrials.gov</i> (CT.gov) |
| Internetadresse | https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced |
| Datum der Suche | 03.04.2024 |
| Suchstrategie | yescarta OR axicabtagene ciloleucel OR kte-c19 OR kte c19 OR ktec19 [Intervention] |
| Treffer | 41 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | <i>EU Clinical Trials Register</i> (EUCTR) |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 03.04.2024 |
| Suchstrategie | yescarta OR "axicabtagene ciloleucel" OR kte-c19 OR "kte c19" OR ktec19 |
| Treffer | 12 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | <i>ICTRP Search Portal</i> (WHO) |
| Internetadresse | https://trialsearch.who.int/ |
| Datum der Suche | 03.04.2024 |

| | |
|----------------------|--|
| Suchstrategie | yescarta OR axicabtagene ciloleucel OR kte-c19 OR kte c19 OR kte19 |
| Treffer | 53 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|---|-----------------------|
| 1. | Filosto S, Vardhanabhuti S, Canales MA, Poire X, Lekakis LJ, de Vos S, Portell CA, Wang Z, To C, Schupp M, Poddar S, Trinh T, Warren CM, Aguilar EG, Budka J, Cheng P, Chou J, Bot A, Shen RR, Westin JR, (et al.), 2024, Product Attributes of CAR T-cell Therapy Differentially Associate with Efficacy and Toxicity in Second-line Large B-cell Lymphoma (ZUMA-7), Blood Cancer Discovery, 5(1):21-33 | A5 anderer Studientyp |
| 2. | Ghobadi A, Munoz J, Westin J.R, Locke F.L, Miklos D.B, Rapoport A.P, Perales M.-A, Reagan P.M, McGuirk J.P, Jacobson C.A, Kersten M.J, Avivi I, Peng A, Schupp M, To C, Oluwole O.O, (et al.), 2024, Outcomes of subsequent anti-lymphoma therapies after second-line axicabtagene ciloleucel or standard of care in ZUMA-7, Blood advances, (no pagination) | A1 andere Population |
| 3. | Locke FL, Oluwole OO, Kuruvilla J, Thieblemont C, Morschhauser F, Salles GA, Rowe SP, Vardhanabhuti S, Winters J, Filosto S, To C, Cheng P, Schupp M, Korn R, Kersten MJ, (et al.), 2024, Axicabtagene ciloleucel versus standard of care in second-line large B-cell lymphoma: outcomes by metabolic tumor volume, Blood. 2024 Apr 01, | A5 anderer Studientyp |
| 4. | Westin J.R, Locke F.L, Dickinson M, Ghobadi A, Elsayy M, van Meerten T, Miklos D.B, Ulrickson M.L, Perales M.-A, Farooq U, Wannesson L, Leslie L, Kersten M.J, Jacobson C.A, Pagel J.M, Wulf G, Johnston P, Rapoport A.P, Du L, Vardhanabhuti S, Filosto S, Shah J, Snider J.T, Cheng P, To C, Oluwole O.O, Sureda A, (et al.), 2023, Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel versus Standard of Care in Patients 65 Years of Age or Older with Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma, Clinical Cancer Research, 29(10) (pp 1894-1905) | A1 andere Population |

| Nr. | Quelle | Ausschlussgrund |
|-----|--|----------------------------|
| 5. | Westin J.R, Oluwole O.O, Kersten M.J, Miklos D.B, Perales M.-A, Ghobadi A, Rapoport A.P, Sureda A, Jacobson C.A, Farooq U, Van Meerten T, Ulrickson M, Elsayy M, Leslie L.A, Chaganti S, Dickinson M, Dorritie K, Reagan P.M, Mcguirk J, Song K.W, Riedell P.A, Minnema M.C, Yang Y, Vardhanabhuti S, Filosto S, Cheng P, Shahani S.A, Schupp M, To C, Locke F.L, (et al.), 2023, Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma, New England Journal of Medicine, 389(2) (pp 148-157) | A7 anderer Publikationstyp |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|----------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| CT.gov | 41 | 40 (Nr. 1 – 40) | 1 |
| EU-CTR | 12 | 11 (Nr. 41 – 51) | 1 |
| ICTRP | 53 | 47 (Nr. 52 – 98) | 6 |
| Summe | 106 | 98 | 8 |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|------------------------------------|-------------|--|------------------------|
| ClinicalTrials.gov (CT.gov) | | | |
| 1. | NCT02348216 | A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216 | A1 andere Population |
| 2. | NCT03153462 | A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153462 | A1 andere Population |
| 3. | NCT02601313 | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2015. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02601313 | A1 andere Population |
| 4. | NCT02926833 | A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02926833 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------|
| 5. | NCT03105336 | A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03105336 | A1 andere Population |
| 6. | NCT03642626 | Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03642626 | A5 anderer Studientyp |
| 7. | NCT03704298 | A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03704298 | A2 andere Intervention |
| 8. | NCT03761056 | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03761056 | A1 andere Population |
| 9. | NCT03954106 | Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03954106 | A2 andere Intervention |
| 10. | NCT04002401 | A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04002401 | A2 andere Intervention |
| 11. | NCT04071366 | A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04071366 | A2 andere Intervention |
| 12. | NCT04150913 | A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04150913 | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 13. | NCT04205838 | IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04205838 | A2 andere Intervention |
| 14. | NCT04257578 | Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04257578 | A2 andere Intervention |
| 15. | NCT04314843 | A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04314843 | A2 andere Intervention |
| 16. | NCT04319237 | Axicabtagene Ciloleucel:Neurocognitive and Patient-Reported Outcomes. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04319237 | A5 anderer Studientyp |
| 17. | NCT04432506 | Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04432506 | A2 andere Intervention |
| 18. | NCT04514029 | Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) Treatment. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04514029 | A2 andere Intervention |
| 19. | NCT04531046 | Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04531046 | A1 andere Population |
| 20. | NCT04608487 | A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608487 | A1 andere Population |
| 21. | NCT05041309 | Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| | | 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05041309 | |
| 22. | NCT05075603 | A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-17 (Efineptakin Alfa) a Long-acting Human IL-7, Post-Kymriah® (Tisagenlecleucel), Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), or Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05075603 | A2 andere Intervention |
| 23. | NCT05077527 | Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05077527 | A5 anderer Studientyp |
| 24. | NCT05108805 | Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05108805 | A5 anderer Studientyp |
| 25. | NCT05269914 | Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of XKDCT023 in Adult Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05269914 | A2 andere Intervention |
| 26. | NCT05349201 | CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05349201 | A5 anderer Studientyp |
| 27. | NCT05371093 | A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05371093 | A1 andere Population |
| 28. | NCT05459571 | A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05459571 | A5 anderer Studientyp |

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

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 29. | NCT05605899 | An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05605899 | A1 andere Population |
| 30. | NCT05633615 | A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05633615 | A2 andere Intervention |
| 31. | NCT05757219 | A Phase 2, Single-Arm, Open-Label Study Using Itacitinib as Pre-Modulation in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Receiving CAR-T-Cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05757219 | A5 anderer Studientyp |
| 32. | NCT05776160 | Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucl. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05776160 | A5 anderer Studientyp |
| 33. | NCT05794958 | A Phase Ib, Open Label Study to Evaluate Safety of Axicabtagene Ciloleucl Reinfusion (Axi-Cel-2) in Patients With Relapsed and/or Refractory Second Line High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma After Standard of Care Axi-Cel. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05794958 | A5 anderer Studientyp |
| 34. | NCT05800067 | A Single-arm Prospective Trial of Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) Retreatment in Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05800067 | A5 anderer Studientyp |
| 35. | NCT05950802 | Optimizing lymphoDepletion to Improve Outcomes In Patients Receiving CAR T Cell Therapy With Yescarta/AxicabtageneNeciloleucl (ODIN). ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05950802 | A5 anderer Studientyp |
| 36. | NCT06043323 | A Phase II Study of Axicabtagene Ciloleucl, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) Tcell Therapy, in Combination With Radiotherapy (RT) in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|----------------|--|------------------------|
| | | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06043323 | |
| 37. | NCT06106776 | PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY FOR THE ASSESSMENT OF CARDIAC DYSFUNCTION INDUCED BY CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T (CAR-T) CELL THERAPY. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06106776 | A5 anderer Studientyp |
| 38. | NCT06213311 | A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel and Glofitamab as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Patients With Large B Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06213311 | A2 andere Intervention |
| 39. | NCT06218602 | Pilot Trial of Fecal Microbiota Transplantation for Lymphoma Patients Receiving Axicabtagene Ciloleucel Therapy.. ClinicalTrials.gov. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06218602 | A2 andere Intervention |
| 40. | NCT06271369 | A Real-world Study Comparing Tisagenlecleucel (Tisa-cel) With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) on Healthcare Resource Use (HRU), Costs, and Overall Survival (OS) in Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): A Retrospective Study of Medicare Population. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06271369 | A5 anderer Studientyp |
| EU-Clinical Trials Register (EU-CTR) | | | |
| 41. | 2015-005007-86 | A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005007-86 | A1 andere Population |
| 42. | 2015-005008-27 | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005008-27 | A1 andere Population |
| 43. | 2017-001912-13 | A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5). EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001912-13 | A1 andere Population |
| 44. | 2019-002291-13 | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and | A1 andere |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|----------------|---|------------------------|
| | | Safety of Axicabtagene Ciloleucl as First-Line Therapy in Subjects with High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). EU-CTR. 2019. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002291-13 | Population |
| 45. | 2020-005843-21 | Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005843-21 | A5 anderer Studientyp |
| 46. | 2021-003260-28 | A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucl Versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. EU-CTR. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003260-28 | A1 andere Population |
| 47. | 2015-005009-35 | A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005009-35 | A2 andere Intervention |
| 48. | 2015-005010-30 | A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005010-30 | A1 andere Population |
| 49. | 2018-001923-38 | Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001923-38 | A1 andere Population |
| 50. | 2020-001868-28 | Phase 2, Open-Label Study evaluating Axi-Cel as a 2nd line therapy in patients with Relapsed/Refractory aggressive B-NHL who are ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001868-28 | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|---|------------------------|--|------------------------|
| 51. | 2021-000937-15 | A phase II non-inferiority design study comparing point-of-care produced CAR T-cell to commercial CAR T-cells in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-000937-15 | A1 andere Population |
| WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) | | | |
| 52. | NCT02348216 | A Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216 | A1 andere Population |
| 53. | NCT03153462 | A Multicenter, Open-label, Expanded Access Study of Axicabtagene Ciloleucl for the Treatment of Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma.. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153462 | A1 andere Population |
| 54. | NCT02601313 | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313 | A1 andere Population |
| 55. | EUCTR2015-005008-27-DE | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2) - ZUMA-2. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005008-27-DE | A1 andere Population |
| 56. | NCT02926833 | A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02926833 | A2 andere Intervention |
| 57. | NCT03105336 | A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03105336 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| 58. | NCT03642626 | Chimeric Antigen Receptor (CAR)-T Cell Therapy for Patients With Hematologic Malignancies. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626 | A5 anderer Studientyp |
| 59. | NCT03704298 | A Phase 1/2 Multi-center Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Utomilumab in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03704298 | A2 andere Intervention |
| 60. | NCT03761056 | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-12). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03761056 | A1 andere Population |
| 61. | NCT03954106 | Prospective, Multicenter, Open-Label, Single Arm, Phase 2 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma Receiving Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta®). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03954106 | A2 andere Intervention |
| 62. | NCT04002401 | A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel in Combination With Rituximab in Participants With Refractory Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-14). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04002401 | A2 andere Intervention |
| 63. | NCT04071366 | A Phase 2 Study of Itacitinib, for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04071366 | A2 andere Intervention |
| 64. | NCT04150913 | A Phase 2 Trial of Anakinra for the Prevention of CAR-T Cell Mediated Neurotoxicity. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04150913 | A2 andere Intervention |
| 65. | NCT04205838 | IL-1 Receptor Antagonist to Prevent Severe Chimeric | A2 andere |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|--|------------------------|
| | | Antigen Receptor T-Cell Related Encephalopathy Syndrome. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205838 | Intervention |
| 66. | NCT04257578 | Acalabrutinib in Combination With Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CART) in B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04257578 | A2 andere Intervention |
| 67. | NCT04314843 | A Phase 1/2 Open-label, Multicenter Study of Lenzilumab and Axicabtagene Ciloleucl in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-cell Lymphoma (ZUMA-19). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04314843 | A2 andere Intervention |
| 68. | NCT04432506 | Pilot Study of Anakinra to Mitigate CAR-T Toxicity in Subjects With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04432506 | A2 andere Intervention |
| 69. | NCT04514029 | Neurotoxicity Prophylaxis With Intrathecal Dexamethasone and Simvastatin in Adults Receiving Axicabtagene Ciloleucl (Axi-Cel) Treatment. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04514029 | A2 andere Intervention |
| 70. | NCT04531046 | Phase 2, Open-Label Study Evaluating Axi-Cel as a 2nd Line Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive B-Non Hodgkin Lymphoma (B-NHL) Who Are Ineligible to Autologous Stem Cell Transplantation. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04531046 | A1 andere Population |
| 71. | NCT04608487 | A Phase I Study of Anti-CD19 CAR T-cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucl (Axi-cel) in Patients With Relapsed/Refractory Primary and Secondary Central Nervous System (CNS) Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04608487 | A1 andere Population |
| 72. | NCT05041309 | Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|--|------------------------|
| | | https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309 | |
| 73. | EUCTR2020-005843-21-DE | Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-DE | A5 anderer Studientyp |
| 74. | EUCTR2020-005843-21-NL | Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005843-21-NL | A5 anderer Studientyp |
| 75. | NCT05075603 | A Phase 1b Study Evaluating the Safety, Tolerability and Preliminary Anti-tumor Activity of NT-I7 (Efinaptakin Alfa) a Long-acting Human IL-7, Post-Kymriah® (Tisagenlecleucel), Post-Yescarta® (Axicabtagene Ciloleucel), or Post-Breyanzi® (Lisocabtagene Maraleucel) in Subjects With Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05075603 | A2 andere Intervention |
| 76. | NCT05077527 | Axicabtagene Ciloleucel in Relapsed or Refractory HIV-Associated Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077527 | A5 anderer Studientyp |
| 77. | NCT05108805 | Safety and Feasibility Study of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy With YESCARTA in the Outpatient Setting. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05108805 | A5 anderer Studientyp |
| 78. | NCT05349201 | CAR-T Cells - Real Life Study Of Care Pathway And Total Cost Of Care For Patients Under Car T-Cell Treatment Based On The PMSI French Database. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05349201 | A5 anderer Studientyp |
| 79. | NCT05371093 | A Phase 3 Randomized, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05371093 | A1 andere Population |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|-------------|---|------------------------|
| | | 5371093 | |
| 80. | NCT05459571 | A Phase 2 Open-Label, Multicenter Study Evaluating The Safety And Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Concomitant With Prophylactic Steroids In Subjects With Relapsed Or Refractory Large B-Cell Lymphoma In The Outpatient Setting. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05459571 | A5 anderer Studientyp |
| 81. | NCT05605899 | An Adaptive Phase 3, Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Compare the Efficacy and Safety of Axicabtagene Ciloleucel Versus Standard of Care Therapy as First-Line Therapy in Subjects With High-Risk Large B-Cell Lymphoma (ZUMA-23). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05605899 | A1 andere Population |
| 82. | NCT05633615 | A Randomized Phase II Trial of Consolidation Therapy Following CD19 CAR T-Cell Treatment for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Grade IIIB Follicular Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05633615 | A2 andere Intervention |
| 83. | NCT05776160 | Expanded Access Study for the Treatment of Patients With Commercially Out-of-Specification Axicabtagene Ciloleucel. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05776160 | A5 anderer Studientyp |
| 84. | NCT05794958 | A Phase Ib, Open Label Study to Evaluate Safety of Axicabtagene Ciloleucel Reinfusion (Axi-Cel-2) in Patients With Relapsed and/or Refractory Second Line High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma After Standard of Care Axi-Cel. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05794958 | A5 anderer Studientyp |
| 85. | NCT05950802 | Optimizing lymphoDepletion to Improve Outcomes In Patients Receiving CAR T Cell Therapy With Yescarta/Axicabtagene Ciloleucel (ODIN). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05950802 | A5 anderer Studientyp |
| 86. | NCT06043323 | A Phase II Study of Axicabtagene Ciloleucel, an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) Tcell Therapy, in Combination With Radiotherapy (RT) in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma. ICTRP. 2024. | A2 andere Intervention |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|------------------------|---|------------------------|
| | | [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06043323 | |
| 87. | NCT06213311 | A Phase 2 Study of Axicabtagene Ciloleucel and Glofitamab as Second-Line Therapy for Relapsed or Refractory Patients With Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06213311 | A2 andere Intervention |
| 88. | NCT06218602 | Pilot Trial of Fecal Microbiota Transplantation for Lymphoma Patients Receiving Axicabtagene Ciloleucel Therapy.. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06218602 | A2 andere Intervention |
| 89. | NCT06271369 | A Real-world Study Comparing Tisagenlecleucel (Tisa-cel) With Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) on Healthcare Resource Use (HRU), Costs, and Overall Survival (OS) in Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL): A Retrospective Study of Medicare Population. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT06271369 | A5 anderer Studientyp |
| 90. | EUCTR2021-000937-15-NL | A phase II non-inferiority design study comparing point-of-care produced CAR T-cell to commercial CAR T-cells in patients with relapsed/refractory Non-Hodgkin Lymphoma - HOVON 161 CAR T. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000937-15-NL | A1 andere Population |
| 91. | CTIS2023-505169-10-00 | A PHASE 2 MULTICENTER STUDY OF AXICABTAGENE CILOLEUCEL IN SUBJECTS WITH RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT NON-HODGKIN LYMPHOMA (INHL) - KTE-C19-105. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTIS2023-505169-10-00 | A5 anderer Studientyp |
| 92. | JPRN-jRCT1080223858 | A Phase 2 Multicenter, Open-label, Single-arm Study of KTE-C19 in Japanese Patients with Refractory or Relapsed Large B Cell Lymphoma. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1080223858 | A5 anderer Studientyp |
| 93. | JPRN-jRCT2013210008 | A phase3b study of KTE-C19 (at the time of manufacture of commercially available products) in patients with the indication on the package insert. ICTRP. 2023. | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID | Titel | Ausschlussgrund |
|-----|--------------|--|------------------------|
| | | [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2013210008 | |
| 94. | NCT02614066 | A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066 | A1 andere Population |
| 95. | NCT02625480 | A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-4). ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480 | A2 andere Intervention |
| 96. | NCT04880434 | A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434 | A2 andere Intervention |
| 97. | NL-OMON54771 | A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE C19 in Subjects with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) (ZUMA-1) - ZUMA-1. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54771 | A5 anderer Studientyp |
| 98. | NL-OMON54807 | A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3) - ZUMA-3. ICTRP. 2024. [Zugriffsdatum: 03.04.2024]. Verfügbar unter: https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON54807 | A1 andere Population |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-7

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Axi-Cel im Vergleich zur Standardtherapie hinsichtlich des EFS bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Eine multizentrische, randomisierte, offene Phase III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel im Vergleich zur Standardtherapie hinsichtlich des EFS bei Patienten mit r/r DLBCL. Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL, die sich einer Erstlinien-Chemotherapie mit Rituximab und Anthrazyklinen unterzogen hatten, wurden in einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 randomisiert, um Axi-Cel oder die Standardtherapie zu erhalten. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 4 (19. März 2019):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Die Definition des Stratifizierungsfaktors für die Randomisierung <i>Ansprechen auf die Erstlinientherapie</i> wurde abgeändert, sodass ein frühes Rezidiv nun als ≤ 12 Monate nach Beendigung der Erstlinientherapie definiert wurde (Rationale: bessere Abbildung des prognostischen Faktors frühes Rezidiv, Erhöhung der Homogenität der Studienpopulation). Die Definition des Zeitpunkts, ab dem eine Progression der Erkrankung festgestellt wird, wurde erweitert für das Sub-Einschlusskriterium partielles Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen nach mindestens 6 Zyklen und eine durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder eine Krankheitsprogression. Die Definition des Zeitpunkts, ab dem der Zeitraum eines Rezidivs bestimmt wird, wurde erweitert für das Sub-Einschlusskriterium "rezidierte Erkrankung, definiert als vollständige Remission nach einer Erstlinientherapie gefolgt von einem durch Biopsie nachgewiesenen Rezidiv". Die Einschlusskriterien wurden aktualisiert, um die Übereinstimmung mit den WHO-Kategorien für lymphatische Malignome aufrechtzuerhalten. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (25. Juni 2020):</u> Protokolländerungen aus diesem Amendment werden in Item 6b beschrieben. |
| 4 | Probanden/Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <u>Einschlusskriterien:</u> Patienten, die alle folgenden Einschlusskriterien erfüllten, waren berechtigt an der Studie teilzunehmen. <ol style="list-style-type: none"> 1) Histologisch nachgewiesenes großzelliges B-Zell-Lymphom einschließlich der folgenden von der WHO im Jahr 2016 definierten Typen: <ol style="list-style-type: none"> a. DLBCL, nicht anders spezifiziert, einschließlich des aktivierten B-Zellen ähnlichen oder keimzentrumsartigen DLBCL b. Hochmalignes B-Zell-Lymphom mit oder ohne MYC und BCL2- und/oder BCL6-Translokation c. Großzellige Transformation vom folliculären Lymphom d. T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom e. DLBCL mit chronischer Entzündung f. Primäres, kutanes DLBCL der unteren Extremität g. EBV + DLBCL 2) Eine rezidive oder refraktäre Erkrankung nach einer primären Chemoimmuntherapie, einschließlich einer refraktären Erkrankung, die als keine vollständige Remission auf die Primärtherapie definiert wird, mit Ausnahme von Patienten, die die Primärtherapie nicht vertragen haben: <ol style="list-style-type: none"> i. Progressive Erkrankung als bestes Ansprechen auf die Primärtherapie ii. Stabiler Erkrankungszustand als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Primärtherapie iii. Partielles Ansprechen als bestes Ansprechen nach mindestens 6 Zyklen und durch Biopsie nachgewiesene Resterkrankung oder Krankheitsprogression ≤ 12 Monate nach der Therapie 3) Rezidierte Erkrankung, definiert als komplette Remission nach der Primärtherapie, gefolgt von einem durch Biopsie nachgewiesenen Krankheitsrückfall ≤ 12 Monate nach der Therapie 4) Patienten müssen eine adäquate Primärtherapie erhalten haben, die mindestens Folgendes umfasst: <ol style="list-style-type: none"> a. Einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper, es sei denn, der Prüfarzt stellt fest, dass der Tumor CD20-negativ war, und b. Ein Anthrazyklin-haltiges Chemotherapie-Regime 5) Patienten müssen die Absicht haben, mit einer HDT sowie einer ASCT fortzufahren, wenn sie auf die sekundäre Chemotherapie angesprochen haben. 6) Patienten müssen eine röntgenologisch dokumentierte Erkrankung gehabt haben. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>7) Keine bekannte Diagnose oder Verdacht auf Beteiligung des zentralen Nervensystems bzgl. der Lymphome</p> <p>8) Mindestens 2 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, müssen seit einer früheren systemischen Krebstherapie zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung des/der Patienten/Patientin vergangen sein.</p> <p>9) Die Patienten müssen zum Zeitpunkt der Einwilligungserklärung 18 Jahre alt oder älter sein.</p> <p>10) ECOG-PS von 0 oder 1</p> <p>11) Angemessene Knochenmark-, Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, definiert als:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1000/\mu\text{L}$ b. Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{L}$ c. Absolute Lymphozytenzahl $\geq 100/\mu\text{L}$ d. Kreatinin-Clearance (geschätzt nach Cockcroft-Gault) $\geq 60 \text{ mL/min}$ e. Serum-Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST) $\leq 2,5$ des oberen Normwertes (Upper Limit of Normal, ULN) f. Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \text{ mg/dL}$, mit Ausnahme von Patienten mit Gilbert-Syndrom g. Ejektionsfraktion des Herzens $\geq 50\%$, keine Anzeichen eines Perikardergusses im Elektrokardiogramm (EKG) sowie keine klinisch signifikanten EKG-Befunde h. Kein klinisch signifikanter Pleuraerguss i. Sauerstoffsättigung zur Baseline $>92\%$ bei Raumluft <p>12) Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest vorweisen können (Patientinnen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben oder seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, gelten nicht als Patientinnen im gebärfähigen Alter).</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>Patienten, auf die eines der folgenden Ausschlusskriterien zutrifft, waren nicht berechtigt, an der Studie teilzunehmen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Frühere bösartige Erkrankungen, mit Ausnahme von Hautkrebs oder in situ Karzinom, wie z. B. im Gebärmutterhals, der Blase oder der Brust, sofern nicht krankheitsfrei seit mindestens 3 Jahren 2) Frühere Richter-Transformation einer chronischen lymphatischen Leukämie oder eines primären mediastinalen B-Zell-Lymphoms 3) Frühere ASCT oder alloSCT 4) Patienten haben mehr als eine Therapielinie für DLBCL erhalten. 5) Patienten haben eine CD19-gerichtete Therapie erhalten. 6) Patienten haben eine Behandlung mit systemischen immunstimulierenden Mitteln, einschließlich, aber nicht |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|---|
| | | <p>beschränkt auf Interferon und Interleukin-2, innerhalb von 6 Wochen oder 5 Halbwertszeiten des Medikaments, je nachdem, was kürzer ist, vor Erhalt der ersten Dosis von Axi-Cel oder der Standardtherapie erhalten.</p> <p>7) Frühere CAR-Therapie oder andere genetisch veränderte T-Zell-Therapie oder vorherige Randomisierung in die Studie ZUMA-7</p> <p>8) Frühere schwere, sofortige Überempfindlichkeitsreaktion in Bezug auf Aminoglykoside</p> <p>9) Eine vorliegende Pilz-, bakterielle, virale oder eine andere Infektion, die unkontrolliert war oder eine intravenöse antimikrobielle Behandlung erforderte; Einfache Harnwegsinfektionen und unkomplizierte bakterielle Pharyngitis wurden toleriert, wenn die Patienten auf eine aktive Behandlung ansprachen.</p> <p>10) Eine bekannte, frühere Infektion mit dem HIV-, dem Hepatitis-B- oder dem Hepatitis-C-Virus. Bei positiver Anamnese einer behandelten Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion muss die Viruslast per quantitativer Polymerase-Kettenreaktion und/oder Nukleinsäuretestung nicht nachweisbar gewesen sein.</p> <p>11) Aktive Tuberkulose</p> <p>12) Vorliegen von Verweilkanälen oder Drainagen, wie z. B. perkutane Nephrostomiekanüle, verweilender Foley-Katheter, Gallendrainage oder Pleura-/Peritoneal-/Perikardkatheter; Dedizierte zentrale Venenzugangskatheter, wie z. B. ein Port-a-Cath- oder Hickman-Katheter, waren hingegen erlaubt.</p> <p>13) Patienten mit nachweisbaren bösartigen Zellen im Liquor oder Hirnmetastasen, oder mit früheren, bösartigen Zellen im Liquor oder Hirnmetastasen</p> <p>14) Anamnese oder Vorliegen einer nicht bösartigen Erkrankung des zentralen Nervensystems, wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnkrankheit oder eine Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des zentralen Nervensystems</p> <p>15) Patienten mit kardialem atrialem oder kardial-ventrikulärem Lymphombefall</p> <p>16) Früherer Myokardinfarkt, frühere kardiale Angioplastie oder Stenting, instabile Angina, Herzinsuffizienz der New York Heart Association der Klasse II oder höher oder eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie</p> <p>17) Erfordernis einer dringenden Therapie aufgrund von Auswirkungen der Tumormasse, wie z. B. Darmverschluss oder Kompression von Blutgefäßen</p> <p>18) Anamnese einer Autoimmunerkrankung in den letzten 2 Jahren, die eine systemische Immunsuppression und/oder systemische krankheitsmodifizierende Mittel erforderte</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>19) Anamnese einer idiopathischen Lungenfibrose, einer organisierenden Lungenentzündung, wie z. B. Bronchiolitis Obliterans, einer medikamenteninduzierten Pneumonitis, einer idiopathischen Pneumonitis oder eines Nachweises einer aktiven Pneumonitis durch eine CT-Untersuchung beim Screening. Eine frühere Strahlenpneumonitis im Bestrahlungsfeld (Fibrose) war erlaubt.</p> <p>20) Anamnese einer symptomatischen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie</p> <p>21) Jeglicher medizinische Zustand, der die Bewertung der Sicherheit oder Wirksamkeit der Studie beeinträchtigen könnte</p> <p>22) Eine frühere, schwere unmittelbare Überempfindlichkeitsreaktion auf Tocilizumab oder einen der in der Studie verwendeten Wirkstoffe</p> <p>23) Eine Behandlung mit einem abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung oder die Antizipation, dass ein solcher Impfstoff im Verlauf der Studie benötigt wird</p> <p>24) Patientinnen im gebärfähigen Alter, die schwanger waren oder stillten, aufgrund der potenziell gefährlichen Auswirkungen der Chemotherapie auf den Fötus oder den Säugling. Patientinnen und Patienten, die nicht bereit waren, die Geburtenkontrolle ab dem Zeitpunkt der Einwilligungserklärung und mindestens 6 Monate nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation zu praktizieren.</p> <p>25) Geringe Wahrscheinlichkeit, dass der Patient nach Einschätzung des Prüfarztes alle nach dem Prüfplan erforderlichen Studienbesuche oder -verfahren, einschließlich der Nachuntersuchungen, absolviert oder die Anforderungen für die Teilnahme an der Studie erfüllt.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Multizentrische Studie mit 77 Studienzentren in 14 Ländern (Australien, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Israel, Italien, Niederlande, Österreich, Spanien, Schweden, Schweiz, das Vereinigte Königreich und die Vereinigten Staaten) |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p><u>Axi-Cel:</u> Patienten, die in den Axi-Cel-Arm der Studie randomisiert wurden, erhalten eine dreitägige Konditionierungstherapie, bestehend aus Fludarabin 30 mg/m²/Tag und Cyclophosphamid 500 mg/m²/Tag an Tag -5 bis Tag -3, gefolgt von zwei Ruhetagen, Tag -2 und Tag -1.</p> <p>An Tag 0 wird eine einmalige Infusion von Axi-Cel intravenös in einer Zieldosis von 2x10⁶ chimären Anti-CD19-Antigen-Rezeptor T-Zellen/kg verabreicht.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p><u>Standardtherapie:</u></p> <p>Patienten, die in den Standardtherapie-Arm randomisiert wurden, erhalten eine sekundäre Kombinationschemotherapie nach Wahl des behandelnden Prüfarztes, wie z. B. R-ICE, R-DHAP, R-ESHAP oder R-GDP. Patienten, die auf die sekundäre Kombinationschemotherapie nach 2 oder 3 Zyklen partiell oder vollständig ansprechen, sollten dann in eine HDT und eine ASCT übergehen.</p> <p>Die Entnahme peripherer Stammzellen, die HDT sowie die ASCT-Infusion erfolgen gemäß den institutionellen oder regionalen Richtlinien.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das EFS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt eines Fortschreitens der Erkrankung gemäß der Lugano-Klassifikation, dem Beginn einer neuen Lymphomtherapie oder dem Tod jeglicher Ursache <p><u>Wichtigste sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die objektive Ansprechrate (ORR), definiert als die Inzidenz eines vollständigen oder partiellen Ansprechens nach der Lugano-Klassifikation, die durch eine verblindete zentrale Bewertung ermittelt wurde. • Das Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das EFS nach Krankheitsbewertung des Prüfarztes, definiert wie das EFS, mit der Ausnahme, dass die Progressionsereignisse und die Zensierungszeiten auf den Krankheitsbewertungen des Prüfarztes basieren. • Das modifizierte EFS (mEFS), definiert wie das EFS, mit der Ausnahme, dass das Nichterreichen von vollständigem oder partiellem Ansprechen bis zum Tag 150 nicht als Ereignis gewertet wird. • Das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung nach der Lugano-Klassifikation, das durch den Prüfarzt festgestellt wird, oder bis zum Tod jeglicher Ursache. • Die Dauer des Ansprechens (DOR), ausschließlich für Patienten, bei denen ein objektives Ansprechen gemäß der Lugano-Klassifikation durch eine verblindete zentrale Überprüfung festgestellt wurde; DOR ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zu einem Fortschreiten der Erkrankung nach der Lugano-Klassifikation oder dem Tod jeglicher Ursache. • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und klinisch signifikanten Veränderungen der Sicherheitslaborwerte, einschließlich Antikörper gegen Axi-Cel. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Veränderungen in den Domänen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30 (EORTC QLQ-C30) vom Screening bis nach der Baseline. • Veränderungen des EQ-5D-5L-Index und der VAS-Scores vom Screening bis nach der Baseline. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | <p><u>Wesentliche Änderungen aus Amendment 5 (25. Juni 2020):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Anlasses für den Beginn der primären Analyse bzgl. des EFS von 270 auf etwa 250 EFS-Ereignisse mit einer akzeptablen Untergrenze für die beobachteten EFS-Ereignisse von insgesamt 225 Ereignissen (Rationale: auf Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten war ein Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über 6 Monate zu beobachten. Es war zu erwarten, dass die EFS-Rate über die restliche Studienlaufzeit niedrig bleibt oder niedriger wird. Basierend auf einer statistischen Modellierung [verblindet] konnte angenommen werden, dass 270 EFS-Ereignisse frühestens Ende 2021 zu beobachten sind. Durch die COVID-19-Pandemie könnten zu diesem späteren Zeitpunkt die Interpretierbarkeit der Ergebnisse durch fehlende Visiten, Tod aufgrund COVID-19 oder durch weitere Störfaktoren beeinträchtigen. Die Studienintegrität und die Integrität der Verblindung bleibt von dieser Protokolländerung unbeeinträchtigt.). • Die erforderliche Dauer der Follow-up-Periode für die primäre Analyse bzgl. des EFS wurde von der Bewertung am Tag 150 der Studie auf die Bewertung des Monats 9 der Studie verlängert. • Hinzufügen einer zweiten Interimanalyse sowie von Sensitivitätsanalysen bzgl. des OS. Die zweite Interimanalyse bzgl. des OS sollte erfolgen, wenn ca. 160 Todesfälle beobachtet worden sind oder spätestens 4 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin. Die Sensitivitätsanalysen wurden hinzugefügt, um den verwirrenden Effekt des Behandlungswechsels zu berücksichtigen. • Ein Zeitrahmen für die primäre Analyse bzgl. des OS wurde hinzugefügt, sodass sie entweder erfolgen sollte, sobald 210 Todesfälle beobachtet worden sind oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin. • Die Zeit bis zur nächsten Therapie (TTNT) wurde als explorativer Endpunkt hinzugefügt |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | Im Full-Analysis-Set (FAS) wurde für das EFS eine HR von 0,67 sowohl im Verum-Arm als auch im Vergleichsarm angenommen. Unter der zusätzlichen Annahme einer Exponentialverteilung für das EFS mit einem medianen EFS von 4 Monaten im Standardtherapie-Arm wird eine relative Verbesserung des EFS |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | um 50% erwartet. Dies entspricht einem medianen EFS von 6 Monaten im Verum-Arm bzw. 4 Monaten im Vergleichsarm. Die primäre Analyse ist geplant, wenn ca. 250 Ereignisse bzgl. des EFS beobachtet wurden. Die Studie wurde so dimensioniert, dass sie bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% eine Power von etwa 90% erreicht, um eine 50-prozentige Verbesserung des EFS aufzudecken. Die minimale Effektgröße, die als statistisch signifikant eingestuft werden kann, ist ein HR für das EFS von 0,79 oder eine 27-prozentige relative Verbesserung des EFS. Unter der Annahme einer konkaven Zugangsverteilung mit 50% des Zugangs in den letzten 33% des Zugangszeitraums von 24 Monaten sowie einer Lost-to-follow-up-Rate von 10% im Axi-Cel-Arm, d. h. 5% bis Monat 1 und kumulativ 10% bis Monat 8, und von 15% im Standardtherapie-Arm, d. h. 10% bis Monat 1 und kumulativ 15% bis Monat 8, wurde davon ausgegangen, dass das Ereignisziel ca. 31 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten erreicht wird, wenn 350 Patienten, 175 Patienten je Studienarm, randomisiert werden. |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Eine Interimanalyse wurde geplant, nachdem 135 Ereignisse bzgl. des EFS beobachtet worden sind. Die Interimanalyse erlaubt keinen vorzeitigen Studienabbruch bzgl. der Wirksamkeit. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Die Patienten wurden mithilfe des IXRS randomisiert. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Die Randomisierung wurde nach dem Ansprechen auf die Primärtherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv >6 und ≤12 Monate nach der Erstlinientherapie) sowie nach dem sAAIPI (0 bis 1 vs. 2 bis 3), zum Zeitpunkt des Screenings, stratifiziert. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Randomisierung erfolgt durch Eingabe der entsprechenden Informationen gemäß dem IXRS-Benutzerhandbuch. Nachdem die Daten in das IXRS eingegeben wurden, wird ein Bestätigungsfax oder eine E-Mail an die Prüfstelle geschickt, um zu überprüfen, ob die Informationen korrekt eingegeben wurden. Der Vertreter der Prüfstelle erhält eine einzige, eindeutige Randomisierungsnummer für jeden Patienten sowie die zugewiesene Randomisierungstherapie. Ein Patient gilt als in die Studie eingeschrieben/randomisiert, sobald dem Patienten eine Randomisierungsnummer zugewiesen wurde. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die | Zur Randomisierung eines Patienten meldet sich ein autorisierter Vertreter der Prüfstelle beim IXRS an, um dem Patienten eine Randomisierungsnummer sowie eine Randomisierungstherapie zuzuweisen. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | a) Nein b) Nein c) Ja, mittels eines verblindeten unabhängigen Review-Komitees wurden die Kriterien zu Ansprechen geprüft. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Die Wirksamkeitsanalysen werden bzgl. aller randomisierten Patienten in beiden Behandlungsarmen durchgeführt. Die Studie hat ein allgemeines, einseitiges Signifikanzniveau von 2,5%. Um das allgemeine Signifikanzniveau zu erhalten, werden die statistischen Tests der primären und der wichtigsten sekundären Wirksamkeitsendpunkte nach einem hierarchischen Schema durchgeführt. Das EFS wird zunächst in der primären Analyse untersucht. Unter der Annahme einer statistisch signifikanten Verbesserung bzgl. des EFS wird die ORR zum Zeitpunkt der primären Analyse auf einem Signifikanzniveau von 2,5% getestet. Vorbehaltlich einer statistisch signifikanten Verbesserung bzgl. des EFS und der ORR wird das OS bis zu dreimal auf einem allgemeinen Signifikanzniveau von 2,5% getestet. Die primäre Analyse des OS erfolgt, wenn ca. 210 Todesfälle beobachtet wurden oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin. Eine erste Interimanalyse bzgl. des OS wird zum Zeitpunkt der primären Analyse durchgeführt. Eine zweite Interimanalyse folgt, wenn ca. 160 Todesfälle beobachtet wurden oder spätestens 4 Jahre nach der Randomisierung des/der ersten Patienten/Patientin. Eine Ausgabenfunktion der Rho-Familie wird verwendet, um das Signifikanzniveau zwischen beiden Interimanalysen und der primären Analyse des OS aufzuteilen. Zusätzlich wird eine Interimanalyse bzgl. des EFS durchgeführt, nachdem 135 EFS-Ereignisse beobachtet wurden. Stratifizierte Log-Rank-Tests werden verwendet, um die Nullhypothese zu testen, dass es keinen Unterschied zwischen dem EFS und dem OS gibt, auf einem allgemeinen, einseitigen Signifikanzniveau von 2,5%. Ein stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Test wird zum Testen der ORR auf einem allgemeinen, einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% verwendet. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p><u>Analyse-Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Das FAS umfasste 359 Patienten, von denen 180 Patienten in den Axi-Cel-Arm und 179 Patienten in den Standardtherapie-Arm randomisiert wurden. • Das Safety-Analysis-Set umfasste 338 Patienten, von denen 170 Patienten im Verum-Arm und 168 Patienten im Vergleichsarm waren und jeweils Axi-Cel im Verum-Arm oder mindestens eine Dosis einer Induktions-Chemotherapie im Vergleichsarm erhielten. • Das QoL-Analysis-Set umfasste 296 Patienten, die zur Baseline untersucht wurden und bis zum Tag 150 der Studie mindestens eine weitere Untersuchung hatten; 165 Patienten waren im Axi-Cel-Arm und 131 Patienten im Standardtherapie-Arm. • Im Axi-Cel-Arm erhielten 9 Patienten eine Wiederholungsbehandlung mit Axi-Cel und wurden in das Retreatment-Analysis-Set aufgenommen. • Im Standardtherapie-Arm erhielten 62 Patienten anschließend eine ASCT und wurden in das Safety-Analysis-Set – ASCT aufgenommen. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Die folgenden Baseline-Kovariablen wurden verwendet, um die Wirksamkeit und/oder Sicherheit in Subgruppen oder Kovariaten-Analysen zu untersuchen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Region (Nordamerika, Rest der Welt) • ECOG-PS beim Screening (0, 1) • Alter zum Zeitpunkt der Randomisierung (≥ 65 Jahre, < 65 Jahre) • Geschlecht • Abstammung und Ethnie • Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär, Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) • sAAIPI (0 bis 1 vs. 2 bis 3) beim Screening • Art der Erkrankung (DLBCL, DLBCL NOS, HGBL NOS, HGBL mit MYC/BCL2/BCL6-Translokation) • Molekularer Subtyp (Keimzentrum B-Zell-ähnlich [Germinal Center B-Cell-like, GCB-like], aktivierte B-Zellen ähnliche [activated B-Cell-like, ABC-Like] DLBCL) • Prognostischer Marker (Double-Hit/Triple-Hit vs. Double-Expressor-Lymphom) |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede | a) Axi-Cel: N=180; SOCT: N=179 |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|---|--|---|
| | durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | b) Axi-Cel: N=170; SOCT: N=168 c) Axi-Cel: N=180; SOCT: N=179 |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Siehe Flow-Chart |
| 14 | Aufnahme/Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung | Erster Patient eingeschlossen: 25. Januar 2018 Letzter Patient eingeschlossen: 04. Oktober 2019 Datenschnitte: 18. März 2021, 25. Januar 2023 |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie läuft noch. |
| <p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>ABC: Aktivierte B-Zelle (Activated B-Cell); alloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ALT: Alanin-Aminotransferase; ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); AST: Aspartat-Aminotransferase; Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucl; BCL: B-Zell-Lymphom (B-Cell Lymphoma); CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: Cluster of Differentiation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; COVID: Corona Virus Disease; CT: Computertomografie; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EFS: Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival); EKG: Elektrokardiogramm; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D-5L: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version; FAS: Vollständiges Analyse-Set (Full-Analysis-Set); GCB-like: Keimzentrum B-Zell-ähnlich (Germinal Center B-Cell-like); HDT: Hochdosistherapie; HGBL: Hochmalignes B-Zell-Lymphom (High-Grade B-Cell Lymphoma); HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; HR: Hazard Ratio; IXRS: Interaktives Voice/Web Response System; kg: Kilogramm; m²: Quadratmeter; mEFS: Modifiziertes EFS; mg: Milligramm; mL: Milliliter; N: Anzahl der Patienten der Analysepopulation; NOS: Nicht anderweitig klassifiziert (Not Otherwise Specified); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QoL: Quality of Life; r/r: Rezidiert/refraktär; R-DHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon (Solu-Medrol) + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol); R-ESHAP: Rituximab + Etoposid + Methylprednisolon (Solu-Medrol) + Cytarabin (High-Dose Ara-C) + Cisplatin (Platinol); R-GDP: Rituximab + Gemcitabin + Dexamethason + Cisplatin (Platinol); R-ICE: Rituximab + Ifosfamid + Carboplatin + Etoposid; sAAIPI: Altersadjustierter internationaler prognostischer Index in der Zweitlinie (Second-Line Age-Adjusted International Prognostic Index); SOCT: Standard of Care Therapy; TTNT: Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to Next Treatment); ULN: Obergrenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala (Visual Analog Scale); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)</p> | | |

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

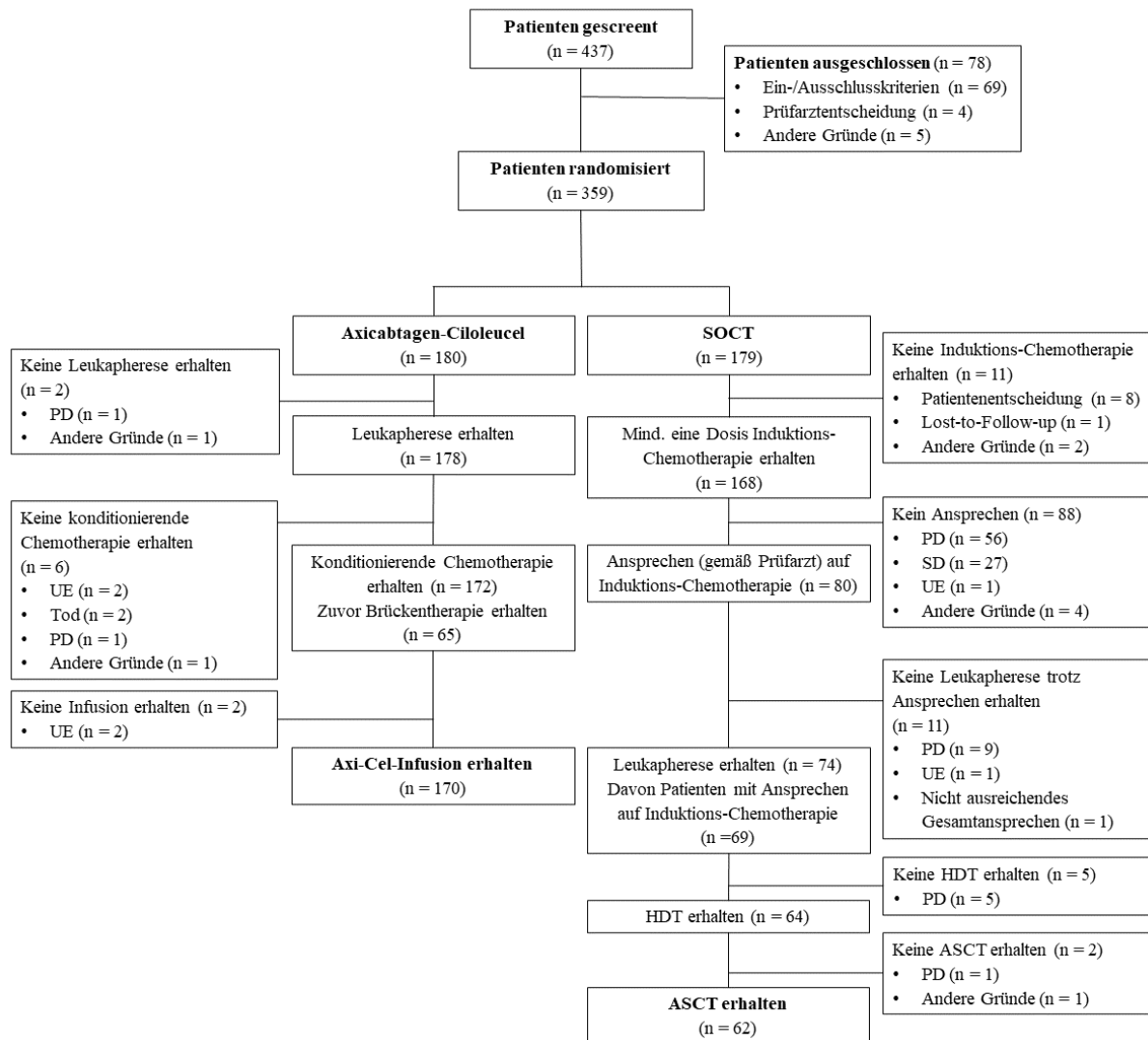


Abbildung 4-74: Flow-Chart der Studie ZUMA-7 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Datenschnitt: 25. Januar 2023)

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen Ciloleucel; HDT: Hochdosischemotherapie; n: Patienten mit Ereignis; PD: Progression der Erkrankung (Progression of Disease); SD: Stabiler Erkrankungszustand (Stable Disease); SOCT: Standard of Care Therapy; UE: Unerwünschtes Ereignis

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

ZUMA-7

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ZUMA-7

Studie: ZUMA-7

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| | |
|--|--------|
| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
| Studienunterlagen zur Studie ZUMA-7 (CSP, SAP, CSR) | A |
| CSP: Studienprotokoll (Clinical Study Protocol); CSR: Studienbericht (Clinical Study Report); SAP: Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan) | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie ZUMA-7 waren Patienten nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns der Studie ZUMA-7 waren behandelnde Personen nicht verblindet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung der Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach den Faktoren Ansprechen auf die Erstlinientherapie (primär refraktär vs. Rezidiv ≤ 6 Monate nach der Erstlinientherapie vs. Rezidiv > 6 und ≤ 12 Monate nach der Erstlinientherapie) und sAAIPI (0-1 vs. 2-3). Die Erzeugung der Randomisierungssequenz erfolgte zentral mittels IXRS. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren Patienten und behandelnde Personen nicht verblindet, was bei der Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene berücksichtigt wird.

In seiner Nutzenbewertung des vorherigen Verfahrens zu Axi-Cel in der vorliegenden Indikation sah das IQWiG ein hohes endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial in der Studie ZUMA-7 aufgrund Protokolländerungen in Amendment 5, wobei nach Einschätzung des IQWiG unter Berufung auf den European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) eine potenzielle datengetriebene Natur dieser Änderungen nicht auszuschließen sei [3]. Im Folgenden werden die Hintergründe der Protokolländerungen des Amendments 5 beschrieben und begründet, warum weiterhin ein niedriges Verzerrungspotenzial für die Studie ZUMA-7 abzuleiten ist.

Übersicht der Änderungen in Protokollamendment 5

Im entsprechenden Amendment vom 25. Juni 2020 wurde der Auslöser der primären EFS-Analyse von ungefähr 270 EFS-Ereignissen (mit akzeptabler Untergrenze 250 Ereignisse) auf ungefähr 250 EFS-Ereignisse (mit akzeptabler Untergrenze 225 Ereignisse) gesenkt und die Mindestnachbeobachtungszeit von 150 Tagen auf 9 Monate verlängert. Begründet wurde die Reduktion der Ereigniszahl durch die Verlangsamung der beobachteten EFS-Ereignisse ab Ende 2019 und durch mögliche verpasste Studienvisiten durch die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie, sowie COVID-19-assoziierte Todesfälle.

Ursprünglich war nur eine Interimanalyse des OS zum Zeitpunkt der primären EFS-Analyse geplant, wobei angenommen wurde, dass bis dahin 140 Todesfälle eingetreten sein würden. Durch die Verlangsamung der beobachteten OS-Ereignisse gepoolt über die Behandlungsarme über die Zeit wurde diese Annahme von ca. 140 projizierten Todesfällen zu dieser Interimanalyse auf ca. 110 projizierte Todesfälle hinuntergesetzt. In Amendment 5 wurde aus diesem Grund eine zweite OS-Interimanalyse zum Zeitpunkt, an dem ungefähr 160 Todesfälle aufgetreten sind oder mindestens 4 Jahre nach Randomisierung des ersten Patienten, eingeführt. Zum tatsächlichen Zeitpunkt des Datenschnitts der primären EFS-Analyse und somit der ersten OS-Interimanalyse (18. März 2021) wurden die Kriterien für beide OS-Interimanalysen bereits erfüllt (157 Todesfälle insgesamt). Somit erfolgte die nächste geplante Analyse des OS zum finalen OS-Datenschnitt (25. Januar 2023).

Hintergrund der Änderungen in Protokollamendment 5

Verblindete statistische Vorhersagemodelle auf Basis der bis zur Einführung des Amendments beobachteten, über beide Behandlungsarme gepoolten EFS-Ereignisraten deuteten an, dass die ursprünglich angenommene Anzahl an EFS-Ereignissen von 270 bis Ende 2021 oder darüber hinaus durch die geringere Zahl an beobachteten Ereignissen bis zu diesem Zeitpunkt möglicherweise nicht erreicht werden. In den Protokollversionen 1 bis 4 wurde die Anzahl von 250 EFS-Ereignissen als akzeptierte untere Grenze unter Erhaltung der Power bereits angenommen.

Die Dauer der Mindestnachbeobachtungszeit für die primäre EFS-Analyse wurde von 150 Tagen auf 9 Monate nach der Randomisierung verlängert, um eine ausreichende Reife der Daten und Aussagekraft der Ergebnisse (Power $> 85\%$) zu gewährleisten. Es wurde davon ausgegangen, dass die Durchführung der primären EFS-Analyse, wenn die Daten ausgereift sind, bei dennoch ausreichender Aussagekraft (Power 88,5% statt 90,9%) das Risiko aufwiegt, auf unbestimmte Zeit auf 270 Ereignisse zu warten. Außerdem wurde die Auffassung vertreten, dass eine weitere Verzögerung bei der Durchführung der primären EFS-Analyse zu einer Kombination aus verpassten Bewertungen und Todesfällen aufgrund

von Einschränkungen durch die COVID-19-Pandemie geführt hätte, wodurch zusätzliche Störfaktoren für das EFS eingeführt und die Interpretierbarkeit der Daten verringert worden wäre.

Da EFS und OS in Studien mit DLBCL eng miteinander verbunden sind, war es möglich, dass die ursprünglichen Annahmen, die bei der statistischen Modellierung ursprünglich für EFS verwendet wurden, auch für OS nicht zutreffen. In historischen Studien zu DLBCL wurde nach sechs Monaten eine Verlangsamung der EFS-Ereignisse beobachtet und die Mehrzahl der Todesfälle traten innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Behandlung auf [57-60]. Darüber hinaus wurde berücksichtigt, dass die COVID-19-Pandemie die Meldung von Ereignissen beeinflusst haben könnte. Somit wurde für die erste OS-Interimanalyse von einer Ereigniszahl von 110 OS-Ereignissen ausgegangen. In Anbetracht dessen und bevor die erste OS-Interimanalyse stattfand, wurde proaktiv eine zweite Interimanalyse nach 160 OS-Ereignissen eingeführt. Der Zeitpunkt der primären OS-Analyse war unverändert, nämlich wenn etwa 210 Todesfälle beobachtet worden waren oder spätestens 5 Jahre nach der Randomisierung des ersten Probanden.

Zusammenfassend wurden die Protokolländerungen in Amendment 5 auf der Grundlage der verfügbaren gepoolten und verblindeten Daten ausgelöst und mit einem Plateau der beobachteten EFS-Ereignisse über beide Studienarme begründet.

Integrität der Studie ZUMA-7

In der Studie ZUMA-7 wurden Verfahren der Zugriffsbeschränkung auf aggregierte Daten und Daten auf Probandenebene vor den geplanten Analysen festgelegt, um eine verzerrungsfreie Studiendurchführung unter Bewahrung der Studienintegrität zu gewährleisten. Die Zugriffsebenen wurden implementiert, um operative Verzerrungen zu minimieren und die Integrität der Studie bis zur primären Analyse des EFS zu wahren. Sowohl der Studiensponsor als auch das ZUMA-7-Studienteam waren bis zur Erreichung des primären Endpunkts bezüglich der aggregierten Daten nach Behandlungsarm verblindet. Für die Bereinigung der Daten und das Monitoring zur Sicherheit hatte das Studienteam den notwendigen, jedoch entsprechend beschränkten Zugriff auf Daten auf Patientenebene. Analysen nach randomisiertem Behandlungsarm wurden weder vor einer Protokolländerung noch zu irgendeinem anderen Zeitpunkt während der Studie bis zur primären Analyse des EFS durchgeführt.

Im EPAR selbst wurde die Studienintegrität der Studie ZUMA-7 nicht angezweifelt [42]. Im Zulassungsprozess der EMA wurde eine Anfrage zu den im EPAR aufgeführten Punkten gestellt und es konnte klargestellt werden, dass keine Analysen nach Behandlungsarmen vor der primären EFS-Analyse durchgeführt wurden, und somit keine ergebnisabhängige Anpassung des Protokolls möglich sein konnte. Eine weiterführende Anfrage seitens EMA erfolgte daraufhin nicht und die Zulassung wurde im Oktober 2022 erteilt.

Es ist ebenfalls anzumerken, dass sowohl seitens der Food and Drug Administration (FDA) als auch der japanischen Zulassungsbehörde (Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA) keine Bedenken bezüglich der Studiendurchführung bestanden. Beide Aufsichtsbehörden führten einreichungsbasierte Good Clinical Practice (GCP)-Inspektionen im Januar 2022 bzw. im Juli und August 2022 durch. Es wurden keine Mängel oder Bedenken zu der Studie ZUMA-7 insbesondere in Bezug auf die Studiendurchführung gemäß dem Studienprotokoll und den anzuwendenden regulatorischen Auflagen sowie der Studienintegrität festgestellt.

Abschließende Begründung eines niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Insgesamt ist festzustellen, dass im gesamten Studienverlauf die Integrität und die Studiendurchführung gemäß regulatorischen Prinzipien und Auflagen stets gewahrt wurde. Eine datengetriebene Anpassung des Studienprotokolls in Amendment 5 ist auszuschließen.

In seinen Tragenden Gründen wertete der G-BA die Erklärung zu den Gründen der Protokolländerung als plausibel und merkt an, dass zwischen den zwei Datenschnitten (primäre EFS-Analyse und finale OS-Analyse) nur sehr wenige EFS-Ereignisse hinzukamen. Endpunktübergreifend werde kein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet [2]. Eine mögliche zweite Unsicherheit der Studie ZUMA-7 aufgrund der alleinigen Gabe von Kortikosteroiden als Brückentherapie zwischen Leukapherese und konditionierender Chemotherapie mit anschließender Axi-Cel-Infusion anstatt der Empfehlung einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie in der S3-Leitlinie konnten klinische Experten in der mündlichen Anhörung aus dem Weg räumen. So sei die Beantwortung der Frage der Brückentherapie noch im Fluss und die Empfehlung der S3-Leitlinie für eine Brückentherapie mit einer platinhaltigen Chemoimmuntherapie beruhe auf Konsens und nicht Evidenz und beziehe sich ausschließlich auf die Drittlinietherapie [2, 23]. Basierend auf diesen Erläuterungen und Evidenz für die Zweitlinie aus weiteren Studien, in der keine Vorteile einer bestimmten Brückentherapie belegt wurden, sah der G-BA auch in diesem Punkt kein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene [2].

Insgesamt wird somit das Verzerrungspotenzial der Studie ZUMA-7 als niedrig eingestuft. Die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt in den jeweiligen Endpunktabschnitten.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Die Studie wurde offen durchgeführt, allerdings ist das OS objektiv messbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. In der initialen Nutzenbewertung des IQWiG wurden die Ergebnisse des OS als nicht interpretierbar angesehen, einerseits aufgrund eines vom IQWiG als hoch eingeschätzten Verzerrungspotenzials auf Studienebene (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2) und andererseits aufgrund fehlender Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien zum späteren Datenschnitt [3]. Die Angaben zu den Folgetherapien wurden im Rahmen der Stellungnahme nachgereicht und in diesem Nutzendossier in Tabelle 4-23 dargestellt.

Im Axi-Cel-Arm erhielten insgesamt 88 Patienten (49%) eine Folgetherapie, im Vergleichsarm waren es 128 Patienten (72%). Die erhaltenen Folgetherapien wurden sowohl vom IQWiG in seinem Addendum der Nutzenbewertung, als auch vom G-BA in seinen Tragenden Gründen als angemessen eingestuft [2, 9]. Das IQWiG merkt in seiner Bewertung an, dass für einen relevanten Anteil der Patienten im Vergleichsarm der Beginn einer Folgetherapie potenziell noch nicht angezeigt gewesen sei, was sich verzerrend auf das Gesamtüberleben auswirken könnte [9]. Eine solche mögliche Verzerrung kann nicht restlos ausgeschlossen werden. Auf Studienebene wird entgegen der Einwände des IQWiG von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen, was der G-BA in seinen Tragenden Gründen bestätigte [2] (siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.2). Aus diesem Grund wird dennoch von einem insgesamt niedrigen Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben ausgegangen. In seinen Tragenden Gründen stuft der G-BA das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben in der Studie ZUMA-7 ebenfalls als niedrig ein [2].

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle in diesem Nutzendossier dargestellten Auswertungen des (modifizierten) EFS beruhen auf einer verblindeten, zentralen Bewertung des Tumoransprechens.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch ein insgesamt niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene, eine Auswertung auf der ITT-Population und eine verblindete, zentrale Beurteilung des Tumoransprechens wird das Verzerrungspotenzial der hier definierten Endpunkte des post-hoc definierten modifizierten ereignisfreien Überlebens als niedrig eingestuft. Wie auch vom IQWiG in seiner Nutzenbewertung angemerkt [3], könnte für das in der Studie ZUMA-7 präspezifizierte EFS und das post-hoc mEFS 1 eine potenzielle Verzerrung bezüglich der Komponente „Beginn einer neuen Lymphomtherapie (aufgrund SD oder PD nach Prüfarzt)“ vorliegen, da der Entscheidungsträger Prüfarzt nicht verblindet war. Aufgrund des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene und den gleichgerichteten Effekten im Vergleich zur Sensitivitätsanalyse post-hoc mEFS 2, wo für diese Komponente die verblindete zentrale Beurteilung verwendet wird, wird insgesamt für alle Definitionen des EFS und post-hoc mEFS von einem niedrigen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie; die Analyse zum späteren Datenschnitt erfolgte nach unverblindeter Prüfarztbewertung. Für die Analyse

zum früheren Datenschnitt wurde die Progression der Erkrankung verblindet und zentral bewertet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Objektive Ansprechrate (ORR)

5. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie. In der primär dargestellten Auswertung zum späteren Datenschnitt erfolgte die Bewertung des Ansprechens unverblindet durch den Prüfarzt. Zum früheren Datenschnitt erfolgte die Bewertung verblindet.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Dauer des Ansprechens (DOR)

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie. In der primär dargestellten Auswertung zum späteren Datenschnitt erfolgte die Bewertung des Ansprechens unverblindet durch den Prüfarzt. Zum früheren Datenschnitt erfolgte die Bewertung verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Endpunkt: Symptomatik anhand der EQ-5D-5L VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Das IQWiG führte in der vorherigen Nutzenbewertung zur Studie ZUMA-7 an, dass durch den stark abfallenden Rücklauf über die Zeit, durch den Ausschluss eines relevanten Anteils von Patienten des FAS aus der Analyse und durch eine merkbare Differenz zwischen den Armen bezüglich des Rücklaufs Unsicherheiten bezüglich der Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse bestehen.

Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

Endpunkt: Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Das IQWiG führte in der vorherigen Nutzenbewertung zur Studie ZUMA-7 an, dass durch den stark abfallenden Rücklauf über die Zeit, durch den Ausschluss eines relevanten Anteils von Patienten des FAS aus der Analyse und durch eine merkbare Differenz zwischen den Armen bezüglich des Rücklaufs Unsicherheiten bezüglich der Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse bestehen.

Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Das IQWiG führte in der vorherigen Nutzenbewertung zur Studie ZUMA-7 an, dass durch den stark abfallenden Rücklauf über die Zeit, durch den Ausschluss eines relevanten Anteils von Patienten des FAS aus der Analyse und durch eine merkbare Differenz zwischen den Armen bezüglich des Rücklaufs Unsicherheiten bezüglich der Auswertbarkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse bestehen.

Aufgrund der geschilderten Unsicherheiten werden die bestehenden Analysen nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen; auch werden keine neuen Analysen durchgeführt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ZUMA-7 handelt es sich um eine offene randomisierte Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Siehe separates Dokument.