

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

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

*Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-
Lymphom*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	31
4.2.1 Fragestellung.....	31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	32
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	50
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	51
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	54
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	65
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	66
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	66

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	66
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	67
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	69
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	69
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	72
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	72
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	74
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	75
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	78
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	78
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	88
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	88
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.3.2	Ansprechrate – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.3.3	Remissionsdauer – weitere Untersuchungen	101
4.3.2.3.3.4	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen	108
4.3.2.3.3.5	Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	118
4.3.2.3.3.7	FACT-Lym – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.8	SF-36 – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	135
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	135
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	138
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	138
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	141
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	150
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	150
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	150
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	150
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	151
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	151

4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	152
4.7	Referenzliste.....	153
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	158
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	167
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	171
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	209
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	296
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	325

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel).....	33
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Studien)	34
Tabelle 4-4: Bewertung des Therapieansprechens in der Studie JULIET	44
Tabelle 4-5: Bewertung des Gesamtansprechens in der Studie Schuster et al.....	46
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	67
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	67
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	68

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	68
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	70
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	73
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-29: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen.....	81
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schuster et al.)	84
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit weiteren Therapieoptionen.....	84
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	89
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung der Patienten mit CR).....	93
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-40: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben	96
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Ansprechrates – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrates aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung).....	98
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechrates aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-44: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Ansprechrates (basierend auf der Prüfarzt-Bewertung).....	100

Tabelle 4-45: Operationalisierung von Remissionsdauer – weitere Untersuchungen.....	101
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung).....	102
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	108
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung).....	109
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	112
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	114
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung).....	115
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-56: Operationalisierung von FACT-Lym – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt FACT-Lym aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores, Datenschnitt 21. Mai 2018).....	124
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt FACT-Lym aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen, Datenschnitt 21. Mai 2018).....	126
Tabelle 4-59: Operationalisierung von SF-36 – weitere Untersuchungen.....	129
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt SF-36 aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen, Datenschnitt 21. Mai 2018).....	129
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt SF-36 aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen, Datenschnitt 21. Mai 2018).....	132
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	145
Tabelle 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	150
Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCTL019C2201 (JULIET).....	296
Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Schuster et al.....	307
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CORAL (NCT 00137995; Van den Neste 2016).....	310

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Neste et al., CORAL |
NCT00137995 315

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Crump et al. 2017 320

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für
Studie <Studienbezeichnung> 326

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	64
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen	75
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 8. März 2017	91
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. September 2017	91
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 8. Dezember 2017	92
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 21. Mai 2018	92
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 21. Mai 2018 (Patienten mit CR)	94
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 7. Mai 2017 (aus Schuster et al. (6))	95
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. März 2017	103
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 6. September 2017	104
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. Dezember 2017	105
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 21. Mai 2018	106
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 7. Mai 2017 (aus Schuster et al. (6))	107
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. März 2017	110

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 9. September 2017.....	111
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. Dezember 2017	111
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 21. Mai 2018	112
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Progressionsfreies Überleben aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 7. Mai 2017 (aus Schuster et al. (6)).....	113
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. März 2017	116
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 6. September 2017.....	116
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. Dezember 2017	117
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 21. Mai 2018	118

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Activated B-Cell [<i>Aktivierter B-Zell-Subtyp</i>]
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASCT	Autologous Stem Cell Transplantation [<i>Autologe Stammzelltransplantation</i>]
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
BCL	B-cell lymphoma [<i>B-Zell-Lymphom</i>]
BEAM	Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melphalan
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle
CHOP	Cyclosporin, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COO	Cell of origin [<i>Ursprungszelle</i>]
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CRES	CAR-T cell related encephalopathy syndrome [<i>CAR-T-Zell-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom</i>]
CRS	Cytokine Release Syndrome [<i>Zytokinfreisetzungssyndrom</i>]
CRu	Complete Remission unconfirmed [<i>Komplettremission, unbestätigt</i>]
CSF	Cerebrospinal Fluid [<i>Zerebrospinale Flüssigkeit</i>]
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTL019	Tisagenlecleucel
DFS	Disease-Free Survival [<i>Krankheitsfreies Überleben</i>]
DHAP	Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DMC	Data Monitoring Committee
DOR	Duration of Remission [<i>Remissionsdauer</i>]
EAS	Efficacy Analysis Set [<i>Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse</i>]

ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>]
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-G	FACT-General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FAS	Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]
FDG	Fluordesoxyglukose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FPFV	First-Patient-First-Visit [<i>Erster Patient, erste Visite</i>]
FWB	Funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Germinal Center [<i>Keimzentrum</i>]
GDP	Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin
GTD	Greatest transverse diameter [<i>Größter transversers Durchmesser</i>]
HR	Hazard Ratio
i.v.	intravenös
ICTRP	Internationale Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
IPI	Internationaler prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee [<i>Unabhängiges Reviewkomitee</i>]
ITT	Intention To Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM-Schätzer	Kaplan-Meier-Schätzer
LD	lymphozytendepletierend
LDi	Longest transverse diameter [<i>längster transverser Durchmesser</i>];
MCS	Mental Component Summary [<i>Mentale Summenskala</i>]

MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities [<i>Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung</i>]
MID	Minimal Important Difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	nicht bestimmbar
NC	North Carolina
ORR	Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrage</i>]
OS	Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]
PCS	Physical Component Summary [<i>Physische Summenskala</i>]
PD	Progressive Disease [<i>fortschreitende Erkrankung</i>]
pedALL	Pädiatrische Akute Lymphatische Leukämie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PFS	Progression-free survival [<i>Progressionsfreies Überleben</i>]
PK	Pharmakokinetik
PPD	Product of perpendicular diameters [<i>Produkt der perpendicularen Durchmesser</i>]
PR	Partial Remission [<i>Teilremission</i>]
PWB	Physisches Wohlbefinden
r/r	Rezidiert oder refraktär
R-CHOP	Rituximab, Cyclosporin, Hydroxydaunorubicin, Vincristin, Prednisolon
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte kontrollierte Studie</i>]
RD	Risikodifferenz
RD	Risikodifferenz
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Hochdosis Cytarabin, Cisplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
RR	Relatives Risiko
SD	Stable Disease [<i>Stabile Erkrankung</i>]
SD	Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]
SDi	Shortest axis perpendicular to LDi
SF-36	Short Form 36 (<i>Fragebogen</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch

SPD	Sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions [<i>Summe des Produkts der größten Durchmesser</i>]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [<i>Bewertungsbogen für Beobachtungsstudien</i>]
SUE	Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse
SUV	Standardized Uptake Value [<i>Standardisierte Aktivitätskonzentration</i>]
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden
SZT	Stammzelltransplantation
TCR	T-cell receptor [<i>T-Zell-Rezeptor</i>]
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design [<i>Bewertungsbogen für nicht-randomisierte Studien</i>]
TTR	Time-To-Response [<i>Zeit bis zum Ansprechen</i>]
UE	Unerwünschte Ereignisse
UPenn	University of Pennsylvania
WHO	World Health Organization [<i>Weltgesundheitsorganisation</i>]

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

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel (Kymriah®) bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) gemäß Zulassung (1).

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (Anwendungsgebiet r/r pedALL) und dem Jahr 2016 (Anwendungsgebiet r/r DLBCL) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (1, 2). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (3, 4). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 23. August 2018 vergeben wurde, als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel quantifiziert werden.

Datenquellen

Aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten und dem entsprechend hohen, bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf liegen keine randomisierten kontrollierten Zulassungsstudien vor. Der Zulassung von Tisagenlecleucel für erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie liegt die einarmige Phase-II-Studie **JULIET** (CCTL019C2201) (5) zugrunde. Hierin wurden 115 erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach SZT oder ohne Eignung für eine SZT (Lebenserwartung von mind. zwölf Wochen), die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen) erhalten hatten, mit Tisagenlecleucel behandelt.

Aus der Zulassungsstudie werden Ergebnisse zur Wirksamkeit aus allen Datenschnitten präsentiert, die geplant waren bzw. Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens waren. Ergebnisse zu Unerwünschten Ereignissen und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für den aktuellsten Datenschnitt präsentiert, um die längste Beobachtungsdauer zu berücksichtigen. Ergänzend wird die Fallserie von Schuster et al. der University of Pennsylvania berichtet (6), die nicht Teil des Zulassungsantrags war.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Studien mit historischen Kontrollen ermöglicht die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gegenüber bisherigen Therapieoptionen. Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein solcher Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse dieses Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Aus der Studie JULIET gehen die Ergebnisse aus dem vorletzten Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 ein (entspricht dem Vergleich, der den Zulassungsbehörden vorgelegt wurde). Für den Vergleich als relevant identifiziert wurden die Publikationen von van den Neste 2016 und van den Neste 2017 zur Extension der CORAL-Studie sowie die Publikation von Crump 2017 zur SCHOLAR-Studie (7-9):

- Van den Neste 2016: Einarmige Extension der CORAL-Studie mit Patienten, die die in der CORAL-Studie geplante autoSZT nach Salvage-Chemotherapie nicht erhalten konnten. Die Patienten erhielten verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgende SZT; N=203.
- Van den Neste 2017: Einarmige Extension der CORAL-Studie mit Patienten, die nach der in der CORAL-Studie erfolgten autoSZT ein Rezidiv entwickelt hatten. Die Patienten erhielten verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgende SZT; N=75.
- Crump et al. 2017: Metaanalyse mehrerer prospektiver und retrospektiver Studien zur Behandlung refraktärer DLBCL-Patienten (relevant für das Anwendungsgebiet sind die Ergebnisse für refraktäre Patienten nach zweiter oder späterer Linie und mit frühem Rezidiv nach autoSZT). Die Patienten erhielten verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgende SZT; N=636.

Zu Tisagenlecleucel geht die Studie **JULIET** in den Vergleich ein. Die Studienpopulationen der in den historischen Vergleich eingeschlossenen Untersuchungen sind bezüglich wesentlicher Patientencharakteristika, darunter insbesondere Alter, Geschlecht, hinreichend vergleichbar.

Über die genannten Studien hinaus konnten keine weiteren identifiziert werden, die den Suchkriterien entsprachen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der Zulassungsstudie. Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt, der ebenfalls zur Nutzenbewertung herangezogen wird. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche für das Zulassungsverfahren erfolgte systematisch, jedoch nicht umfassend und mit Fokus auf Wirksamkeitsdaten. Um die Vollständigkeit des Studienpools und aller patientenrelevanter Endpunkte sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. Hierfür wurden folgende Informationen berücksichtigt: Patientenpopulation (vorliegendes zugelassenes Anwendungsgebiet), Intervention, Endpunkt, Studientyp, Beobachtungsdauer und Dokumentationstyp. Die Kriterien wurden unter Berücksichtigung der Anforderungen an das Nutzenbewertungsverfahren festgelegt.

Studienpopulation: Die Studien mussten an erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL durchgeführt worden sein.

Behandlung: Relevant als Intervention war Tisagenlecleucel in Anwendung gemäß Zulassung. Als Komparator kamen bisher verfügbare Therapieoptionen (z. B. Stammzelltransplantation,

Chemotherapie) in Frage; Therapien mussten in der klinischen Praxis zur Behandlung des DLBCL angewendet werden.

Endpunkte: Es mussten Endpunktdaten zur Mortalität, Morbidität oder Gesundheitsbezogenen Lebensqualität verfügbar sein. Als patientenrelevante Endpunkte der Mortalität und Morbidität wurden *Gesamtüberleben*, *Progressionsfreies Überleben*, *Therapieansprechen*, sowie *Unerwünschte Ereignisse* angesehen. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität sollte durch erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente erfasst worden sein.

Studientyp und Beobachtungsdauer: Relevant waren prospektive interventionelle Studien von ausreichender Dauer zur Bewertung der Wirksamkeit. Die Studiendaten mussten als Volltextpublikation oder in Form eines Studienberichts vorliegen.

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

Bei den verfügbaren Studien zu Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen verglichen.

Für die Bewertung von Tisagenlecleucel in der Indikation r/r DLBCL wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrate
- Remissionsdauer
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
- 36-Item Short Form Health Survey (Short Form 36; SF-36)

Verträglichkeit

- UE aller Grade
- UE der CTCAE-Grade 3 und 4
- SUE
- UE von besonderem Interesse

- Zytokinfreisetzungssyndrom
- Fiebrige Neutropenie
- Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
- Infektionen
- Neurologische Ereignisse
- Tumorlysesyndrom

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität: (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“.¹ Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (10). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkreb festgesetzt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“² Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten im relevanten Anwendungsgebiet unterstützen diese Einschätzung der Patientenrelevanz. Das Erreichen einer Remission wird als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen (11). Es besteht eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten, die refraktär auf die Behandlung waren (12). Das mediane Überleben bei Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben

¹ vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „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.“

² Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

bei 6,9 Monaten. Bei Patienten, die kein Ansprechen erreichen konnten, lag das mediane Gesamtüberleben bei 4,6 Monaten (9). Da ein Therapieansprechen, insbesondere ein tiefes Ansprechen (CR) demnach mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist, wird die Ansprechrare als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Da Spätrezidive in der vorliegenden Indikation selten sind (11) und eine lange Remissionsdauer damit ein mögliches Indiz für eine Heilung ist, wird auch der Endpunkt der Remissionsdauer als patientenrelevant eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse): Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (13).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Tisagenlecleucel bei der EMA der sogenannte ‚Prime status‘ zuerkannt (14). Tisagenlecleucel bietet Patienten mit refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie einen potenziell kurativen Ansatz, für die es bisher keinen solchen Ansatz mehr gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von modifizierten köpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit bleiben diesen Patienten nur noch wenige Monate zu leben. Tisagenlecleucel ist daher ein wichtiger Fortschritt und bietet für die Patienten eine bisher nicht dagewesene Therapieoption.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus der Zulassungsstudie und dem Vergleich zu historischen Kontrollen zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben.

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben (OS) unter Tisagenlecleucel lag in der **JULIET**-Studie bei 11,1 Monaten. Das 12- bzw. 18-Monats-OS lag bei 48,3 % [38,4; 57,4] bzw. 43,2 % [33,3; 52,7]. Bei Patienten mit Komplettremission lag das 12- bzw. 18-Monats-OS bei 92,2 % [77,6; 97,4] bzw. 82,4 % [64,3; 91,8].

In den Vergleichsstudien CORAL und SCHOLAR lag das mediane Überleben lediglich bei 5,8 [4,7; 7,2] und 6,3 [5,9; 7,0] Monaten. Das Mortalitätsrisiko wurde unter Tisagenlecleucel um 60 % bzw. 54 % vs. Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT³ signifikant

³ Teilpopulationen erhielten nachfolgend eine alloSZT

reduziert (HR 0,40 [0,30; 0,55]; $p < 0,01$ und HR 0,66 [0,48; 0,90]; $p < 0,01$).⁴ Tisagenlecleucel führte zu einer Verdopplung der Überlebensdauer im Vergleich zu den bisherigen Therapien.

*Morbidität*⁵

Die Gesamtansprechrate (**ORR**) lag zum aktuellsten Datenschnitt bei 52,2 % [42,7; 61,6] (**JULIET**). In den Vergleichsstudien CORAL und SCHOLAR wurden lediglich ORR von 40,3% und 26 % erreicht, wobei in der Studie CORAL auch unbestätigte Komplettremissionen gewertet wurden. Der historische Vergleich zeigt eine signifikante Risikoreduktion unter Tisagenlecleucel vs. Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT (Risikodifferenz vs. CORAL = 11,3 [-0,4; 23,1]; $p = 0,06$ und RD vs. SCHOLAR 21,3 [9,2; 33,4]; $p < 0,01$). Verglichen mit den Daten der SCHOLAR-Studie zeigte sich demnach, dass etwa doppelt so viele Patienten unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen erreichten. Weiterhin wiesen unter Tisagenlecleucel deutlich mehr Patienten eine komplette Remission (CR) auf (39,8 % vs. 28,4 % in der CORAL-Analyse bzw. 37,8 % vs. 7 % in der SCHOLAR-Analyse)⁶.

Die mediane Zeit bis zur ersten kompletten Remission (CR) betrug in der **JULIET**-Studie 1,0 Monate. Nach drei Monaten hatten 32,2 % der Patienten eine CR erreicht. Die mediane Remissionsdauer (DOR) war in der **JULIET**-Studie noch nicht bestimmbar. 62,7 % der Patienten mit CR oder PR (Teilremission) waren nach zwölf Monaten noch in Remission. Beim DLBCL treten Rezidive meist in den ersten zwölf Monaten auf; spätere Rezidive sind seltener (11). Für Patienten ohne Rezidiv nach zwölf Monaten besteht daher eine hohe Heilungschance. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag in der Studie **JULIET** bei 2,9 Monaten [2,3; 4,2], die Zwölf-Monats-PFS-Rate betrug 34,9 % [25,7; 44,2] und blieb über den weiteren Verlauf stabil. Für Patienten mit CR oder PR nach drei Monaten lag das progressionsfreie Überleben nach zwölf Monaten bei 83 %. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) in der **JULIET**-Studie lag bei 2,8 Monaten [2,1; 3,1]. Zu Monat 12 waren 29,1 % [21,0; 37,8] der Patienten ereignisfrei. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

⁴ Signifikanz wurde im Rahmen des den Zulassungsbehörden übermittelten historischen Vergleichs berechnet.

⁵ Ein historischer Vergleich für die Endpunkte Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

⁶ Vgl Tabelle 4-44 Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vs. Studienbeginn konnte nach zwölf Monaten gezeigt werden für 43,3 % mittels FACT-Lym Total Score, der alle Aspekte des FACT-Lym-Fragebogens zusammenfasst und damit die Lebensqualität der Patienten umfassend beschreibt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde außerdem gezeigt für 46,7 % der Patienten in der physischen und für 33,3 % in der mentalen Komponente des SF-36-Fragebogens. Etwa jeder zweite Patient erreichte somit eine Verbesserung der Lebensqualität. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Verträglichkeit

Alle Patienten wiesen nach Behandlung mit Tisagenlecleucel ein Unerwünschtes Ereignis (UE) auf. UE der Grade 3/4 bzw. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 90,5 % bzw. 68,7 % der Patienten in der **JULIET**-Studie auf. Die Häufigkeit von UE der Grade 3 und 4 nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen höher, als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3 und 4) in den ersten acht Wochen im Vergleich zum Zeitraum nach den ersten 8 Wochen bei 85,2 % vs. 50,0 %. Therapieassoziierte UE (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird) der Grade 3 und 4 wurden in den ersten 8 Wochen bei 58,2 % bzw. nach den ersten 8 Wochen bei 24,0 % beobachtet. Therapieassoziierte SUE traten bei 48,7 % der Patienten auf. 87,0 % der Patienten zeigten mindestens ein UE von besonderem Interesse (therapieassoziiert: 69,6 %).

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

Das therapieassoziierte CRS trat bei 57,4 % der Patienten auf (22,6 % von den Graden 3 oder 4). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach sieben Tagen wieder abgeklungen.

Längeranhaltende Zytopenien traten bei 45,2 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 22,6%). Am häufigsten waren dabei Thrombozytopenien und Leukopenien. Im Median waren die Zytopenien nach 58 Tagen wieder abgeklungen.

Fiebrige Neutropenien traten bei 16,5 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 13,0 %). Im Median lag der Beginn bei 4,0 Tagen nach Infusion. Im Median waren die fiebrigen Neutropenien nach 5,0 Tagen wieder abgeklungen.

Infektionen traten bei 59,1 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiierter Infektionen lag bei 18,3 %. Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 33,9 % der Patienten auf (therapieassoziiert Grad 3: 11,3 %; therapieassoziiert Grad 4: keine).

Neurologische Ereignisse traten bei 23,5 % der Patienten auf, die Häufigkeit therapieassoziiierter neurologischer Ereignisse lag bei 14,8 %. Bei 13,0 % der Patienten traten

Ereignisse der Grade 3 und 4 auf (therapieassoziiert: 8,7 %). Neurologische Ereignisse der Grade 3 und höher traten bei 13,0 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 8,7 %). Bei den therapieassoziierten beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie und Verwirrheitszustände. Die Ereignisse traten im Median sechs Tage nach Infusion auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median waren die Episoden nach 13 Tagen wieder abgeklungen.

Ein Tumorlysesyndrom trat bei zwei Patienten in den ersten 8 Wochen auf. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden (15).

Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das DLBCL gehört zu den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen. Es schreitet rasch voran und streut schon in frühen Krankheitsstadien Lymphomzellen im Organismus. Als therapeutischer Standard für die Erstlinientherapie gilt die Immunchemotherapie mit R-CHOP (16). Jedoch ist rund ein Drittel der Patienten therapierefraktär oder erleidet ein Rezidiv (r/r DLBCL) (17). Die derzeitige Empfehlung für Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie ist eine Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) (16, 17). Eine autoSZT kommt aber nur für jüngere Patienten ohne therapielimitierende Komorbidität infrage (16). 55 bis 77 % der Patienten sind alleine aufgrund des Alters nicht für eine autoSZT geeignet (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Von den geeigneten Patienten erreichen etwa ein Drittel nicht die nötige Remission auf die Salvage-Therapie und können sich daher letztlich keiner autoSZT unterziehen (18). Für diese Patienten bleiben als Therapieoptionen nur weitere Chemotherapien oder palliative Behandlungen. Aber auch nach erfolgter autoSZT entwickeln 29 % der Patienten ein Rezidiv (8).

Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit Rezidiv oder Therapierefrakrität nach zweiter Linie, also für Patienten im Dossier-relevanten Anwendungsgebiet, schlecht. Ihre Überlebenszeit beträgt etwa drei bis vier Monate (8, 19). Ein Behandlungsstandard existiert nicht. Behandlungsversuche mit weiteren Chemotherapie-Regimen bei Patienten mit rezidiviertem der refraktärem DLBCL nach zweiter oder späterer Linie führen in der Regel nicht zu einem angemessenen Ansprechen und werden von den zumeist älteren Patienten nur schlecht vertragen (20). Der einzige kurative, aber nur sehr eingeschränkt anwendbare Ansatz ist eine allogene SZT (alloSZT). Die alloSZT ist jedoch mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten verbunden: Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 % (21, 22). Die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf (21). Aufgrund der Aggressivität

der Therapie sind die meisten Patienten wegen ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nicht für eine alloSZT geeignet, sie erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender (23). Lediglich 3 % der Patienten mit Rezidiv nach vorheriger autoSZT erhalten tatsächlich eine alloSZT (21). Das Gesamtüberleben für diese Patienten liegt drei bis vier Jahre nach alloSZT bei rund 40 bis 50 % (21, 22). Von den 3 % der Patienten, die eine alloSZT erhalten, besteht somit für etwa die Hälfte die Chance auf ein langfristiges Überleben (21). Zusammenfassend gab es bis dato für die allermeisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie keine aussichtsreiche Therapieoption. Die Behandlung erfolgte in der Regel mittels Chemotherapie, die meist nicht kurativ ausgelegt ist, oder palliativen Therapien (16). Mit Tisagenlecleucel steht für Patienten erstmals eine Therapie mit kurativem Anspruch zur Verfügung.

Die Bewertung beruht auf der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie **JULIET**, in der Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Behandlung mit Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Linien Chemotherapie, die bereits eine autoSZT erhalten hatten oder für SZT nicht geeignet waren, untersucht wurden. Die für diese Patienten bisher verfügbaren Behandlungsoptionen beschränkten sich auf Chemotherapie; eine mit Tisagenlecleucel vergleichbare potenziell kurative Therapie ist nicht vorhanden. Ein vergleichendes Studiendesign war daher nicht möglich. Die kurze Überlebensdauer der Patienten unter Salvage-Therapie ließ ein Cross-Over-Studiendesign nicht zu. Zur Nutzenbewertung wird daher noch ein Vergleich der JULIET-Studiendaten mit historischen Kontrollen herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Indikation r/r DLBCL aus der Tabelle 4-1 im Einzelnen diskutiert und das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet.

Mortalität

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit r/r DLBCL beträgt in den historischen Kontrollstudien, in denen Patienten verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgender SZT erhielten, nur rund sechs Monate (24). Tisagenlecleucel bewirkt eine annähernde Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende(r) SZT auf fast zwölf Monate. Das Mortalitätsrisiko unter Tisagenlecleucel wird etwa 50 % bis 60 % gegenüber Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT signifikant reduziert. Fast alle Patienten, die unter Tisagenlecleucel eine komplette Remission erreichen, sind auch nach zwölf Monaten noch am Leben. Es ist davon auszugehen, dass die deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit unter Tisagenlecleucel aufgrund der Stärke des Effekts und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden kann. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist daher möglich und sachgerecht. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der

beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Mortalität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Morbidität

Patienten, die auf Tisagenlecleucel ansprechen, erreichten eine Remission in den ersten Wochen. Das Ansprechen auf die Therapie war unter Tisagenlecleucel signifikant höher als unter den Vergleichstherapien. Zudem erreichten unter Tisagenlecleucel zwei Drittel der Patienten mit ORR (definiert als CR oder PR) eine vollständige Remission, also ein tiefes Ansprechen. Unter Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT war dies nur bei einem Drittel der Patienten mit ORR der Fall. Eine komplette Remission wiederum ist laut den Daten der SCHOLAR-Studie direkt assoziiert mit längerem Überleben, nämlich 14,9 Monate bei Erreichen einer CR und 6,9 Monate bei Erreichen einer PR (9).

Nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel war außerdem über die Hälfte der Patienten mit Therapieansprechen nach einem Jahr noch in Remission. Das im Verhältnis zur Remissionsdauer kürzere progressionsfreie bzw. ereignisfreie Überleben zeigt, dass bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, ein Fortschreiten der Erkrankung in den ersten Monaten nach Behandlung eintritt. Ein Ansprechen auf die Behandlung mit Tisagenlecleucel wiederum zeigt sich meist bereits wenige Wochen nach Behandlung. Ein frühes Ansprechen ist ein Indikator für ein langfristiges progressionsfreies Überleben und damit für einen langfristigen Therapieerfolg. Das schnelle Erreichen einer kompletten und zudem langanhaltenden Remission verbessert somit die Prognose für Patienten im Anwendungsgebiet. Da Spätrezidive in der vorliegenden Indikation selten sind (11), besteht für diese Patienten eine Chance auf Heilung. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Morbidität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität⁷

Etwa 50 % der Patienten wiesen ein Jahr nach Therapie mit Tisagenlecleucel eine klinisch relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vs. Studienbeginn auf. Es zeigte sich eine kontinuierlicher Anstieg der Lebensqualität anhand des FACT-Lym-Fragebogens. Hingegen zeigten Patienten mit aggressiven r/r-Lymphomen im Behandlungsverlauf mit GDP- (Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin) bzw. DHAP-Regimen (Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin), jeweils mit anschließender autoSZT, eine kontinuierliche Verschlechterung der Lebensqualität. Der Mittelwert im FACT-G-Total Score lag nach der Chemotherapie um etwa 4 bzw. 8 Punkte niedriger als zu Beginn der Behandlung. Nach autoSZT zeigte sich eine weitere Verschlechterung (25). Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten

⁷ Ein historischer Vergleich für Gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

*Verträglichkeit*⁸

Alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählen das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenien (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Als häufigste Nebenwirkung trat dabei das CRS bei knapp 60 % der Patienten auf. Das CRS ist auf eine Immunreaktion mit übermäßiger Zytokinfreisetzung zurückzuführen (26). Die Behandlung des CRS erfolgt anhand der klinischen Ausprägung entsprechend eines spezifischen Algorithmus, wodurch die Symptome gut behandelbar sind (15). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach sieben Tagen wieder abgeklungen.

Neben dem CRS wurden bei knapp einem Viertel der Patienten neurologische Ereignisse beobachtet, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom (CAR-T cell related encephalopathy syndrome, CRES), das auch bei anderen Immunotherapien beobachtet werden kann (26). Der pathologische Mechanismus des CRES ist dabei noch unklar, es kann in Assoziation mit einem CRS, aber auch unabhängig davon auftreten (26). Neurologische Ereignisse werden in der Regel symptomatisch sowie durch Gabe von Kortikosteroiden behandelt (26). Sie traten im Median sechs Tage nach Infusion auf und waren im Median innerhalb von 13 Tagen wieder abgeklungen.

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische Nebenwirkungen sind längeranhaltende Zytopenien, fiebrige Neutropenien und Infektionen. Diese traten bei bis zur Hälfte der Patienten auf. Ein Drittel bis die Hälfte der Fälle war therapieassoziiert. Längeranhaltende Zytopenien und fiebrige Neutropenien waren im Median nach 58 bzw. 5,0 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den klinischen Symptomen, wie z.B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den behandelnden Ärzten aus dem Behandlungsalltag im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel öfters beobachtete hämatologische Blutbildveränderung der B-Zell-Aplasie bzw. die daraus in manchen Fällen resultierende Hypogammaglobulinämie, ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut kontrollierbar (18). In den Zulassungsstudien wurden B-Zell-Aplasien jedoch noch nicht systematisch erfasst. Ein Tumorlysesyndrom trat bei zwei Patienten in den ersten acht Wochen auf. Für Risikopatienten wird laut Fachinformation eine Prophylaxe empfohlen.

Nebenwirkungen resultieren zum einen daraus, dass alle Patienten vor der Behandlung in einem kritischen Gesundheitszustand sind und belastende zytotoxische Behandlungen bekommen.

⁸Ein historischer Vergleich für Verträglichkeit war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

Zum anderen erklären sich die Nebenwirkungen aus dem durch Tisagenlecleucel stark aktivierten Immunsystem.

Für auftretende Nebenwirkungen gibt es Standardtherapien oder definierte Behandlungsansätze bzw. Behandlungsalgorithmen, die sich in der Studie als sehr effektiv erwiesen (15, 26). Um Symptome schnell zu erkennen und den Behandlungsplan schnell und effektiv umzusetzen soll laut Fachinformation nur erfahrenes und trainiertes Fachpersonal in Einrichtungen mit der entsprechenden Infrastruktur eingesetzt werden. So können Symptome frühzeitig erkannt werden und die vorab definierten Behandlungsmöglichkeiten schnell und effektiv eingesetzt werden.

Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden geeigneten Behandlungen besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar und gut beherrschbar. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen außerdem keine Einschränkungen. Aus den verfügbaren Ergebnissen leiten sich demnach keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Tisagenlecleucel ab. Dem Zusatznutzen stehen somit negative Effekte nicht in einem Ausmaß gegenüber, dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Die Betrachtung der Nebenwirkungen sollte dabei unter Berücksichtigung der bisher fehlenden Therapiealternativen im Anwendungsgebiet erfolgen, insbesondere fehlender kurativer Ansätze, die mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit einhergeht.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel bzw. Tisagenlecleucel vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Medianes OS – Monate [95%-KI]</u> JULIET (alle Patienten) JULIET (Patienten mit CR)	11,1 [6,6; n. b.] n. b. [21,1; n. b.]	Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
<u>Historischer Vergleich des medianen OS</u> Median [95%-KI] HR [95%-KI]; p-Wert	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT** 16,3 [11,1; n. b.] vs. 5,8 [4,7; 7,2] ^a HR 0,40 [0,30; 0,55]; <0,01 11,7 [6,0; n. b.] vs. 6,3 [5,9; 7,0] ^b HR 0,66 [0,48; 0,90]; <0,01	
<u>Zwölf-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u> JULIET (alle Patienten)	48,3 [38,4; 57,4]	

JULIET (Patienten mit CR)	92,2 [77,6; 97,4]	
Morbidität		
<u>Ansprechrate (ORR) – n (%) [95%-KI]</u>		Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
JULIET	60 (52,2) [42,7; 61,6]	
JULIET (nach drei Monaten)	43 (37,4) [28,5; 46,9]	
<u>Ansprechrate (CR) – n (%)</u>		
JULIET	43 (37,4)	
JULIET (nach drei Monaten)	37 (32,2)	
<u>Historischer Vergleich für ORR</u>	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**	
n (%)	51,6 vs. 40,3 ^c (CORAL)	
RD [95%-KI]; p-Wert	RD 11,3 [-0,4; 23,1]; 0,06	
	47,3 vs. 26,0 ^d (SCHOLAR)	
	RD 21,3 [9,2; 33,4]; <0,01	
<u>Historischer Vergleich für CR</u>	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**	
n (%)	39,8 vs. 28,4 ^c (CORAL)	
RD [95%-KI]; p-Wert	RD 11,4 [0,0; 22,7]; <0,05	
	37,8 vs. 7,0 ^d (SCHOLAR)	
	RD 30,8 [19,5; 42,2]; <0,01	
<u>Remissionsdauer – Median (Monate), [95%-KI]</u>		
JULIET	n. b. [10,0; n. b.] (Median nicht erreicht)	
<u>Patienten in Remission nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
JULIET	62,7 [48,2; 74,2]	
<u>Progressionsfreies Überleben – Median (Monate)</u>		
JULIET	2,9 [2,3; 4,2]	
<u>Progressionsfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
JULIET	34,9 [25,7; 44,2]	

<u>Ereignisfreies Überleben – Median (Monate)</u> JULIET	2,8 [2,1; 3,1]	
<u>Ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u> JULIET	29,1 [21,0; 37,8]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<u>Klinisch relevante Veränderung nach zwölf Monaten</u> JULIET (alle Patienten) <i>FACT-Lym Total Score</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 11,2), n/N' (%) <i>SF-36 PCS</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%) <i>SF-36 MCS</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%)	107 121,2 (23,98) 13/30 (43,3) 108 44,3 (9,17) 14/30 (46,7) 108 48,1 (10,49) 10/30 (33,3)	Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u> JULIET	Gesamt bzw. therapieassoziiert 115 (100,0) / 102 (88,7)	Zusatznutzen; Ausmaß: größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<u>Unerwünschte Ereignisse Grade 3/4 – n (%)</u> JULIET	Gesamt bzw. therapieassoziiert 104 (90,5) / 73 (63,4)	
<u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u> JULIET	Gesamt bzw. therapieassoziiert 79 (68,7) / 56 (48,7)	

<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)</u>	Gesamt bzw. therapieassoziiert	
JULIET – gesamt	100 (87,0) / 80 (69,6)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	66 (57,4) / 66 (57,4)	
Fiebrige Neutropenie	19 (16,5) / 15 (13,0)	
Hämatopoetische Zytopenie*	52 (45,2) / 26 (22,6)	
Infektionen	68 (59,1) / 21 (18,3)	
Neurologische Ereignisse	27 (23,5) / 17 (14,8)	
Tumorlysesyndrom	2 (1,7) / 2 (1,7)	

CR: Complete Remission [*Komplettermission*]; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MID: Minimal important difference [*Kleinsten relevanten Unterschied*]; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrate*]; OS: Overall survival [*Gesamtüberleben*]. MW: Mittelwert; SD: Standard deviation [*Standardabweichung*].

*Länger als 28 Tage.

**Verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgende(r) SZT.

a: JULIET vs. CORAL-Studie: N=111 vs. N=266 (OS war für die JULIET-Studie in dieser Auswertung definiert als die Zeit von Rezidiv nach der letzten Therapie, von der letzten Dosis der vorherigen Therapie oder nach der letzten SZT (je nachdem was näher am Studieneinschluss lag) bis zum Tod).

b: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie basierend auf der FAS, die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse entsprachen, und allen Patienten der SCHOLAR-Analyse (N=90 vs. N=603).

c: Analyse basierend auf den Patienten der „Main-cohort-EAS“ aus der JULIET-Studie (Main cohort: Patienten, für die Tisagenlecleucel im Labor in Morris Plains, USA hergestellt wurde; N=93) vs. Patienten der CORAL-Studie (N=278).

d: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie (basierend auf dem EAS, N=75), die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse (N=523) entsprachen.

Fazit

Bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie handelt es sich um austherapierte Patienten, die schon mehrere Behandlungen erhalten haben und für die es keine Chance auf Heilung mehr gibt. Sie haben eine verbleibende Lebenserwartung von wenigen Monaten. Der Bedarf nach einer Therapie ist erheblich.

Gemäß AM-NutzenV liegt dann ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn 1) eine Heilung der Erkrankung oder 2) eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Durch die Gabe von Tisagenlecleucel erreicht mehr als ein Drittel der Patienten mit r/r DLBCL eine komplette Remission. Bei diesen Patienten ist die Erkrankung nicht mehr nachweisbar. Unter Vergleichstherapien kommen lediglich 7 bis 28 % Patienten zu einer kompletten Remission. Fast alle (92,2 %) der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten, die vollständig ansprechen, sind nach zwölf Monaten am Leben. Dies zeigt, dass durch Tisagenlecleucel das

Potenzial für eine langfristige Tumorfreiheit und damit zur Heilung besteht. Betrachtet man die komplette Patientenpopulation unabhängig vom Ansprechstatus, kommt es zu einer Verdopplung der bisher erreichten Überlebenszeit (das mediane Überleben unter Vergleichstherapien liegt bei ca. sechs Monaten verglichen mit fast zwölf Monaten mit Tisagenlecleucel). Bei etwa 50 % der Patienten konnte außerdem eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Behandlung mit Tisagenlecleucel beobachtet werden. Unter Chemotherapie mit nachfolgender autoSZT hingegen verschlechtert sich die Lebensqualität.

Bis dato gab es für 97 % der Patienten mit r/r DLBCL keine kurative Therapieoption, da bei nur etwa 3 % der Patienten eine alloSZT erfolgen konnte (21). Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien, fiebrige Neutropenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokinfreisetzungssyndrom, die B-Zell-Aplasie bzw. die Hypogammglobulinämie sowie neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen. Die auftretenden Nebenwirkungen sind mit diesen Maßnahmen im Allgemeinen beherrschbar.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere um eine langanhaltende Remission mit Chance auf Heilung und eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r DLBCL als erheblich einzustufen.

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).

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

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) gemäß Zulassung (1).

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (Anwendungsgebiet r/r pedALL) und dem Jahr 2016 (Anwendungsgebiet r/r DLBCL) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (1, 2). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (3, 4). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung, die durch die EU-Kommission am 23. August 2018 vergeben wurde, als belegt. Daher muss lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel quantifiziert werden.

Randomisierte kontrollierte Zulassungsstudien liegen nicht vor. Aus der einarmigen Zulassungsstudie **JULIET** (CCTL019C2201) (5) werden folgende patientenrelevante Endpunkte herangezogen: *Gesamtüberleben, Ansprechrates, Progressionsfreies Überleben*, sowie *Unerwünschte Ereignisse* und *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*. Es werden Ergebnisse von allen Datenschnitten präsentiert, die geplant waren bzw. Gegenstand des europäischen Zulassungsverfahrens waren. Diese Datenschnitte sind: 8. März 2017, 6. September 2017, 8. Dezember 2017 und 21. Mai 2018. Ergebnisse zu Unerwünschten

Ereignissen und zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden für den Datenschnitt vom 21. Mai 2018 berichtet. Ergänzend wird die Studie von Schuster et al. der University of Pennsylvania berichtet (6).

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Hierin sind die Daten der **JULIET**-Studie basierend auf dem Datenschnitt vom 8. Dezember 2017 eingegangen. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. In den Vergleich eingegangen sind die Publikationen von van den Neste 2016 und van den Neste 2017 zur Extension der CORAL-Studie sowie die Publikation von Crump 2017 zur SCHOLAR-Studie (7-9).

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Aufgrund der Fragestellung erfolgte eine systematische Recherche zur Identifikation randomisierter Studien (RCT) nach den in Tabelle 4-2 genannten Selektionskriterien.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet.
Intervention	Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung.
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung.
Endpunkte	<u>Mortalität:</u> Gesamtüberleben <u>Morbidität:</u> Ereignisfreies Überleben Krankheitsfreies Überleben Progressionsfreies Überleben Ansprechrates Remissionsdauer Rezidivrate Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen Unerwünschte Ereignisse <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Studiendauer	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit.
Dokumentationstyp	Studienbericht Volltextpublikation
Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel entsprechen.
Intervention	Andere Interventionen als Tisagenlecleucel. Anwendung in anderer als der zugelassenen Dosierung.
Vergleichstherapie	Keine Ausschlusskriterien diesbezüglich.
Endpunkte	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.
Studientyp	Dosisfindungsstudien Nicht-interventionelle Studien
Studiendauer	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung
Dokumentationstyp	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor).

Für den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit bisher verfügbaren Therapieoptionen erfolgten weitere Recherchen nach folgenden Kriterien:

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Studien)

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet (mindestens zwei vorherige Therapielinien); Anteil der relevanten Patientenpopulation an der Studienpopulation mindestens 80 %
Intervention	Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung. Bisher verfügbare Therapieoptionen (z. B. Stammzelltransplantation, Chemotherapie); Therapien müssen in der Praxis in der Behandlung des DLBCL angewendet werden.
Vergleichstherapie	Keine Einschränkung.
Endpunkte	<u>Mortalität:</u> Gesamtüberleben <u>Morbidität:</u> Ereignisfreies Überleben Krankheitsfreies Überleben Progressionsfreies Überleben Ansprechrate Remissionsdauer Rezidivrate Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen Unerwünschte Ereignisse <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität:</u> Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte Erhebungsinstrumente
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien Kontrollierte klinische Studien Unkontrollierte, einarmige klinische Studien Alle Studien, die Teil des historischen Vergleichs waren, der der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt wurde.
Studiendauer	Follow-up-Dauer muss zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit geeignet sein (nur Studien mit ähnlicher Beobachtungsdauer gehen in den Vergleich ein).
Dokumentationstyp	Studienbericht Volltextpublikation Alle Publikationen, die Teil des historischen Vergleichs waren, der der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt wurde.
Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	Patienten, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel entsprechen.

Intervention	Interventionen, die in der Praxis nicht im relevanten Anwendungsgebiet eingesetzt werden.
Vergleichstherapie	Keine Ausschlusskriterien diesbezüglich.
Endpunkte	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.
Studientyp	Dosisfindungsstudien Nicht-interventionelle Studien Fallberichte (mit Ausnahme der Studien des der EMA vorgelegten historischen Vergleichs)
Studiendauer	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung; zum Vergleich ungeeignete Beobachtungsdauer.
Dokumentationstyp	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor; mit Ausnahme der Studien des der EMA vorgelegten historischen Vergleichs)

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 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.

Suche nach RCT

Um relevante Studien zu identifizieren, wurden die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt. Eine zeitliche Restriktion wurde nicht vorgenommen. Die zeitlichen Angaben beziehen sich auf den maximal verfügbaren Zeitraum (Medline ab 1946, EMBASE ab 1974). Das Cochrane Register of Clinical Trials wurde bis einschließlich Juli 2018 vollständig durchsucht. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche erfolgte systematisch, jedoch nicht umfassend (27). Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. Um relevante Studien zu identifizieren, wurden hierzu die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde auf englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen eingeschränkt. Der Suchzeitraum wurde auf Veröffentlichungen ab dem Jahr 2002 eingeschränkt, da ab hier die Standardtherapie R-CHOP als Erstlinienbehandlung zugelassen wurde (28). Die Ergänzung von Rituximab zum CHOP-Regime war eine Innovation in der Behandlung von Patienten mit DLBCL und ging mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens einher (29). Die Behandlung ist kurativ ausgerichtet, die Verbesserung des Gesamtüberlebens wird insbesondere auch dadurch hervorgerufen, dass eine größere Anzahl

von Patienten als geheilt eingestuft werden kann. Das Patientenkollektiv mit Rezidiv hat sich mit dieser Innovation maßgeblich verändert: Die Salvage-Chemotherapien für Patienten mit Rezidiv nach zweiter oder späterer Linie beinhalten meist Rituximab (z. B. R-ICE oder R-DHAP). Das Behandlungsergebnis bei Patienten, die bereits in erster Linie Rituximab (R-CHOP) erhalten hatten, ist deutlich schlechter als ohne Rituximab-Vorbehandlung. Dies ist auf eine gewisse Vorselektion Rituximab-insensitiver Patienten zurückzuführen (18, 30). Ein Vergleich mit Studien älteren Datums, also vor R-CHOP als Therapiestandard, ist daher nicht sinnvoll.

Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Suche nach RCT

In den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictrp) wurde nach klinischen Studien mit Tisagenlecleucel analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse des Vergleichs werden im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Recherche erfolgte systematisch, jedoch nicht umfassend (27). Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. In den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (www.pharmnet-bund.de) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictrp) wurde hierzu nach klinischen Studien mit Tisagenlecleucel analog zur bibliografischen Recherche gesucht. Bei den Recherchen wurde der Suchzeitraum analog der bibliografischen Recherche auf Studien ab 2002 eingeschränkt. Darüber hinaus wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die über die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als

potenziell relevant eingestuft hatte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung final bewertet.

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.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige Studien, deren Ergebnisse potenziell als hoch verzerrt angesehen werden. Eine Diskussion einzelner Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene erfolgte beschreibend. Eine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene sowie auf Endpunktebene erfolgte nicht.

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)⁹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹⁰ bzw. STROBE-Statements¹¹ 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.

⁹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

Die Bewertung der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der in Anhang 4-E dargestellten Bewertungsbögen. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen.

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.

Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika, die in der **JULIET**-Studie erhoben wurden, werden im Dossier dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Ethnie
- ECOG-Status
- Primäre Krebserkrankung
- Knochenmarksbeteiligung
- Histologie/Zytologie
- Krankheitsstadium
- IPI-Status
- Vorherige Stammzelltransplantation
- Doppel-/Dreifach-Mutationen MYC/BCL2/BCL6
- Krankheits-/Behandlungsstatus

- Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion
- Anzahl vorheriger Therapielinien

Für Studien, die in den Vergleich mit historischen Kontrollen eingehen, werden diese Charakteristika dargestellt, soweit Informationen verfügbar sind.

Endpunkte

Als Zielgröße zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Die im Folgenden näher beschriebenen Endpunkte wurden als unmittelbar patientenrelevant eingestuft und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrate
- Remissionsdauer
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
- 36-Item Short Form Health Survey (Short Form 36; SF-36)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse
 - UE aller Grade
 - UE der CTCAE-Grade 3 und 4
 - SUE
 - UE von besonderem Interesse
 - Zytokinfreisetzungssyndrom
 - Fiebrige Neutropenie
 - Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
 - Infektionen
 - Neurologische Ereignisse
 - Tumorlysesyndrom

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden

Dossier wird das Gesamtüberleben berichtet. Es ist definiert als die Zeitspanne vom Studienbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (31). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das Gesamtüberleben als Therapieziel in der Onkologie (32). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das Gesamtüberleben als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

Morbidität

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (13) ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen zählt die Morbidität zu den patientenrelevanten Zielgrößen.

Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“.¹² Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (10). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgesetzt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind)“.¹³ Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten unterstützen diese Einstufung, wie im weiteren bei der Beschreibung der Endpunkte ausgeführt wird.

Ansprechrate und Remissionsdauer

Das Erreichen einer Remission wird als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen (33). Es besteht eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten,

¹² vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „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.“

¹³ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

die refraktär auf die Behandlung waren (12). Das mediane Überleben bei Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben bei 6,9 Monaten. Bei Patienten, die kein Ansprechen erreichen konnten, lag das mediane Gesamtüberleben bei 4,6 Monaten (9). In der Studie JULIET zeigten Patienten mit CR ein signifikant besseres Gesamtüberleben verglichen mit der gesamten Studienpopulation. Der Median wurde bei Patienten mit CR nicht erreicht, in der Gesamtpopulation lag das mediane Gesamtüberleben bei 11,1 Monaten. Das Gesamtüberleben zu Monat 12 lag bei 92,2 % (CR-Patienten) bzw. 48,3 % (alle Patienten). Da ein Therapieansprechen, insbesondere ein tiefes Ansprechen (CR) demnach mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist, wird die Ansprechrare als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft.

Zur Ermittlung der Ansprechrare wurden in der **JULIET**-Studie Kriterien der International Working Group (IWG) und die Lugano-Kriterien angewendet (34, 35).

Tabelle 4-4: Bewertung des Therapieansprechens in der Studie JULIET

		PET-basiert	CT-basiert
CR	Index-Läsionen	Punktwert von 1; 2 oder 3 auf einer 5-Punkteskala mit oder ohne Resttumor	Nodal: ≤ 1.5 cm im LDi Extranodal: Keine
	Non-Index-Läsionen		Keine
	Milz		Verkleinerung auf Normalgröße (≤ 13 cm)
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine FDG-Anreicherung Normale Biopsie	Normale Biopsie
PR	Index-Läsionen	Punktwert von 3; 4 oder 5 mit reduzierter Aufnahme (SUV-Intensität oder -Ausmaß) im Vergleich zu Beginn. Dies kann eine spezifische Stelle oder aber den ganzen Körper betreffen oder es kann von einem Resttumor ausgegangen werden.	≥ 50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen
	Non-Index-Läsionen		Kein Anstieg
	Milz		>50 % Verkleinerung des vergrößerten Anteils der Milz (>13 cm)
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Restaufnahme höher als in normalem Knochenmark, aber geringer als zu Beginn Persistierende fokale Veränderungen im Knochenmark bei gleichzeitigem Ansprechen in Lymphknoten	Nicht zutreffend
SD	Index-Läsionen	Punktwert von 3; 4 oder 5 ohne signifikante Veränderung in der	<50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen

		FDG-Aufnahme im Vergleich zu Beginn.	<ul style="list-style-type: none"> ● PD-Kriterien nicht erfüllt
	Non-Index-Läsionen		Keine Progression
	Milz		Keine Progression
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine Veränderung der metabolischen Aktivität	Nicht zutreffend
PD	Index-Läsionen	<p>Punktwert von 3, 4 oder 5 mit erhöhter Aufnahme im Vergleich zum visuell bestimmten Nadir (SUV-Intensität oder Ausmaß). Dies kann eine spezifische Stelle oder aber den ganzen Körper betreffen oder es kann von einem Resttumor ausgegangen werden.</p> <p>Und/oder</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Neue FDG-sensitive lymphomtypische Foci 	<p>PPD-Progression: Ein einzelner abnormer Knoten/Läsion:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● $LDi > 1,5$ cm UND ● Vergrößerung um mindestens 50 % vom niedrigsten PPD UND ● Vergrößerung von LDi oder SDi ausgehend vom Nadir: <ul style="list-style-type: none"> ● $\geq 0,5$ cm bei Läsionen $\leq 2,0$ cm ● $\geq 1,0$ cm bei Läsionen $> 2,0$ cm
	Non-Index-Läsionen	<ul style="list-style-type: none"> ● ggf. Biopsie oder Intervallscan bei unklarer Ätiologie neuer Läsionen 	Eindeutige Progression
	Milz		Progression einer bestehenden Splenomegalie <ul style="list-style-type: none"> ● Neue oder erneute Splenomegalie
	Neue Läsionen		<ul style="list-style-type: none"> ● Erneutes Wachstum zuvor verschwundener Läsionen ● Neue Knoten $> 1,5$ cm (unabh. von der Achse) ● Neue extranodale Läsion $> 1,0$ cm (unabh. von der Achse) ● Neue eindeutige lymphomtypische extranodale Läsion $\leq 1,0$ cm in der längsten Achse ● Messbare eindeutig lymphomtypische Läsion jeder Größe
	Knochenmark		Neue/erneute FDG-sensitive Foci
<p>CR: Complete Response [<i>Gesamtansprechen</i>]; FDG: Fluorodeoxyglukose; GTD: Greatest transverse diameter [<i>größter transverser Durchmesser</i>]; LDi: Longest transverse Diameter [<i>längster transverser Durchmesser</i>]; PD: Progressive disease [<i>Progressive Erkrankung</i>]; PPD: Product of perpendicular diameters [<i>Produkt der perpendicularen Durchmesser</i>]; PD: Progressive Disease [<i>Progressive Erkrankung</i>]; PR: Partial Response [<i>Teilansprechen</i>], SD: Stable Disease [<i>stabile Erkrankung</i>]; SDi: Shortest axis perpendicular to LDi; SPD: um of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions [<i>Summe des Produkts der größten Durchmesser</i>]; SUV: Standardized uptake value [<i>Standardisierte Aktivitätskonzentration</i>].</p> <p>PET-5-Punkteskala: 1: Nicht mehr als Basalaufnahme; 2, Aufnahme im Mediastinum; 3, Aufnahme auch außerhalb des Mediastinums außer der Leber; 4, Moderate Aufnahme über die Leber hinaus; 5, Aufnahme deutlich höher als Leber oder neue Läsionen.</p>			

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) gemäß der Bewertung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC). Die ORR war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR bzw. PR zwischen Infusion und einem Fortschreiten der Erkrankung (Progressive Disease, PD) bzw. einer neuen Behandlung. Weiterhin werden die ORR innerhalb von drei bzw. sechs Monaten berichtet sowie das beste Gesamtansprechen (Best Overall Response, BOR), das zwischen der Infusion und einer PD bzw. dem Beginn einer neuen Behandlung erreicht wurde. Außerdem wird die Remissionsdauer berichtet. Diese war definiert als die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression (siehe Definition PD, Tabelle 4-4) oder bis zum DLBCL-bedingtem Tod.

In der Studie von Schuster et al. setzt sich die Gesamtansprechrates zusammen aus Patienten mit CR, unbestätigter CR (CRu) und PR. Das Therapieansprechen wurde wie folgt nach den Kriterien der International Working Group klassifiziert (36):

Tabelle 4-5: Bewertung des Gesamtansprechens in der Studie Schuster et al.

CR	<ol style="list-style-type: none"> 1. Kein radiologischer oder klinischer Nachweis der Erkrankung mehr und keinerlei krankheitsspezifische Symptome; Normalisierung aller biochemischen Werte (solche, die spezifisch für Non-Hodgkin-Lymphome sind). 2. Verringerung des Durchmessers zuvor vergrößerter Lymphknoten ($\leq 1,5$ cm, wenn zuvor >15 mm; ≤ 10 mm oder Verkleinerung um mehr als 75 %, wenn zuvor >11 bis 15 mm). 3. Verkleinerung einer zuvor vergrößerten Milz; nicht tastbar. 4. Keine Knochenmarkinfiltrate in der Biopsie.
CRu	<p>1 bis 3 wie bei CR, ABER</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphknotenschwellung von über 15 mm, die aber um mehr als 75 % kleiner geworden ist. • unklarer Befund der Knochenmarkbiopsie (gestiegene Anzahl an Aggregaten, aber zytologisch und morphologisch nicht atypisch).
PR	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 50%ige Verkleinerung der Lymphknoten. • Keine Vergrößerung anderer Lymphknoten, der Leber oder Milz. • Keine weitere Organbeteiligung. • Keine neuen Manifestationen.
SD	<ul style="list-style-type: none"> • Keine PR, aber auch keine PD.
PD	<ul style="list-style-type: none"> • Neue Läsionen oder Vergrößerung vorbestehender Läsionen um mindestens 50 %.

Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von Infusion bis Progress (siehe Definition PD, Tabelle 4-4) oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Es werden die mediane progressionsfreie Zeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil ereignisfreier Patienten berichtet. Eine Datenbankanalyse mit den Daten von 5.853 Patienten mit DLBCL konnte eine Korrelation des Endpunkts Progressionsfreies Überleben mit dem

Gesamtüberleben demonstrieren. Ein längeres Progressionsfreies Überleben war dabei signifikant mit einem längeren Gesamtüberleben korreliert (37). Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird daher als patientenrelevant erachtet.

Ereignisfreie Überleben

Das Ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von Tisagenleleucel-Infusion bis zum Progress oder zum Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder bis zum Tod jedweder Ursache. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Ereignisfreie Überleben sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Das Progressionsfreie Überleben wurde bereits als patientenrelevant eingestuft. Auch die weiteren zur Auswertung des Ereignisfreien Überlebens relevanten Ereignisse sind patientenrelevant: Das Auftreten eines Rezidivs ist mit einer schlechten Prognose assoziiert; das mediane Gesamtüberleben liegt bei Patienten mit Rezidiv nach Zweitlinientherapie bei nur 4,4 Monaten (7). Eine neue Lymphom-Therapie ist mit therapiebedingten Nebenwirkungen assoziiert (38). Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Der Fragebogen FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert (39). Der darin enthaltene generische Kernfragebogen FACT-G (FACT-General) erfasst die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). Im Fragebogen der Lymphom-Subskala (FACT-Lym Subscale) werden krankheitsspezifische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Juckreiz und Gewichtsverlust erfasst. Die FACT-Lym Subscale kann Werte von 0 bis 88 annehmen, der FACT-G Werte von 0 bis 108. Die Zusammenfassung von FACT-Lym Subscale und FACT-G Total Score ergibt den FACT-Lym Total Score mit Werten von 0 bis 196. Der FACT-Lym Trial Outcome Index (39, 40) ist ein Summenindex der physischen, funktionalen und lymphomspezifischen Skalenergebnisse (Werte von 0 bis 116). Höhere Werte bedeuten jeweils höhere Lebensqualität (39). In einer Übersicht von Webster und Kollegen wird für den Fragebogen FACT-G Total Score ein klinisch relevanter Schwellenwert (Minimal important difference, MID) zur Beurteilung des Therapieerfolgs präsentiert; dieser liegt zwischen 3 und 7 (41). Carter et al. beschreiben außerdem die Ableitung einer MID für den FACT-Lym Total Score (MID=6,5 bis 11,2) und den FACT Trial Outcome Index (MID=5,5 bis 11) (42). Für die Auswertungen des FACT-Lym werden dabei jeweils in einem konservativen Ansatz die oberen Grenzen der publizierten MID-Spannen herangezogen. Beim Fragebogen FACT-Lym handelt

es sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität der Patienten adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag.

Mit dem Fragebogen SF-36 werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er besteht aus acht Skalen: den physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und psychischen (mentalen) Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Antworten auf die einzelnen Fragen werden auf Basis einer Fünfpunkte-Likert-Skala gegeben und in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Aus den Antworten können Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS, *Physical Component Summary*) und die psychische Gesundheit (MCS, *Mental Component Summary*) abgeleitet werden. PCS und MCS können jeweils Werte von 0 bis 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Gesundheit, Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Gesundheit. Der SF-36 wurde in verschiedenen Populationen validiert (43), eine Validierung für Patienten mit DLBCL liegt nicht vor. Die MID wird von den Entwicklern mit 3 angegeben (44). Als MID zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Veränderung in der Auswertung der **JULIET**-Studie wird daher eine MID von 3 angenommen.

Dargestellt werden für den FACT-Lym sowie den SF-36 die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen sowie der Summenwerte nach drei, sechs, zwölf, 18 und 24 Monaten sowie zum Ende des primären Follow-up (SF-36). Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung in den Summenwerten FACT-G Total Score (MID=7), FACT-Lym Total Score (MID=11,2) und FACT Trial Outcome Index (MID=11) bzw. im PCS bzw. MCS des SF-36 (MID=3) erreicht hatten.

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (13). Gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt dabei in der Nutzenbewertung das Augenmerk auf einer Auswahl Unerwünschter Ereignisse, die sich aus bisherigen Erkenntnissen zum Arzneimittel ergeben (13). Im vorliegenden Dossier wird die Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse in der Darstellung nach Schweregrad dieser Ereignisse unterschieden (Common Toxicity Grade). Weiter werden die Häufigkeit Schwerwiegender Unerwünschter Ereignisse und die Häufigkeit Unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse berichtet. Da Tisagenlecleucel nur einmalig angewendet wurde, sind Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben für die Bewertung nicht relevant.

Auswertungspopulationen

Grundsätzlich erfolgt die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis des Full Analysis Set (FAS). Diese umfasst alle Patienten, die die Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die Auswertung des Therapieansprechens erfolgte für die frühen Datenschnitte (März 2017 und September 2017) ausschließlich auf Basis des Efficacy Analysis Set (EAS); das sind alle Patienten des FAS, bei denen bereits mindestens drei Monate seit Infusion vergangen sind. Dies stellte auch für die frühen Datenschnitte eine ausreichende Beobachtungszeit und damit eine valide Bewertung des Therapieansprechens sicher. Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Basis des Safety Set, das in dieser Studie mit dem FAS identisch ist.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Ergebnisse des Vergleichs werden zur Nutzenbewertung herangezogen und im vorliegenden Dossier dargestellt. Die Methodik ist dem entsprechenden Bericht zu entnehmen (24). Die Ergebnisse des Vergleichs aus dem Zulassungsverfahren werden im Dossier durch weitere, zusätzlich durchgeführte Analysen ergänzt.

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 Effekten¹⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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

¹⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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 liegen zwei Studien zu Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse ist wegen des stark unterschiedlichen Patientenkollektivs nicht möglich. In die Studie **JULIET** wurden nur Patienten mit mindestens zwei Therapielinien eingeschlossen (5), in die Studie von Schuster et al. hingegen bereits Patienten nach Versagen der oder Rezidiv auf Erstlinientherapie (6). Die Studie von Schuster et al. war nicht Gegenstand des Zulassungsverfahrens und wird nur ergänzend dargestellt.

Zu bisherigen Therapieoptionen liegen zwei Publikationen zu Extensionsdaten der CORAL-Studie vor sowie eine gepoolte Analyse (SCHOLAR) auf Basis retrospektiver und prospektiver Studien (7-9). Die Arbeit von van den Neste 2016 berichtet die Ergebnisse der Drittlinientherapie von Patienten, bei denen in der CORAL-Studie keine autologe SZT erfolgen konnte. Die Arbeit von van den Neste 2017 enthält Daten zur Drittlinientherapie von Patienten mit Rezidiv nach autologer SZT in der CORAL-Studie. Da beide Patientenpopulationen auch Teil der **JULIET**-Studie sind, wurden die Ergebnisse für den Vergleich mit der **JULIET**-Studie gepoolt.

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

¹⁵ 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.

¹⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Zusätzlich erfolgte die Bewertung auch lokal. Die Auswertung der Endpunkte, in die die Bewertung zum Therapieansprechen einfließt, erfolgte daher als Sensitivitätsanalyse auch gemäß der lokalen Bewertung (5). Ergebnisse dieser Analysen werden nicht zur Nutzenbewertung 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.

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 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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“¹⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“²⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist²¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere

¹⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

¹⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

²⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

²¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen²².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

²² 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.

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Keine					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCT durchgeführt (Stand: 12. September 2018).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: 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	

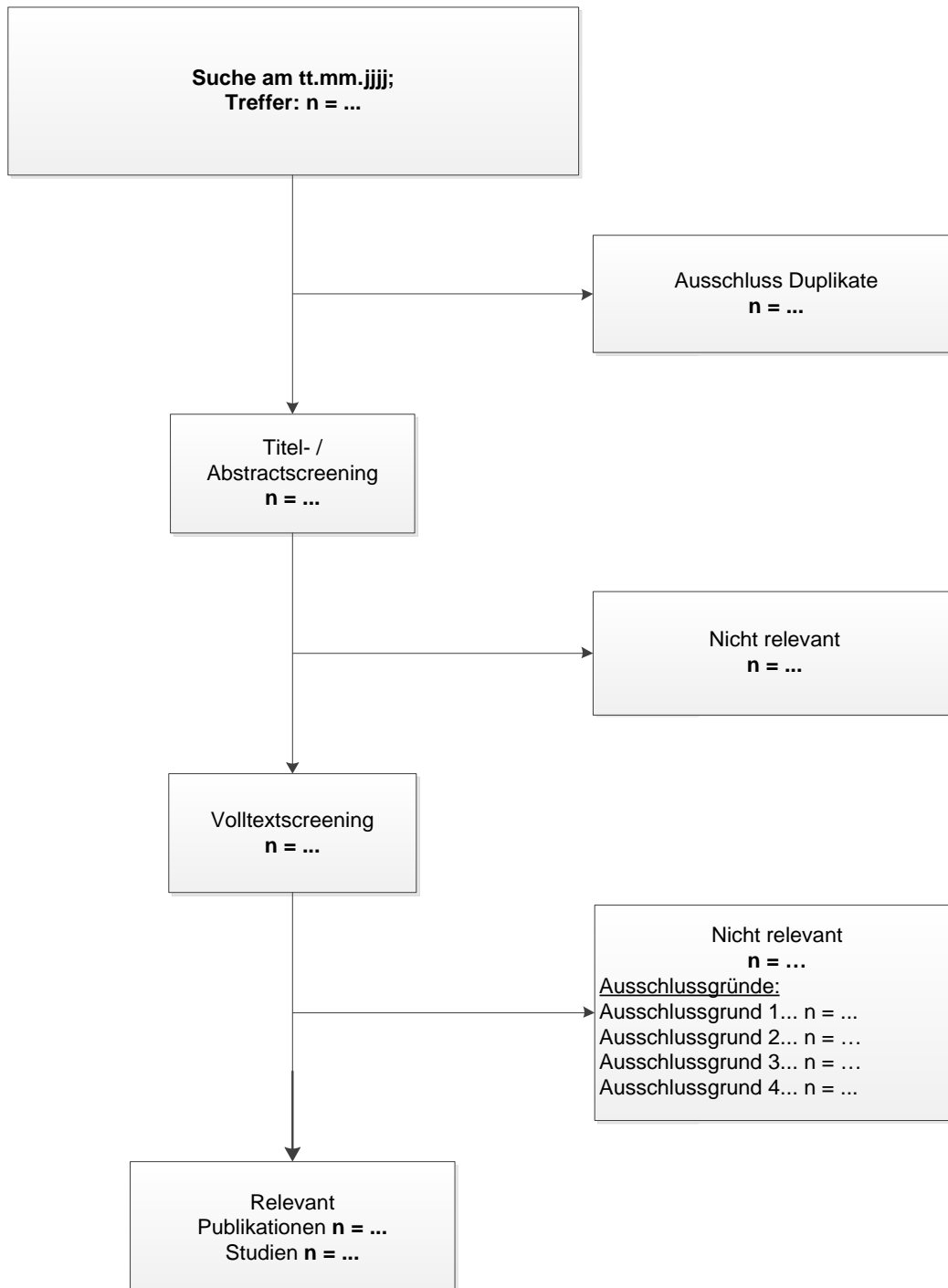
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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.



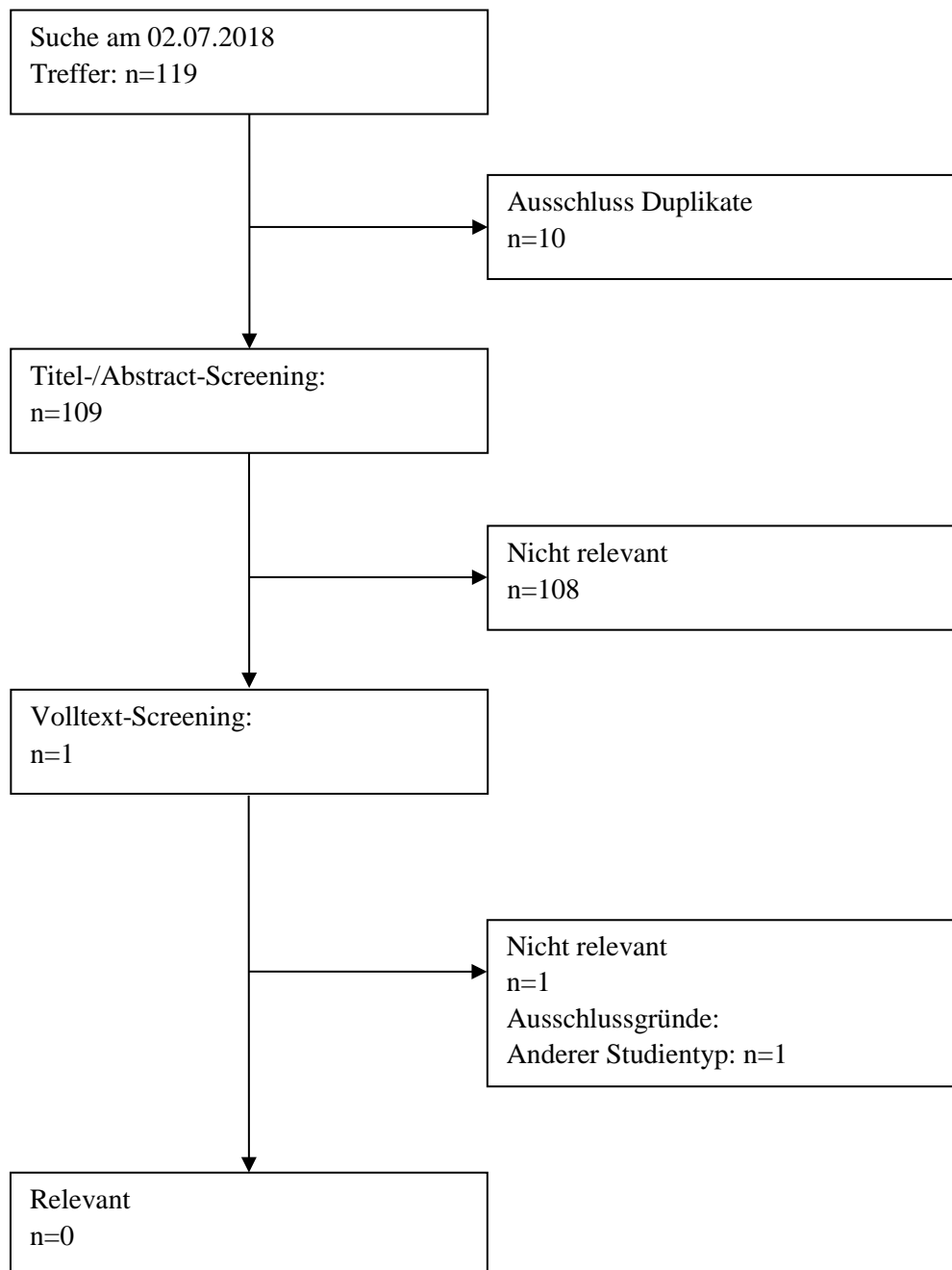


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-6) 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 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Keine				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Es konnten keine relevanten RCT identifiziert werden.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils

separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Keine						
<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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

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

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

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

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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

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

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

Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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*
- *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 herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. 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 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 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 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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.

4.3.2.2 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
JULIET CCTL019C2201	Ja	Ja	Laufend	Mediane Follow-up-Zeit: 19 Monate	Tisagenlecleucel
UPenn (Schuster) NCT02030834)	Nein	Nein	Laufend	Mediane Follow-up-Zeit: 28,6 Monate	Tisagenlecleucel

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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 obige Tabelle gibt den Stand zum 24. Juli 2018 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

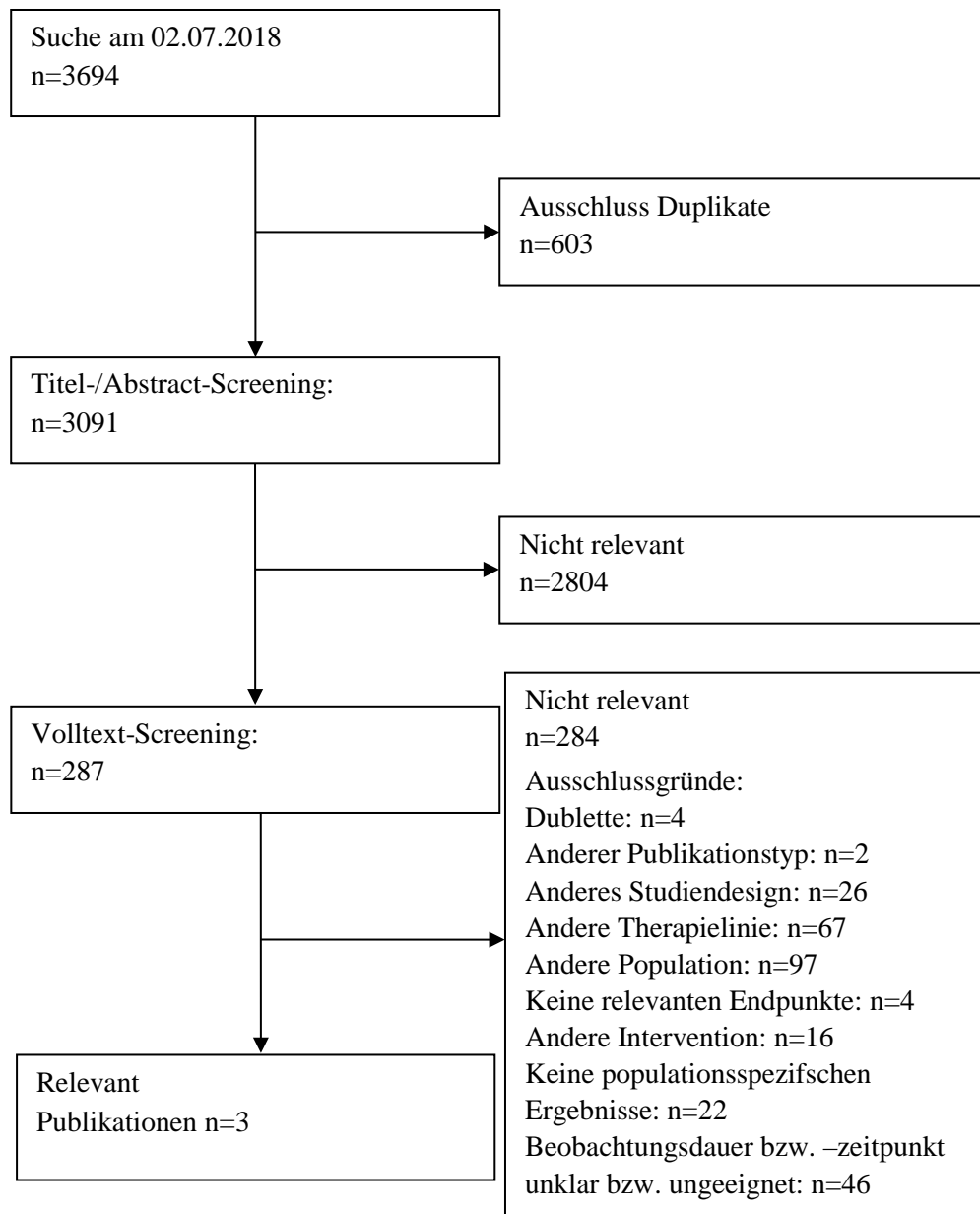


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-6) 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 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Studien mit Tisagenlecleucel				
JULIET	Clinicaltrials.gov: NCT02445248 (45) ICTRP: NCT02445248 (46) EU-CTR: 2014-003060-20 (47) PharmNet.bund: 2014-003060-20 (48)	Ja	Nein	Laufend
Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen				
CORAL	Clinicaltrials.gov: NCT00137995 (49)			
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die obige Tabelle gibt den Stand zum 2. Juli 2018 wieder.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-29: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien mit Tisagenlecleucel						
placebokontrolliert						
Keine						
aktivkontrolliert						
Keine						
einarmig						
JULIET	Ja	Ja	Nein	Ja (5)	Ja (45-48)	Nein
Schuster et al.	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (50)	Ja (6)
Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen						
CORAL	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (49, 51)	Ja (7, 8)
SCHOLAR	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (9)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (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>						

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Recherche erfolgte systematisch. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. Es wurden hierbei keine weiteren Studien identifiziert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Studien mit Tisagenlecleucel						
JULIET	einarmig	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Chemotherapielinien (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen), die entweder auf eine autoSZT nicht angesprochen hatten, dafür nicht geeignet waren oder dafür kein Einverständnis gaben; Lebenserwartung von mind. zwölf Wochen)	Tisagenlecleucel: N=115	Mediane Follow-up-Zeit: 19 Monate	USA, Kanada, Europa, Japan, Australien 7/2017 – laufend	Ansprechrate Remissionsdauer Gesamtüberleben PFS Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
Schuster et al.	einarmig	u. a. Patienten mit DLBCL, wenn die Erkrankung nach Primär- oder Salvage-Therapie nachweisbar war, die Erkrankung nach einer autoSZT nachweisbar war oder rezidiert oder wenn sie für eine auto- oder alloSZT nicht in Frage kamen.	Tisagenlecleucel: N=14 (DLBCL)	Mediane Follow-up-Zeit: 28,6 Monate	USA 3/2014 – laufend	Ansprechrate Remissionsdauer Gesamtüberleben PFS Unerwünschte Ereignisse
Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen						
CORAL	Randomisiert (nur Daten der Extensionsphase zur	Van den Neste 2016: Patienten, die die in der CORAL-Studie geplante autoSZT nach Salvage-	Van den Neste 2016: Verschiedene Salvage-Chemotherapien zur	Van den Neste 2016: Mediane Follow-up-Zeit: 30,1 Monate	Australien, Europa, USA	Therapieansprechen Gesamtüberleben

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	Drittlinienbehandlung sind für das Anwendungsgebiet relevant)	Chemotherapie nicht erhalten konnten Van den Neste 2017: Patienten, die nach der in der CORAL-Studie erfolgten autoSZT ein Rezidiv entwickelt hatten	Drittlinienbehandlung (N=203; 56 Patienten erhielten anschließend eine autoSZT und 8 Patienten eine alloSZT) Van den Neste 2017: Verschiedene Salvage-Chemotherapien zur Drittlinienbehandlung (N=75; 3 Patienten erhielten anschließend eine autoSZT und 13 Patienten eine alloSZT)	Van den Neste 2017: Mediane Follow-up-Zeit: 32,8 Monate	Rekrutierungsphase Juli 2003 bis Juni 2008	
SCHOLAR	Gepoolte Analyse auf Basis patienten-individueller Daten aus Beobachtungsstudien und RCT	Refraktäre DLBCL (relevant für das Anwendungsgebiet sind die Ergebnisse für refraktäre Patienten nach zweiter oder späterer Linie und mit frühem Rezidiv nach autoSZT).	Verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgender SZT N=636	Nicht berichtet	n. z.	Therapieansprechen Gesamtüberleben

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung
Studien mit Tisagenlecleucel			
JULIET	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
Schuster et al. (UPenn)	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen			
CORAL	Verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgender SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
SCHOLAR	Verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgender SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 8. März 2017 N=99	Datenschnitt 6. September 2017 N=106	Datenschnitt 8. Dezember 2017 N=111	Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115
Alter (Jahre)				
n	99	106	111	115
MW (SD)	54,0 (13,04)	54,1 (12,94)	53,9 (12,95)	53,8 (13,07)
Median (Min; Max)	56,0 (22,0; 76,0)	56,5 (22,0; 76,0)	56,0 (22,0; 76,0)	56,0 (22,0; 76,0)
Alterskategorien (Jahre)				
<40	14 (14,1)	15 (14,2)	16 (14,4)	17 (14,8)
≥40 bis <65	62 (62,6)	67 (63,2)	70 (63,1)	72 (62,6)
≥65	23 (23,2)	24 (22,6)	25 (22,5)	26 (22,6)
Geschlecht – n (%)				
Männlich	63 (63,6)	67 (63,2)	68 (61,3)	71 (61,7)
Weiblich	36 (36,4)	39 (36,8)	43 (38,7)	44 (38,3)
Rasse – n (%)				
Weiß	90 (90,9)	95 (89,6)	98 (88,3)	98 (85,2)
Asiatisch	4 (4,0)	4 (3,8)	6 (5,4)	10 (8,7)
Schwarz	4 (4,0)	4 (3,8)	4 (3,6)	4 (3,5)
Sonstige	1 (1,0)	3 (2,8)	3 (2,7)	3 (2,6)
Ehnie – n (%)				
Hispano oder Latino	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
Sonstige	98 (99,0)	105 (99,1)	110 (99,1)	114 (99,1)

ECOG-Status – n (%)				
0	54 (54,5)	58 (54,7)	61 (55,0)	65 (56,5)
1	45 (45,5)	48 (45,3)	50 (45,0)	50 (43,5)
Primäre Krebserkrankung – n (%)				
Non-Hodgkin-Lymphom	99 (100,0)	106 (100,0)	111 (100,0)	115 (100,0)
Knochenmarksbeteiligung bei Diagnose – n (%)				
Nein	78 (78,8)	82 (77,4)	86 (77,5)	90 (78,3)
Ja	18 (18,2)	19 (17,9)	20 (18,0)	20 (17,4)
Unbekannt	3 (3,0)	5 (4,7)	5 (4,5)	5 (4,3)
Knochenmarksbeteiligung bei Studienbeginn – n (%)				
Nein	92 (92,9)	98 (92,5)	103 (92,8)	107 (93,0)
Ja	7 (7,1)	8 (7,5)	8 (7,2)	8 (7,0)
Vorwiegende Histologie/Zytologie – n (%)				
DLBCL	79 (79,8)	84 (79,2)	88 (79,3)	92 (80,0)
Transformiertes folliculäres Lymphom	19 (19,2)	21 (19,8)	21 (18,9)	21 (18,3)
Sonstige transformierte Lymphome	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Andere	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
Krankheitsstadium bei Diagnose – n (%)				
I	9 (9,1)	9 (8,5)	9 (8,1)	9 (7,8)
II	20 (20,2)	22 (20,8)	24 (21,6)	24 (20,9)
III	16 (16,2)	17 (16,0)	18 (16,2)	19 (16,5)
IV	50 (50,5)	53 (50,0)	55 (49,5)	58 (50,4)
Unbekannt	3 (3,0)	3 (2,8)	3 (2,7)	3 (2,6)
Fehlt	1 (1,0)	2 (1,9)	2 (1,8)	2 (1,7)
Krankheitsstadium bei Studienbeginn – n (%)				
I	7 (7,1)	7 (6,6)	8 (7,2)	9 (7,8)
II	16 (16,2)	18 (7,0)	19 (17,1)	18 (15,7)
III	21 (21,2)	21 (19,8)	22 (19,8)	23 (20,0)
IV	55 (55,6)	60 (56,6)	62 (55,9)	65 (56,5)
IPI bei Diagnose – n (%)				
<2 Risikofaktoren	25 (25,3)	26 (24,5)	28 (25,2)	27 (23,5)
≥2 Risikofaktoren	56 (56,6)	61 (57,5)	63 (56,8)	67 (58,3)
Unbekannt	18 (18,2)	19 (17,9)	20 (18,0)	21 (18,3)
IPI bei Studienbeginn – n (%)				
<2 Risikofaktoren	27 (27,3)	29 (27,4)	31 (27,9)	31 (27,0)
≥2 Risikofaktoren	72 (72,7)	77 (72,6)	80 (72,1)	84 (73,0)
autoSZT – n (%)				
Ja	47 (47,5)	52 (49,1)	54 (48,6)	56 (48,7)
Nein	52 (52,5)	54 (50,9)	57 (51,4)	59 (51,3)
Molekularer Subtyp – n (%)				
Keimzentrums-B-Zell-Typ (GC)	51 (51,5)	59 (55,7)	63 (56,8)	63 (54,8)

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

Aktivierter B-Zelltyp (ABC)	42 (42,4)	44 (41,5)	45 (40,5)	49 (42,6)
Unbekannt/Fehlt	6 (6,1)	3 (2,8)	3 (2,7)	3 (2,6)
Double-/Triple-Hits				
MYC/BCL2/BCL6 – n (%)				
CMYC+BCL2+BCL6	4 (4,0)	5 (4,7)	5 (4,5)	5 (4,3)
CMYC+BCL2	8 (8,1)	9 (8,5)	10 (9,0)	10 (8,7)
CMYC+BCL6	3 (3,0)	3 (2,8)	4 (3,6)	5 (4,3)
Negativ	42 (42,4)	48 (45,3)	51 (45,9)	53 (46,1)
Nicht bestimmt	36 (36,4)	38 (35,8)	38 (34,2)	39 (33,9)
Unbekannt	6 (6,1)	3 (2,8)	3 (2,7)	3 (2,6)
Krankheitsstatus – n (%)				
Refraktär auf alle Linien (inkl. SZT)	4 (4,0)	5 (4,7)	6 (5,4)	6 (5,2)
Refraktär auf alle Linien (ohne SZT)	15 (15,2)	16 (15,1)	16 (14,4)	16 (13,9)
Refraktär auf letzte Linie, aber nicht auf alle Linien (inkl. SZT)	15 (15,2)	18 (17,0)	18 (16,2)	19 (16,5)
Refraktär auf letzte Linie, aber nicht auf alle Linien (ohne SZT)	17 (17,2)	18 (17,0)	21 (18,9)	21 (18,3)
Rezidiert auf letzte Linie (inkl. SZT)	28 (28,3)	29 (27,4)	30 (27,0)	31 (27,0)
Rezidiert auf letzte Linie (ohne SZT)	20 (20,2)	20 (18,9)	20 (18,0)	22 (19,1)
Zeit seit dem letzten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (in Monaten)				
n	99	106	111	115
MW (SD)	6,1 (2,98)	6,0 (2,92)	6,0 (2,95)	5,9 (2,93)
Median (Min; Max)	5,4 (2,1; 21,5)	5,4 (1,6; 21,5)	5,4 (1,6; 21,5)	5,4 (1,6; 21,5)
Anzahl vorheriger Therapielinien – n (%)				
1	5 (5,1)	5 (4,7)	5 (4,5)	5 (4,3)
2	44 (44,4)	46 (43,4)	49 (44,1)	51 (44,3)
3	31 (31,3)	33 (31,1)	34 (30,6)	36 (31,3)
4	14 (14,1)	15 (14,2)	15 (13,5)	14 (12,2)
5	4 (4,0)	6 (5,7)	7 (6,3)	8 (7,0)
6	1 (1,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (0,9)
ABC: Activated B-Cell [<i>aktivierter B-Zell-Subtyp</i>]; autoSZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GC: Germinal Center [<i>Keimzentrum</i>]; IPI: Internationaler Prognostischer Index; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SZT: Stammzelltransplantation.				
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht März 2017 Tabellen 14.1-4.1, 14.1-5.1; Zusatzauswertungen September 2017 Tabellen x03t2_1_1, x03t2_2_1; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen x03t2_1_1, x03t2_2_1; Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_t2_1_1, gd_2018_c2201_t2_2_1.				

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Schuster et al.)

Studie	Tisagenlecleucel
Schuster et al.	Datenschnitt 7. Mai 2017 N=14
Alter (Jahre) Median (Min; Max)	58 (25; 77)
Geschlecht – n (%) Weiblich Männlich	3 (21) 11 (79)
ECOG-Status – n (%) Median (Min; Max)	1 (0; 1)
Knochenmarksbeteiligung – n (%) Ja	3 (21)
Krankheitsstadium– n (%) III/IV	9 (64)
Krankheitsstatus – n (%) Refraktär (inkl. SZT)	12 (86)
Anzahl vorheriger Therapielinien – n (%) Median (Min; Max)	3 (1; 8)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal.	
Quelle: Schuster et al. (6)	

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit weiteren Therapieoptionen

Studie	Weitere Therapieoptionen		
	CORAL van den Neste 2016 N=203	CORAL van den Neste 2017 N=75	SCHOLAR N=636
Alter (Jahre) Median (Min; Max)	55 (19; 65)	56 (21; 68)	55 (19; 81)
Geschlecht – % Weiblich Männlich	39 61	24 51	36 64
Krankheitsstatus – % Primär refraktär Refraktär auf zweite oder spätere Linie Rezidiert nach autoSZT	n. z. 100 n. z.	n. z. n. z. 100	28 50 22
Anzahl vorheriger Therapielinien – % 1			28

2 – 3	100	100	49
≥4			<1
IPI-Status – %			
0 – 1	30,4	k. A.	k. A.
2 – 3	52,5	k. A.	k. A.
4 – 5	17,4	k. A.	k. A.
0 – 2	k. A.	71,6	49
>2	k. A.	28,4	33
Molekularer Subtyp – %			
GC	47,1	k. A.	k. A.
Non-GC	52,9	k. A.	k. A.
Mutationsstatus – %			
BCL2-positiv	22,8	k. A.	k. A.
BCL2-negativ	71,2	k. A.	k. A.
cMyc-positiv	18,5	k. A.	k. A.
cMyc-negativ	81,5	k. A.	k. A.
GC: Germinal Center [<i>Keimzentrum</i>]; k. A.: keine Angabe; N: Patienten gesamt; n. z.: nicht zutreffend.			
Quellen: Van den Neste 2016 (7); Van den Neste 2017 (8); Crump 2017 (9).			

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studiendesign und Durchführung

Studien zu Tisagenlecleucel

Bei beiden Studien **JULIET** und Schuster handelt es sich um einarmige prospektive Interventionsstudien. Das einarmige Design wurde aus folgendem Grund gewählt: Für Patienten im relevanten Anwendungsgebiet stehen bis dato in der Drittlinietherapie keine etablierten Standardtherapien mit guten Ansprechraten zur Verfügung. Die Prognose für diese Patienten ist sehr schlecht (9, 52). Patienten eines Kontrollarms würde eine Behandlungsoption vorenthalten werden.

Die Studie **JULIET** wurde in 27 Zentren in zehn Ländern in den USA, Kanada, Europa, Australien und Japan durchgeführt. Sie ist die einzige global durchgeführte CAR-T-Zellstudie in der Indikation des DLBCL. Der erste Patient wurde im Juli 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist noch aktiv, es werden keine neuen Patienten mehr eingeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 lag bei 19 Monaten. Eingeschlossen werden konnten erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Chemotherapielinien (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen), die entweder auf eine autoSZT nicht angesprochen hatten, dafür nicht geeignet waren oder dafür keine Einverständniserklärung gaben. Bei 18,3% der

eingeschlossenen Patienten lag ein transformiertes follikuläres Lymphom vor. Patienten mussten eine Lebenserwartung von noch mindestens zwölf Wochen haben. Der Einschluss in die Studie erfolgte in zwei Kohorten. Die Hauptkohorte erhielt Tisagenlecleucel hergestellt in den USA (Morris Plains, New Jersey), die Kohorte A erhielt Tisagenlecleucel hergestellt in Deutschland (Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig). Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden dem Patienten mononukleäre Zellen inkl. T-Zellen mittels Apherese entnommen. In die Studie konnten Patienten eingeschlossen werden, sofern die Einschlusskriterien erfüllt waren bzw. keine Ausschlusskriterien entgegenstanden und sofern die entnommenen Zellen für eine Herstellung von Tisagenlecleucel geeignet waren. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig und unbeeinflusst vom Herstellungszeitpunkt. Mitunter kam es zwischen Studieneinschluss und Infusion zu längeren Wartezeiten bis zur Herstellung. Während der Warte-/Herstellungszeit konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie). 103 von 115 Patienten erhielten eine Bridging-Chemotherapie (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t5). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 107 von 115 Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t6).

Die Studie von Schuster et al. wurde an der University of Pennsylvania (UPenn), USA, durchgeführt. Die erste Infusion von Tisagenlecleucel innerhalb der Studie wurde im März 2014 verabreicht. Die mediane Nachbeobachtungsdauer zur berichteten Auswertung lag bei 28,6 Monaten. Die Studie ist aktiv, es werden keine weiteren Patienten eingeschlossen. Es wurden sowohl Patienten mit DLBCL als auch Patienten mit follikulärem Lymphom eingeschlossen. Die im Dossier dargestellten Auswertungen beschränken sich auf die Population der Patienten mit DLBCL. Patienten mit DLBCL waren für die Studie geeignet, wenn die Erkrankung nach Primär- oder Salvage-Therapie nachweisbar war, die Erkrankung nach einer autologen Stammzelltransplantation nachweisbar war oder wenn sie für eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation nicht in Frage kamen. Patienten konnten wie in der **JULIET**-Studie eine Bridging-Chemotherapie erhalten. Eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion war ebenfalls vorgesehen.

Studien zu bisherigen Therapieoptionen

Die Studie CORAL war eine randomisierte Studie zum Vergleich zweier Salvage-Chemotherapieregime mit nachfolgender autologer SZT. Die Studie rekrutierte von Juli 2003 bis Juni 2008 in Australien, Europa und den USA. Für das hier relevante Anwendungsgebiet sind nur die Publikationen zur Extensionsphase mit Drittlinienbehandlung relevant. Hierzu wurden zunächst Daten von Patienten publiziert, die die in der CORAL-Studie geplante autoSZT nach Salvage-Chemotherapie nicht erhalten konnten (7). In einer weiteren Publikation wurden die Daten von Patienten berichtet, die nach der in der CORAL-Studie erfolgten autologen SZT ein Rezidiv entwickelt hatten. Beide Patientengruppen sind Teil des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel. Die Daten der Extensionsphasen der CORAL-Studien sind daher von hoher Relevanz für einen Therapievergleich.

Die Patienten erhielten verschiedene Salvage-Chemotherapien zur Drittlinienbehandlung (Van den Neste 2016: N=203; 56 Patienten erhielten anschließend eine autoSZT und acht Patienten eine alloSZT; Van den Neste 2017; N=75; drei Patienten erhielten anschließend eine autoSZT und 13 Patienten eine alloSZT). Die Alters- und Geschlechtsverteilung entspricht der **JULIET**-Studie. Die Vergleichbarkeit der prognostischen Faktoren mit der **JULIET**-Studie lässt sich nur für die Arbeit von 2016 beurteilen. Hinsichtlich des IPI-Status waren die Patienten ähnlich. Der Anteil der Patienten mit GC-Subtyp lag in beiden Fällen bei rund 50 %. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 30,1 Monaten (Van den Neste 2016) bzw. 32,8 Monaten (Van den Neste 2017). Sie war damit länger als die Beobachtungszeit der **JULIET**-Studie (14 Monate zum Datenschnitt vom 8. Dezember 2017). Aufgrund der hohen Relevanz der Daten und der Tatsache, dass die CORAL-Studie in den historischen Vergleich im Zulassungsverfahren einging, werden beide Publikationen auch im vorliegenden Dossier in den historischen Vergleich eingeschlossen.

Die SCHOLAR-Studie ist eine gepoolte Analyse von je zwei Beobachtungsstudien und zwei RCT basierend auf patientenindividuellen Daten (9). Eine der eingeschlossenen Studien war die CORAL-Studie. Die Patienten erhielten verschiedene Salvage-Chemotherapien. Da in der zugehörigen Publikation Daten für Patientenpopulationen (therapierefraktäre Patienten nach zweiter oder späterer Linie bzw. Patienten mit Rezidiv nach autologer SZT) innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel berichtet werden, ist die Arbeit relevant für einen Therapievergleich. Die Alters- und Geschlechterverteilung war ähnlich der **JULIET**-Studie. Etwa die Hälfte der Patienten hatte einen niedrigen bis intermediären IPI-Status. Die SCHOLAR-Studie wurde in den der EMA vorgelegten historischen Vergleich eingeschlossen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Studie von Schuster et al. wurde monozentrisch in den USA durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Daten von Schuster et al. auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht abschließend beurteilt werden.

Da die Studien CORAL und SCHOLAR auch in Europa durchgeführt wurden, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse sind potenziell hoch verzerrt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von **Gesamtüberleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von der Tisagenleleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9, 12, 15, 18, 21, 24 und 27 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten.
Schuster et al.	Keine Angabe
CORAL	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von Versagen der Salvage-Chemotherapie (zweite Linie) bzw. Zeit vom Rezidiv nach autoSZT bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Angegeben wird die mediane Überlebenszeit in Monaten.
SCHOLAR	Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit vom Versagen der Salvage-Chemotherapie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Angegeben wird die mediane Überlebenszeit in Monaten.

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

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Da der Endpunkt des Gesamtüberlebens eindeutig zu bestimmen ist, wird für diesen Endpunkt in allen Studien keine Verzerrung angenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
	Alle Patienten			
JULIET	Datenschnitt 8. März 2017 N=99	Datenschnitt 6. September 2017 N=106	Datenschnitt 8. Dezember 2017 N=111	Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115
Ereignisse –n (%)	29 (29,3)	46 (43,4)	53 (47,7)	61 (53,0)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	14,5	20,3	22,8	28,8
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	3,58	6,00	6,74	7,36
Zensierungen; n (%)	70 (70,7)	60 (56,6)	58 (52,3)	54 (47,0) ^a
OS Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [6,5; n. b.]	10,3 [6,7; n. b.]	11,7 [6,6; n. b.]	11,1 [6,6; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3: KM-Schätzer, [95%-KI]	81,8 [71,9; 88,4]	82,6 [73,8; 88,7]	82,3 [73,7; 88,3]	82,6 [74,3; 88,4]
Gesamtüberleben Monat 6: KM-Schätzer, [95%-KI]	64,5 [51,5; 74,8]	63,2 [52,7; 71,9]	62,1 [51,9; 70,7]	61,5 [51,8; 69,8]
Gesamtüberleben Monat 9: KM-Schätzer, [95%-KI]	54,1 [38,5; 67,3]	54,8 [43,8; 64,6]	54,5 [44,1; 63,7]	54,6 [44,7; 63,4]
Gesamtüberleben Monat 12: KM-Schätzer, [95%-KI]	54,1 [38,5; 67,3]	49,0 [37,4; 59,6]	49,0 [38,5; 58,7]	48,3 [38,4; 57,4]
Gesamtüberleben Monat 15: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	44,5 [33,3; 55,1]	44,9 [35,1; 54,2]
Gesamtüberleben Monat 18: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	39,5 [26,3; 52,5]	43,2 [33,3; 52,7]
Gesamtüberleben Monat 21: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	39,5 [26,3; 52,5]	43,2 [33,3; 52,7]
Gesamtüberleben Monat 24: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	39,6 [28,4; 50,6]
Gesamtüberleben Monat 27: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	39,6 [28,4; 50,6]

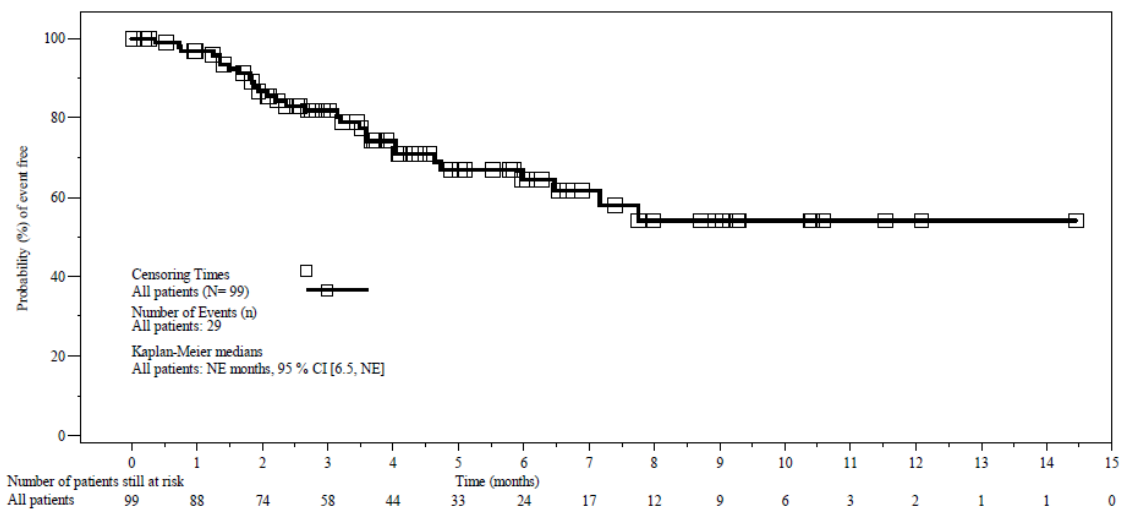
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*].

a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=47; keine Nachbeobachtung möglich n=7.

Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht März 2017 Tabellen 14.2-5.1, 14.2-7.5; Zusatzauswertungen September 2017 Tabellen x03t3_5_1, x03t3_8_1; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen gd_2018_dlbc1_t_1_1_1, gd_2018_dlbc1_t_1_3_21; Zusatzauswertungen Mai 2018 Tabellen gd_2018_c2201_t_1_1_1, gd_2018_c2201_t_1_3_21.

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 08Mar2017

Figure 14.2-5.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set

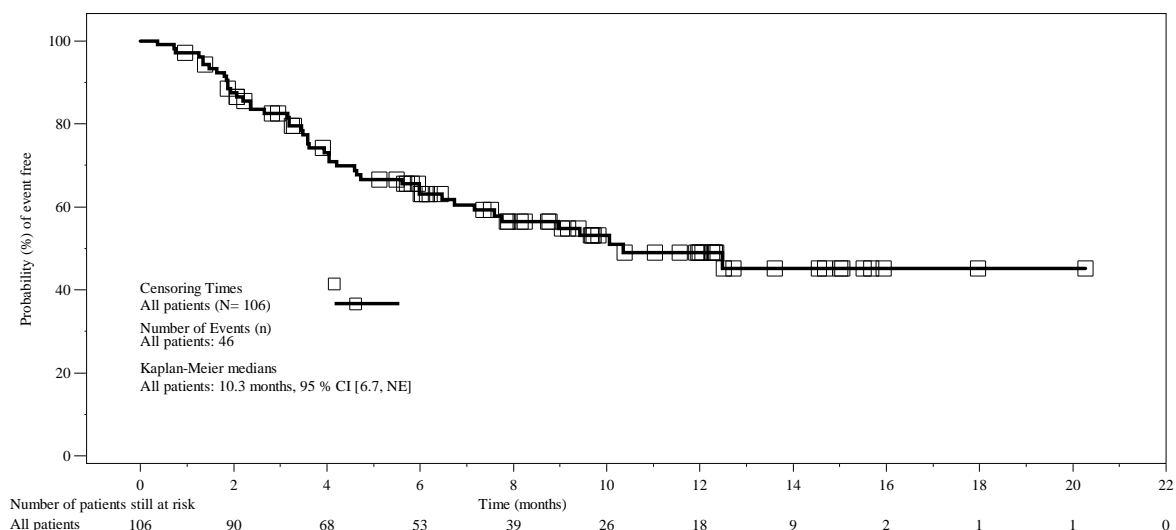


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 8. März 2017

CCTL019C DLBCL SCE Update D30 - Analysis cut-off date: 06Sep2017

Figure 3-4.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 6. September 2017

CCTL019C2201 GermanDossier DLBCL - Analysis cut-off date: 08Dec2017

Figure 1.1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS), main analysis
Full analysis set

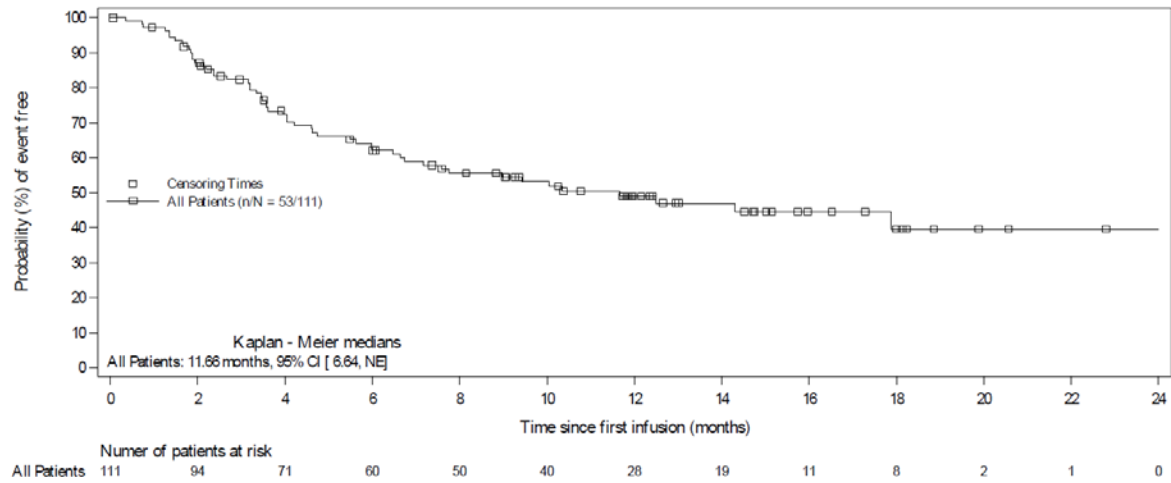


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 8. Dezember 2017

CCTL019C2201 GermanDossier DLBCL - Analysis cut-off date: 21May2018

Figure 1.1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS), main analysis
Full analysis set

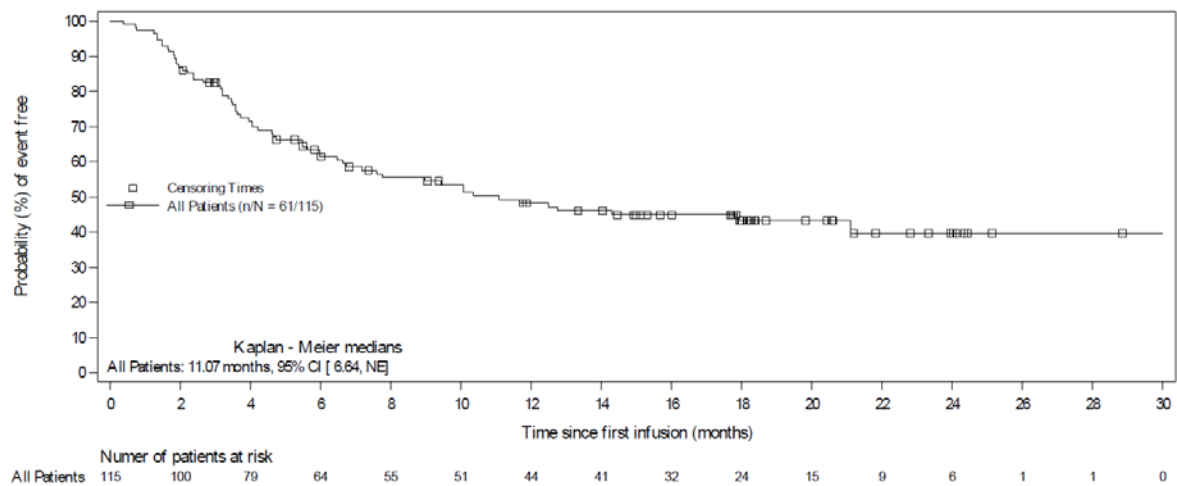


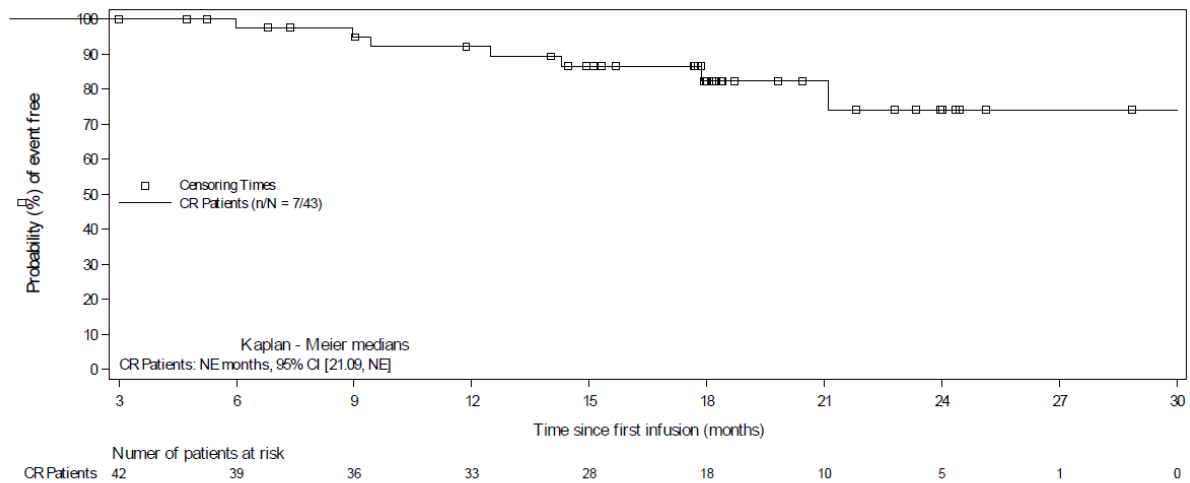
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 21. Mai 2018

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Auswertung der Patienten mit CR)

Studie	Tisagenlecleucel
	Patienten mit CR
JULIET	Datenschnitt Mai 2018 N=115
Ereignisse – n/N' (%)	7/43 (16,3)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	28,8
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	17,84
Zensierungen; n (%)	36 (83,7) ^a
OS Median in Monaten; [95%-KI]	n. b. [21,1; n. b.]
Gesamtüberleben Monat 3: KM-Schätzer, [95%-KI]	100,0 [100,0; 100,0]
Gesamtüberleben Monat 6: KM-Schätzer, [95%-KI]	97,5 [83,5; 99,6]
Gesamtüberleben Monat 9: KM-Schätzer, [95%-KI]	94,9 [81,0; 98,7]
Gesamtüberleben Monat 12: KM-Schätzer, [95%-KI]	92,2 [77,6; 97,4]
Gesamtüberleben Monat 15: KM-Schätzer, [95%-KI]	86,5 [70,5; 94,2]
Gesamtüberleben Monat 18: KM-Schätzer, [95%-KI]	82,4 [64,3; 91,8]
Gesamtüberleben Monat 21: KM-Schätzer, [95%-KI]	82,4 [64,3; 91,8]
Gesamtüberleben Monat 24: KM-Schätzer, [95%-KI]	74,1 [48,9; 88,2]
Gesamtüberleben Monat 27: KM-Schätzer, [95%-KI]	74,1 [48,9; 88,2]
<p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Patienten mit CR; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>].</p> <p>a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n=34; keine Nachbeobachtung möglich n=2.</p> <p>Quelle: CCTL019C2201 Zusatzauswertungen Mai 2018 Tabellen gd_2018_c2201_t_1_1_2, gd_2018_c2201_t_3_1_21a.</p>	

CCTL019C2201 GermanDossier DLBCL - Analysis cut-off date: 21May2018

Figure 1.1.2 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of Overall Survival (OS) for CR patients
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 21. Mai 2018 (Patienten mit CR)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
Schuster et al.	Datenschnitt 7. Mai 2017 N=14
OS Median in Monaten	22,2
N: Patienten gesamt; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]. KM-Abbildung siehe Publikation. Quelle: Schuster et al. (6)	

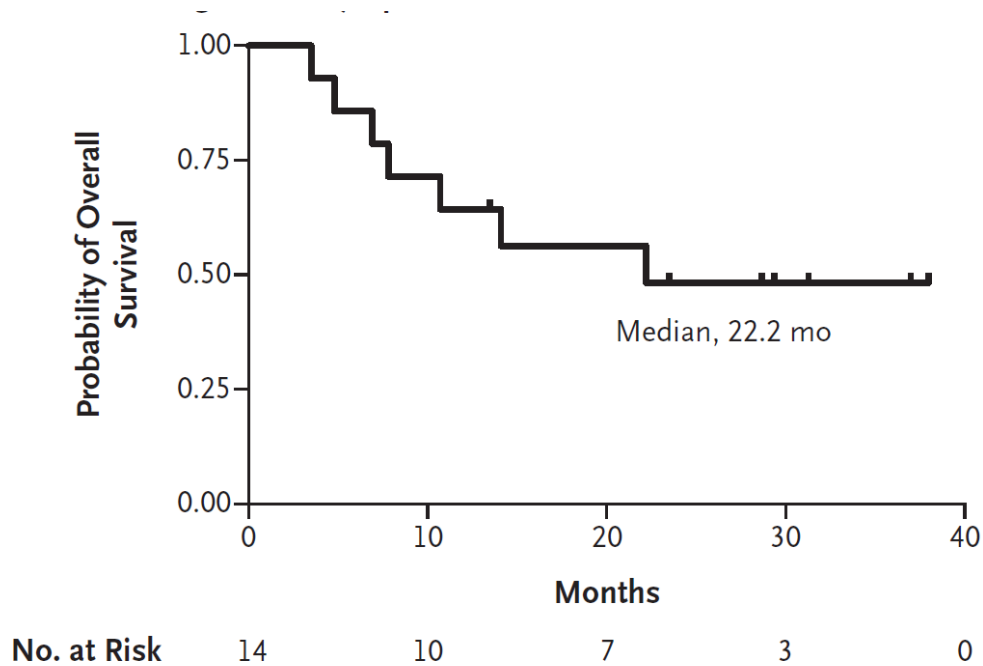


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 7. Mai 2017 (aus Schuster et al. (6))

Nach zwölf Monaten sind gemäß den aktuellsten Daten der **JULIET**-Studie noch 48,3 % der Patienten am Leben. Das mediane Gesamtüberleben liegt bei 11,1 Monaten. Bei Patienten, die eine komplette Remission erreichten hatten, lag das Gesamtüberleben zu Monat 12 bei 92,2 %. Der Median wurde nicht erreicht.

In der Studie von Schuster et al. wurde ein medianes Gesamtüberleben von 22,2 Monaten erreicht. Das mediane Gesamtüberleben unterscheidet sich zwischen beiden Studien, was möglicherweise durch die unterschiedlichen Patientenkollektive und Nachbeobachtungszeiträume bedingt ist. Außerdem wurden in die Studie von Schuster et al. nur 14 Patienten mit DLBCL eingeschlossen, weshalb die Ergebnisse dieser Studie mit großer Unsicherheit behaftet sind.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Tabelle 4-40: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt **Gesamtüberleben**

	Tisagenlecleucel ^a	Komparator	Tisagenlecleucel vs. Komparator
Vergleich mit	Median, 95%-KI	Median, 95%-KI	HR [95%-KI] p-Wert
CORAL	N=111	N=266	
	16,3 [11,1; n. b.] ^c	5,8 [4,7; 7,2]	0,40 [0,30; 0,55] <0,01
SCHOLAR^b	N=90	N=603	
	11,7 [6,0; n. b.]	6,3 [5,9; 7,0]	0,66 [0,48; 0,90] <0,01

KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko
a: In den historischen Vergleich gehen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 8. Dezember 2017 ein.
b: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie (Datenschnitt 8. Dezember 2017) basierend auf der FAS, die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse entsprachen.
c: Definiert als die Zeit von Rezidiv nach der letzten Therapie, von der letzten Dosis der vorherigen Therapie oder nach der letzten SZT (je nachdem was näher am Studieneinschluss lag) bis zum Tod; Datenschnitt 8. Dezember 2017.
Quellen: Analysis Group (24); Van den Neste 2016 (7); Van den Neste 2017 (8); Crump 2017 (9).

Der Vergleich mit historischen Kontrollen aus den Zulassungsunterlagen zeigt eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer unter Tisagenlecleucel von 5,8 auf 16,3 Monate bzw. 6,3 auf 11,7 Monate.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie Schuster et al. beschränkt sich dabei auf die in der relevanten Publikation veröffentlichten Daten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Studie von Schuster et al. wurde monozentrisch in den USA durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Daten von Schuster et al. auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht abschließend beurteilt werden.

Da die Studien CORAL und SCHOLAR auch in Europa durchgeführt wurden, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Ansprechrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-41: Operationalisierung von **Ansprechrate** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C2201, JULIET	Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung gemäß IWG-Kriterien. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder PR zwischen Infusion und einem Fortschreiten der Erkrankung (PD) bzw. einer neuen Behandlung. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das zwischen der Infusion und einer PD bzw. dem Beginn einer neuen Behandlung erreicht wurde. Weiterhin wird die ORR zu Monat 3 bzw. 6 berichtet (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2). Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95%-KI angegeben.
Schuster et al.	Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) gemäß IWG-Kriterien zu Monat 3. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR, CRu oder PR (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2). Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten, der Anteil in Prozent sowie das 95%-KI.
CORAL	Das Therapieansprechen wurde durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien bewertet. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten mit Therapieansprechen, der Anteil in Prozent sowie das 95%-KI.
SCHOLAR	Das Therapieansprechen wurde durch den Prüfarzt gemäß IWG-Kriterien bewertet. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten mit Therapieansprechen, der Anteil in Prozent sowie das 95%-KI.

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

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Der Endpunkt der Ansprechrate ist durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien für das Therapieansprechen definiert. In der Studie **JULIET** wurde das Therapieansprechen außerdem

durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestimmt. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Ansprechrate keine relevante Verzerrung gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt **Ansprechrate** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 8. März 2017	Datenschnitt 6. September 2017	Datenschnitt 8. Dezember 2017	Datenschnitt 21. Mai 2018
Gesamte Beobachtungsdauer	N=81 (EAS)	N=92 (EAS)	N=111 (FAS)	N=115 (FAS)
ORR (CR + PR), n (%); [95%-KI]	43 (53,1) [41,7; 64,3]	48 (52,2) [41,5; 62,7]	56 (50,5) [40,8; 60,1]	60 (52,2) [42,7; 61,6]
Bestes Gesamtansprechen				
CR, n (%)	32 (39,5)	35 (38,0)	40 (36,0)	43 (37,4)
PR, n (%)	11 (13,6)	13 (14,1)	16 (14,4)	17 (14,8)
SD, n (%)	11 (13,6)	14 (15,2)	17 (15,3)	16 (13,9)
PD, n (%)	18 (22,2)	23 (25,0)	29 (26,1)	30 (26,1)
Unbekannt, n (%)	9 (11,1)	7 (7,6)	9 (8,1)	9 (7,8)
Ansprechen zu Monat 3	N=81 (EAS)	N=92 (EAS)	N=111 (FAS)	N=115 (FAS)
ORR (CR + PR), n (%); [95%-KI]	31 (38,3) [27,7; 49,7]	35 (38,0) [28,1; 48,8]	39 (36,8) [27,6; 46,7]	43 (37,4) [28,5; 46,9]
CR, n (%); [95%-KI]	26 (32,1) [22,2; 43,4]	30 (32,6) [23,2; 43,2]	33 (31,1) [22,5; 40,9]	37 (32,2) [23,8; 41,5]
Ansprechen zu Monat 6	N=46 (EAS)	N=92 (EAS)	N=111 (FAS)	N=115 (FAS)
ORR (CR + PR), n (%); [95%-KI]	17 (37,0) [23,2; 52,5]	30 (32,6) [23,2; 43,2]	34 (32,7) [23,8; 42,6]	35 (31,8) [23,3; 41,4]
CR, n (%); [95%-KI]	14 (30,4) [17,7; 45,8]	27 (29,3) [20,3; 39,8]	30 (28,8) [20,4; 38,6]	31 (28,2) [20,0; 37,6]
CR: Complete Remission [Komplettremission]; EAS: Efficacy Analysis Set [Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse]; FAS: Full Analysis Set [Population zur Gesamtauswertung]; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [Gesamtansprechrate]; PD: Progressive Disease [fortschreitende Erkrankung]; PR: Partial Remission [Teilremission]; SD: Stable Disease [stabile Erkrankung].				
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht März 2017 Tabellen 14.2-1.1, 14.2-1.5; Zusatzauswertungen September 2017 Tabellen x03t3_1_1, x03t3_1_5; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen gd_2018_dlbc1_t_1_2_1, gd_2018_dlbc1_t_1_2_3; Zusatzauswertungen Mai 2018 Tabellen gd_2018_c2201_t_1_2_1; gd_2018_c2201_t_1_2_3.				

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt **Ansprechrate** aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
Schuster et al.	Datenschnitt 7. Mai 2017 N=14
ORR (CR/CRu + PR) zu Monat 3, n (%); [95%-KI]	7 (50) [23; 77]
CR zu Monat 6, n (%)	6 (43)
CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRu: Unconfirmed complete Remission [<i>unbestätigte Komplettremission</i>]; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrate</i>]; PR: Partial Response [<i>Teilweises Ansprechen</i>]. Quelle: Schuster et al. (6)	

In der Studie **JULIET** erreichten 52,2 % innerhalb des Beobachtungszeitraums nach Infusion eine CR oder PR. Nach drei Monaten lag der Anteil der Patienten mit CR oder PR in der **JULIET**-Studie bei 37,4 % und in der Studie von Schuster et al. bei 50 %. Erwähnenswert ist, dass 13 von 24 Patienten, die zunächst nur eine PR erreicht hatten, im weiteren Verlauf zu einer CR konvertierten (53). Patienten die auf Tisagenlecleucel ansprechen, erreichten eine Remission schon in den ersten Wochen. Die mediane Zeit bis zur ersten kompletten Remission (CR) betrug 1,0 Monate (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t4). Nach drei Monaten hatten bereits 32,2 % der Patienten eine CR erreicht.

Die unterschiedlichen Größenordnungen des Ansprechens in den Studien **JULIET** und Schuster et al. lassen sich möglicherweise durch unterschiedliche Patientenkollektive und Beobachtungsdauern sowie durch unterschiedliche Definitionen des Ansprechens und die geringe Fallzahl in der Studie von Schuster et al. begründen. Die Ergebnisse sind daher unabhängig voneinander zu betrachten.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Tabelle 4-44: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt **Ansprechrate** (basierend auf der Prüfarzt-Bewertung)

	Tisagenlecleucel ^a		Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende SZT		Tisagenlecleucel vs. Komparator
Vergleich mit	Ansprechrate (%)		Ansprechrate (%)		Risikodifferenz [95%-KI]; p-Wert
CORAL^b		N=93		N=278	
	CR	39,8	CR/CRu	28,4	11,4 [0,0; 22,7] <0,05
	ORR (CR + PR)	51,6	ORR (CR/CRu + PR)	40,3	11,3 [-0,4; 23,1] 0,06
SCHOLAR^c		N=74		N=523	
	CR	37,8	CR	7,0	30,8 [19,5; 42,2] <0,01
	ORR (CR + PR)	47,3	ORR (CR + PR)	26,0	21,3 [9,2; 33,4] <0,01

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; FAS: Full Analysis Set [*Population zur Gesamtauswertung*]; KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall Response Rate [*Gesamtansprechrate*]; PR: Partial Remission [*Teilremission*]; RR: Relatives Risiko.

a: In den historischen Vergleich gehen die Ergebnisse des Datenschnitts vom 8. Dezember 2017 ein.

b: Analyse basierend auf den Patienten der „main cohort“ EAS aus der **JULIET**-Studie (main cohort: Patienten, für die Tisagenlecleucel im Labor in Morris Plains, USA, hergestellt wurde; Datenschnitt 8. Dezember 2017).

c: Analyse mit ausschließlich den Patienten der **JULIET**-Studie (basierend auf dem EAS), die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse entsprachen; Datenschnitt 8. Dezember 2017.

Quellen: Analysis Group (24); Van den Neste 2016 (7); Van den Neste 2017 (8); Crump 2017 (9).

Unter Tisagenlecleucel erreichten laut historischem Vergleich der Zulassungsunterlagen signifikant mehr Patienten ein Therapieansprechen als unter bisheriger Drittlinientherapie. Dabei ist die Qualität des Therapieansprechens unter Tisagenlecleucel höher, wie sich aus dem Vergleich mit der SCHOLAR-Analyse ergibt: 37,8 % der Patienten unter Tisagenlecleucel hatten eine CR erreicht. Das entspricht etwa zwei Drittel der Patienten mit ORR. Hingegen hatten unter bisherigen Therapieoptionen 7,0 % eine CR erreicht. Das entspricht weniger als ein Drittel der Patienten mit ORR. Unter Tisagenlecleucel wird demnach ein tieferes Ansprechen erreicht. Ein tieferes Ansprechen wiederum ist assoziiert mit einem besseren Gesamtüberleben (9): Das mediane Überleben bei Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben bei 6,9 Monaten (9).

Die Analyse war auf Seiten der **JULIET**-Studie beschränkt auf die Patienten der sogenannten „Main cohort“ (Patienten, für die Tisagenlecleucel im Labor in Morris Plains, USA, hergestellt wurde; Datenschnitt 8. Dezember 2017). Die SCHOLAR-Studie berücksichtigt wie unter Abschnitt 4.3.2.3.3.1 auch primär-refraktäre Patienten (mit oder ohne bereits erfolgte

Folgetherapien). Der Vergleich mit der CORAL-Studie ist in beiden Analysen stark verzerrt, da hier auch unbestätigte Komplettremissionen gewertet wurden.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie Schuster et al. beschränkt sich dabei auf die in der relevanten Publikation veröffentlichten Daten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Studie von Schuster et al. wurde monozentrisch in den USA durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Daten von Schuster et al. auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht abschließend beurteilt werden.

Da die Studien CORAL und SCHOLAR auch in Europa durchgeführt wurden, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3 Remissionsdauer – 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 4-45: Operationalisierung von **Remissionsdauer** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder bis zum DLBCL-bedingtem Tod (Definition Progression [PD] in Abschnitt 4.2.5.2). Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9,12, 15, 18 und 21 Monaten sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.
Schuster et al.	Der Publikation sind keine Angaben zur Operationalisierung zu entnehmen. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) nach 28,6 Monaten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die dem Endpunkt der Remissionsdauer zugrundeliegenden Ereignisse DLBCL-bedingter Tod und Progression (PD) sind klar definiert und objektivierbar. In der Studie **JULIET** erfolgte die Bestimmung außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Remissionsdauer keine relevante Verzerrung gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 8. März 2017 N=81 (EAS)	Datenschnitt 6. September 2017 N=92 (EAS)	Datenschnitt 8. Dezember 2017 N=111 (FAS)	Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115 (FAS)
Mit Zensierung nach SZT				
Ereignisse –n/N' (%)	8/43 (18,6)	15/48 (31,3)	18/56 (32,1)	20/60 (33,3)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	11,3	17,2	17,3	23,5
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	2,17	6,14	8,10	8,69
Zensierungen; n (%)	35 (81,4)	33 (68,8)	38 (67,9)	40 (66,7) ^a
Median in Monaten; [95%-KI]	n. b.	n. b. [10,0; n. b.]	n. b. [10,0; n. b.]	n. b. [10,0; n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3: KM-Schätzer, [95%-KI]	79,7 [61,7; 89,9]	80,0 [65,1; 89,1]	77,0 [63,0; 86,2]	74,7 [61,0; 84,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6: KM-Schätzer, [95%-KI]	73,5 [52,0; 86,6]	67,4 [51,1; 79,4]	66,7 [51,9; 77,9]	65,0 [50,6; 76,1]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9: KM-Schätzer, [95%-KI]	73,5 [52,0; 86,6]	67,4 [51,1; 79,4]	66,7 [51,9; 77,9]	65,0 [50,6; 76,1]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12: KM-Schätzer, [95%-KI]	n. b.	62,6 [44,6; 76,2]	63,7 [48,3; 75,6]	62,7 [48,2; 74,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	63,7 [48,3; 75,6]	62,7 [48,2; 74,2]

Ereignisfreie Patienten zu Monat 18: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	n. b.	62,7 [48,2; 74,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	62,7 [48,2; 74,2]

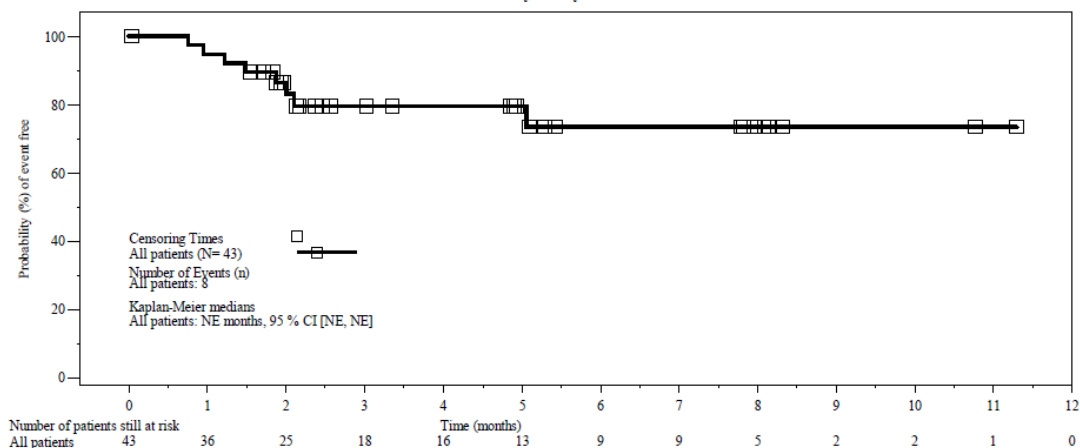
CR: Complete Response [*Komplettremission*]; EAS: Efficacy Analysis Set [*Auswertungspopulation zur Wirksamkeitsanalyse*]; FAS: Full Analysis Set [*Population zur Gesamtauswertung*]; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Patienten mit CR oder PR; n. b.: nicht bestimmbar; PR: Partial Response [*Teilremission*]; SZT: Stammzelltransplantation.

a: Gründe für Zensurierungen: Patienten ohne Ereignis n=31; Einverständnis zurückgezogen n=1; keine adäquate Bewertung möglich n=1; neue Therapie (außer SZT) n=7.

Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht März 2017 Tabellen 14.2-2.1, 14.2-7.5.1; Zusatzauswertungen September 2017 Tabelle x03t3_2_1, x03t3_8_2; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabelle gd_2018_dlbcl_t_1_2_5; gd_2018_dlbcl_t_1_3_21; Zusatzauswertungen Mai 2018 Tabellen gd_2018_c2201_t_1_2_5, gd_2018_c2201_t_1_3_21.

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 08Mar2017

Figure 14.2-2.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of response (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment for main cohort patients
Efficacy analysis set



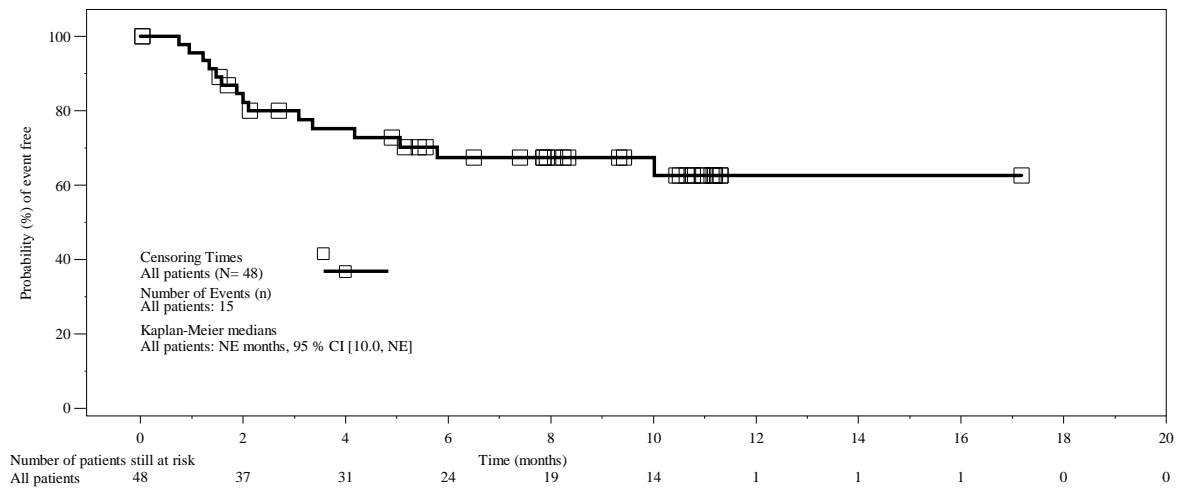
- Efficacy analysis set (EAS) = All patients who receive CTL019 infusion at least 3 months prior to data-cut date.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or PR are included.
- Time is relative to onset of response, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensurierung nach SZT) – Datenschnitt 8. März 2017

CCTL019C DLBCL SCE Update D30 - Analysis cut-off date: 06Sep2017

Figure 3-1.1 (Page 1 of 1)

Kaplan-Meier plot of duration of response (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment for main cohort patients Efficacy analysis set

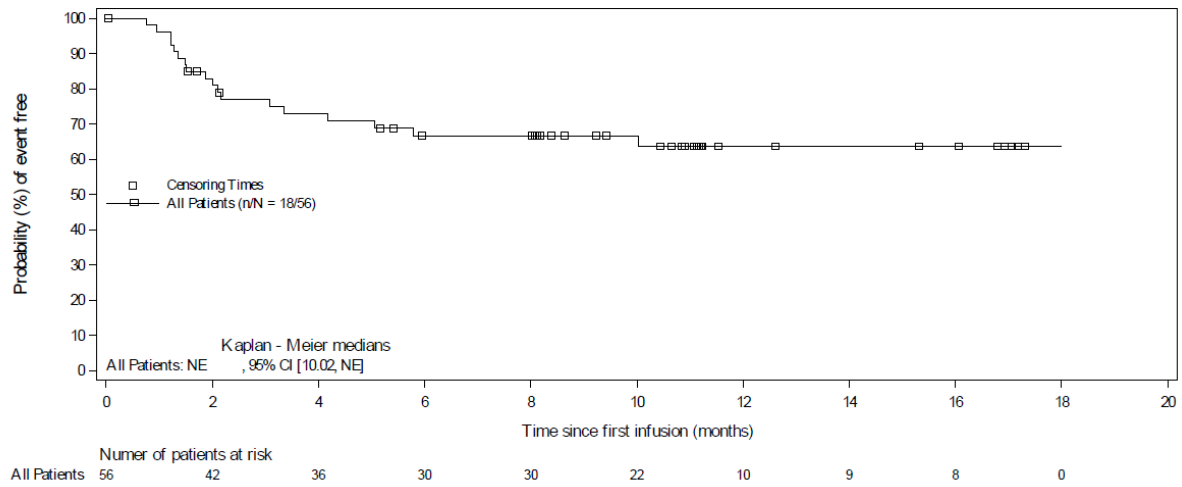


- Efficacy analysis set (EAS) = All patients who receive CTL019 infusion at least 3 months prior to data-cut date.
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or PR are included.
- Time is relative to onset of response, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 6. September 2017

CCTL019C2201 GermanDossier DLBCL - Analysis cut-off date: 08Dec2017

Figure 1.2.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of response (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC)
assessment, main analysis
Full analysis set

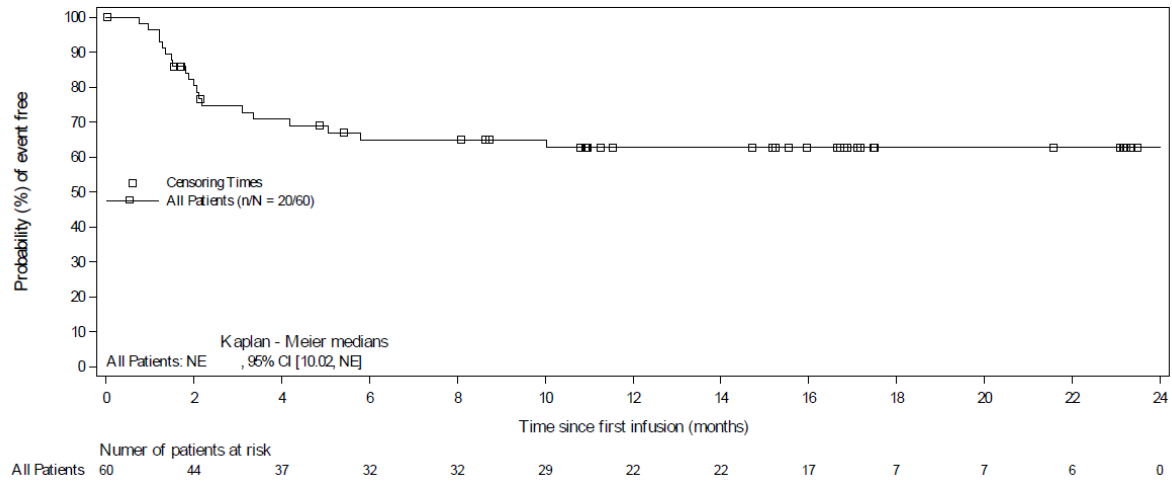


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or PR are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. Dezember 2017

CCTL019C2201 GermanDossier DLBCL - Analysis cut-off date: 21May2018

Figure 1.2.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of response (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment, main analysis
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Only patients who achieved best overall response (BOR) of CR or PR are included.
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019/haq/haq_eu_4/pgm/eff/f1_2_1_gd_c2201.sas@@/main/CHECKEDOUT 31AUG18:10:49

Final

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 21. Mai 2018

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
Schuster	Datenschnitt 7. Mai 2017 N=14
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	28,6
DOR Median in Monaten; [95%-KI]	n. e.
Anteil ereignisfreier Patienten nach 28,6 Monaten (medianes Follow-up); %, [95%-KI]	86 [33; 98]
DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; n.e.: nicht erreicht.	
Quelle: Schuster et al. (6)	

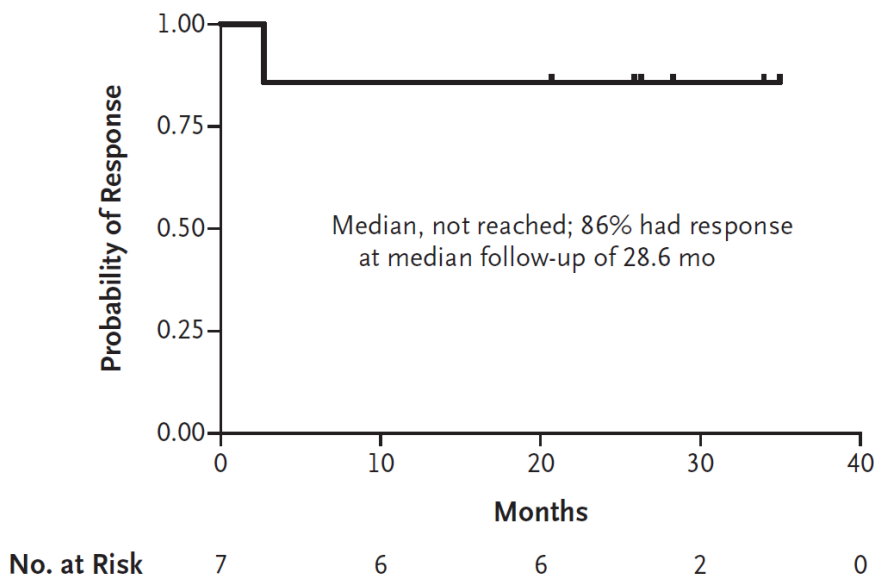


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 7. Mai 2017 (aus Schuster et al. (6))

62,7 % der Patienten der **JULIET**-Studie mit CR oder PR waren gemäß der aktuellsten Auswertung nach zwölf Monaten noch in Remission und am Leben. In der Studie Schuster et al. lag der Anteil nach 28,6 Monaten bei 86 %. Wie für die vorherigen Endpunkte gilt auch hier, dass die Ergebnisse beider Studien unabhängig voneinander betrachtet werden sollten, da sich die Studien zu deutlich voneinander unterscheiden.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie Schuster et al. beschränkt sich dabei auf die in der relevanten Publikation veröffentlichten Daten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Studie von Schuster et al. wurde monozentrisch in den USA durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Daten von Schuster et al. auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht abschließend beurteilt werden.

4.3.2.3.4 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung von **Progressionsfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Das Progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) war definiert als die Zeit von Tisagenleucel-Infusion bis zur Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (Definition Progression/Rezidiv [PD], in Abschnitt 4.2.5.2). Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Progressionsfreie Überleben nach 3, 6, 9, 12, 15 und 18 Monaten sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.
Schuster et al.	Keine Angabe

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

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Wie beim Endpunkt der Remissionsdauer sind auch die dem Endpunkt des Progressionsfreien Überlebens zugrundeliegenden Ereignisse Tod und Progression (PD) klar definiert und objektiv bestimmbar. In der Studie **JULIET** erfolgte die Bestimmung außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt des Progressionsfreien Überlebens keine relevante Verzerrung gegeben ist.

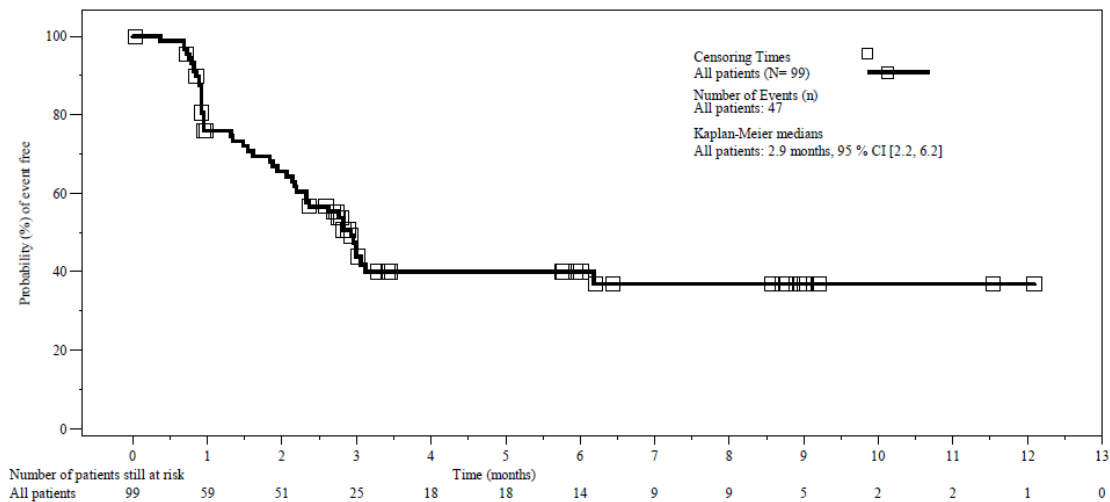
Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie JULIET mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 8. März 2017 N=99	Datenschnitt 6. September 2017 N=106	Datenschnitt 8. Dezember 2017 N=111	Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115
Mit Zensierung nach SZT				
Ereignisse –n (%)	47 (47,5)	62 (58,5)	66 (59,5)	68 (59,1)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	12,1	18,0	18,4	24,3
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	2,14	2,60	2,46	2,60
Zensierungen; n (%)	52 (52,5)	44 (41,5)	45 (40,5)	47 (40,9) ^a
Median in Monaten; [95%-KI]	2,9 [2,2; 6,2]	2,9 [2,3; 5,2]	2,9 [2,2; 4,2]	2,9 [2,3; 4,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3: KM-Schätzer, [95%-KI]	43,8 [32,2; 54,9]	46,7 [36,5; 56,2]	45,0 [35,1; 54,4]	45,8 [n. b.; n. b.]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6: KM-Schätzer, [95%-KI]	40,0 [28,4; 51,3]	38,5 [28,6; 48,2]	37,5 [28,0; 46,9]	38,3 [28,9; 47,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9: KM-Schätzer, [95%-KI]	37,0 [25,0; 48,9]	37,1 [27,3; 46,9]	36,4 [27,0; 45,8]	37,2 [27,9; 46,5]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12: KM-Schätzer, [95%-KI]	37,0 [25,0; 48,9]	33,0 [23,0; 43,4]	33,7 [24,4; 43,2]	34,9 [25,7; 44,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	33,7 [24,4; 43,2]	34,9 [25,7; 44,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	33,7 [24,4; 43,2]	34,9 [25,7; 44,2]
k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; SZT: Stammzelltransplantation.				
a: Gründe für Zensierungen: Patienten ohne Ereignis n=31; Einverständnis zurückgezogen n=1; keine adäquate Bewertung möglich n=1; neue Therapie (außer SZT) n=14.				
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht März 2017 Tabellen 14.2-3.1, 14.2-7.5; Zusatzauswertungen September 2017 Tabellen x03t3_3_1, x03t3_8_1; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabellen gd_2018_dlbcl_t_1_2_9, gd_2018_dlbcl_t_1_3_21; Zusatzauswertungen Mai 2018 Tabellen gd_2018_c2201_t_1_2_9, gd_2018_c2201_t_1_3_21.				

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 08Mar2017

Figure 14.2-3.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of progression free survival (PFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set

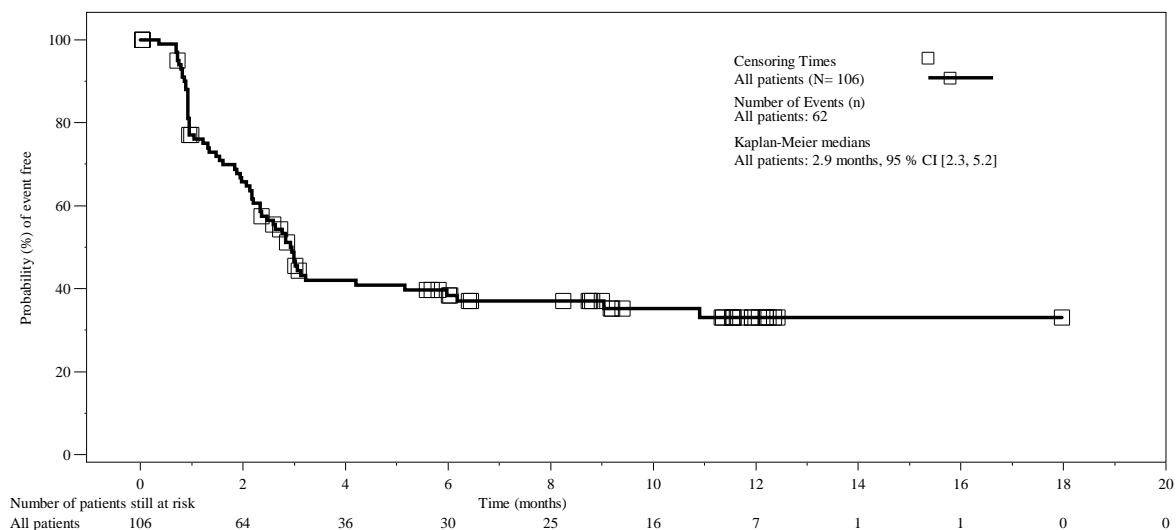


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. März 2017

CCTL019C DLBCL SCE Update D30 - Analysis cut-off date: 06Sep2017

Figure 3-2.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of progression free survival (PFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set

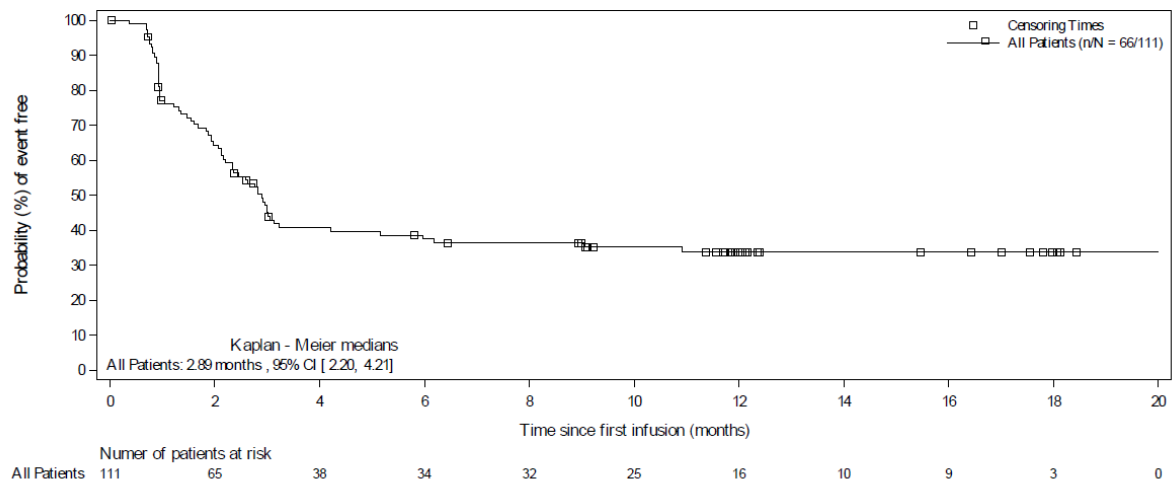


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 9. September 2017

CC1L019C2201 German Dossier DLBCL - Analysis cut-off date: 08Dec2017

Figure 1.2.5 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment, main analysis
Full analysis set

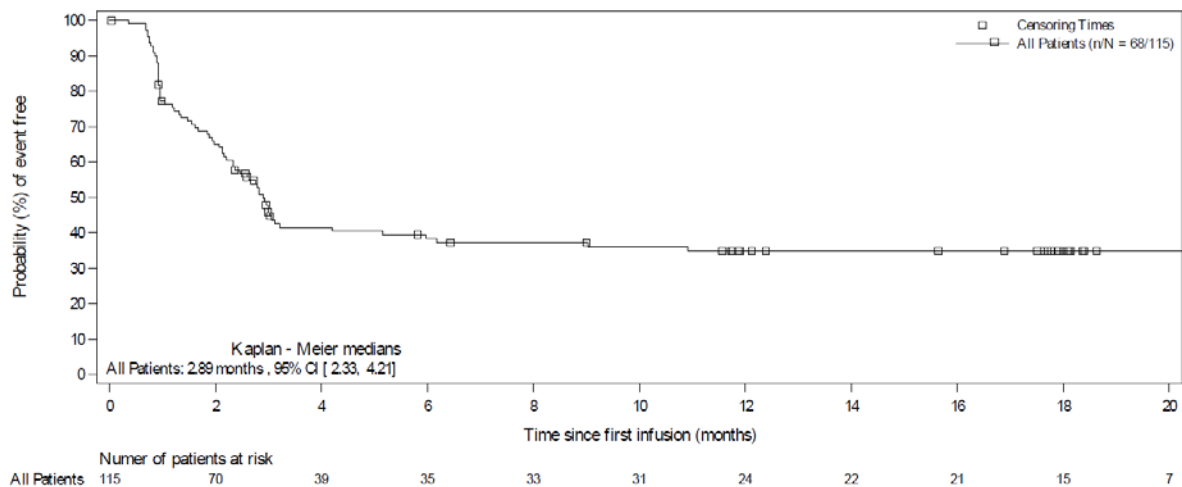


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. Dezember 2017

CC1L019C2201 GermanDossier DLBCL - Analysis cut-off date: 21May2018

Figure 1.2.5 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of progression-free survival (PFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 21. Mai 2018

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
Schuster et al.	Datenschnitt 7. Mai 2017 N=14
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	28,6
PFS Median in Monaten; [95%-KI]	3,2 [0,9; n.e.]
Anteil progressionsfreier Patienten nach 28,6 Monaten (medianes Follow-up); %, [95%-KI]	43 [18; 66]
KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n.e.: nicht erreicht, PFS: Progressionfree Survival [progressionsfreies Überleben].	
Quelle: Schuster et al. (6)	

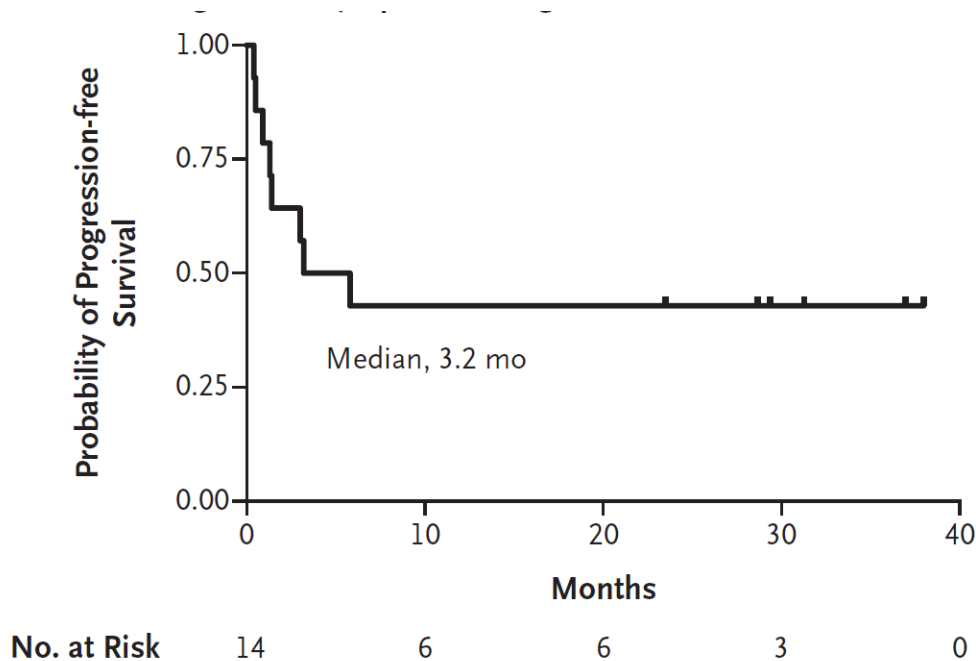


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt 7. Mai 2017 (aus Schuster et al. (6))

Nach zwölf Monaten sind gemäß der aktuellsten Daten der **JULIET**-Studie 34,9 % der Patienten progressionsfrei und am Leben. Für Patienten mit CR oder PR nach drei Monaten lag das progressionsfreie Überleben nach zwölf Monaten hingegen bei 83 % (53).

In der Studie von Schuster et al. beträgt das progressionsfreie Überleben nach 28,6 Monaten 43 %. Wie für die vorherigen Endpunkte gilt auch hier, dass die Ergebnisse beider Studien unabhängig voneinander betrachtet werden sollten, da sich die Studien zu deutlich voneinander unterscheiden.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie Schuster et al. beschränkt sich dabei auf die in der relevanten Publikation veröffentlichten Daten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im

Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Studie von Schuster et al. wurde monozentrisch in den USA durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Daten von Schuster et al. auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht abschließend beurteilt werden.

4.3.2.3.5 Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von **Ereignisfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Das Ereignisfreie Überleben (Event-free survival, EFS) war definiert als die Zeit von der Tisagenleucel-Infusion bis zur Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (Definition einer Progression [PD] in Abschnitt 4.2.5.2). Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Ereignisfreie Überleben nach 3; 6; 9; 12, 15, 18 und 21 Monaten sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.
Schuster et al.	Keine Angabe

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

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die dem Endpunkt des Ereignisfreien Überlebens zugrundeliegenden Ereignisse Tod, Progression (PD), Rezidiv oder Beginn einer neuen Lymphom-Therapie sind klar definiert und objektivierbar. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt des Ereignisfreien Überlebens keine relevante Verzerrung gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Datenschnitt 8. März 2017 N=99	Datenschnitt 6. September 2017 N=106	Datenschnitt 8. Dezember 2017 N=111	Datenschnitt 21. Mai 2018 N=115
Mit Zensierung nach SZT				
Ereignisse –n (%)	59 (59,6)	73 (68,9)	77 (69,4)	82 (71,3)
Maximale Beobachtungsdauer (Monate)	12,1	18,0	18,4	24,3
Mediane Beobachtungsdauer (Monate)	2,17	2,61	2,46	2,63
Zensierungen; n (%)	40 (40,4)	33 (31,1)	34 (30,6)	33 (28,7) ^a
Median in Monaten; [95%-KI]	2,6 [2,1; 3,1]	2,6 [2,2; 3,1]	2,6 [2,1; 3,0]	2,8 [2,1; 3,1]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 3: KM-Schätzer, [95%-KI]	39,9 [29,3; 50,3]	42,9 [33,3; 52,1]	41,4 [32,1; 50,5]	42,4 [33,3; 51,2]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 6: KM-Schätzer, [95%-KI]	31,5 [21,2; 42,2]	33,7 [24,7; 42,9]	32,9 [24,3; 41,8]	33,9 [25,3; 42,7]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 9: KM-Schätzer, [95%-KI]	29,0 [18,8; 40,1]	32,5 [23,6; 41,7]	32,0 [23,4; 40,8]	32,0 [23,6; 40,8]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 12 KM-Schätzer, [95%-KI]	19,4 [6,0; 38,3]	27,4 [18,5; 37,0]	28,5 [20,2; 37,4]	29,1 [21,0; 37,8]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 15: KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	28,5 [20,2; 37,4]	28,0 [19,9; 36,6]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 18 KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	28,5 [20,2; 37,4]	26,7 [18,7; 35,3]
Ereignisfreie Patienten zu Monat 21 KM-Schätzer, [95%-KI]	k. A.	k. A.	k. A.	26,7 [18,7; 35,3]
k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; SZT: Stammzelltransplantation.				
a: Gründe für Zensierungen: Patienten ohne Ereignis n=31; Einverständnis zurückgezogen n=1; keine adäquate Bewertung möglich n=1.				
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht März 2017 Tabellen 14.2-4.1, 14.2-7.5; Zusatzauswertungen September 2017 Tabelle x03t3_4_1, x03t3_8_1; Zusatzauswertungen Dezember 2017 Tabelle gd_2018_dlbc1_t_1_2_7, gd_2018_dlbc1_t_1_3_21; Zusatzauswertungen Mai 2018 Tabellen gd_2018_c2201_t_1_2_7, gd_2018_c2201_t_1_3_21.				

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 08Mar2017

Figure 14.2-4.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set

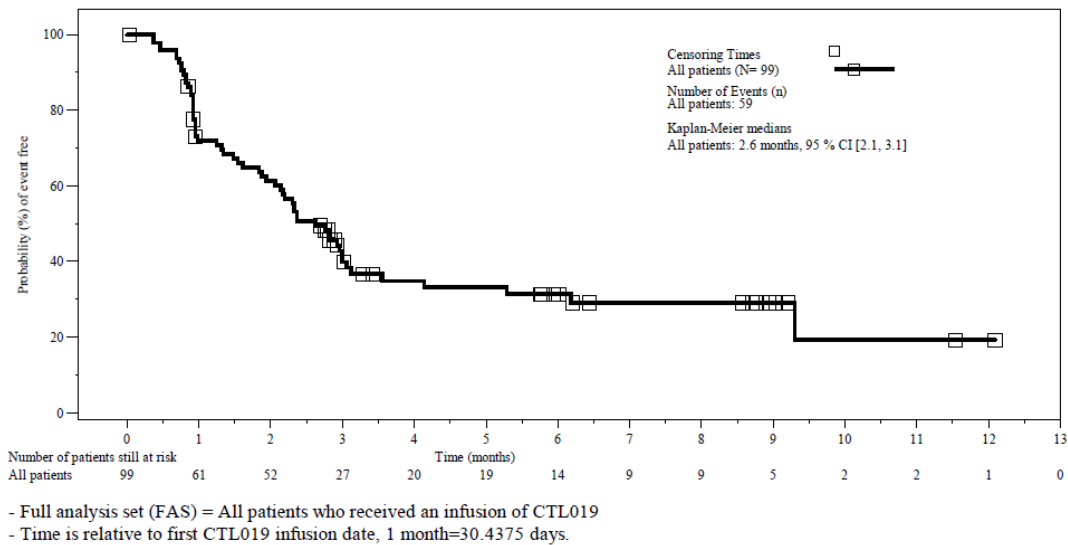


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. März 2017

CCTL019C DLBCL SCE Update D30 - Analysis cut-off date: 06Sep2017

Figure 3-3.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment
Full analysis set

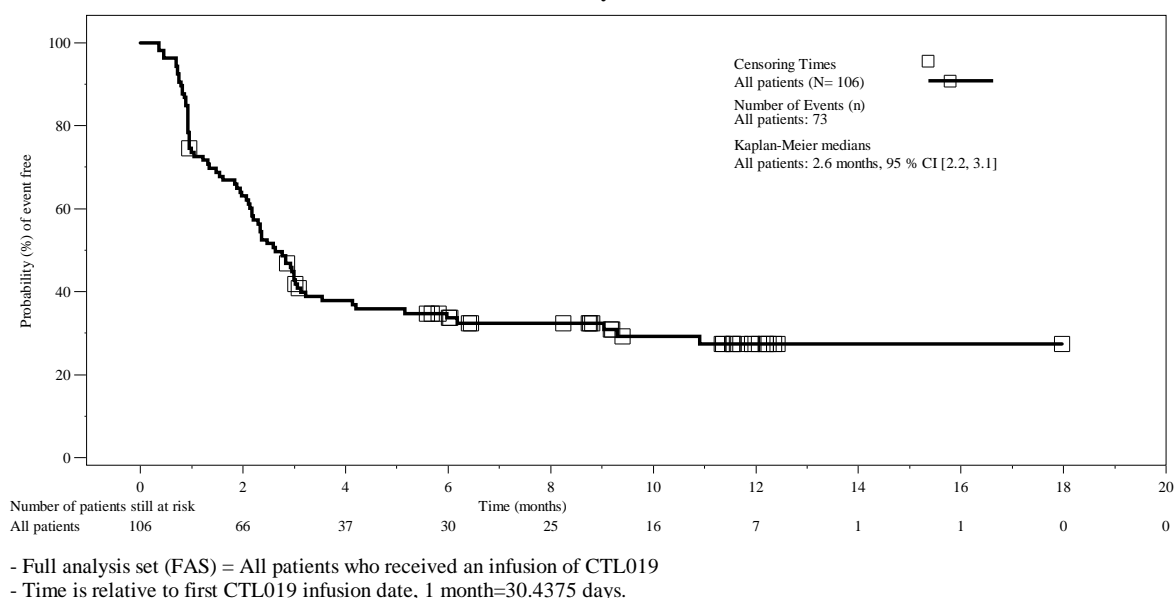
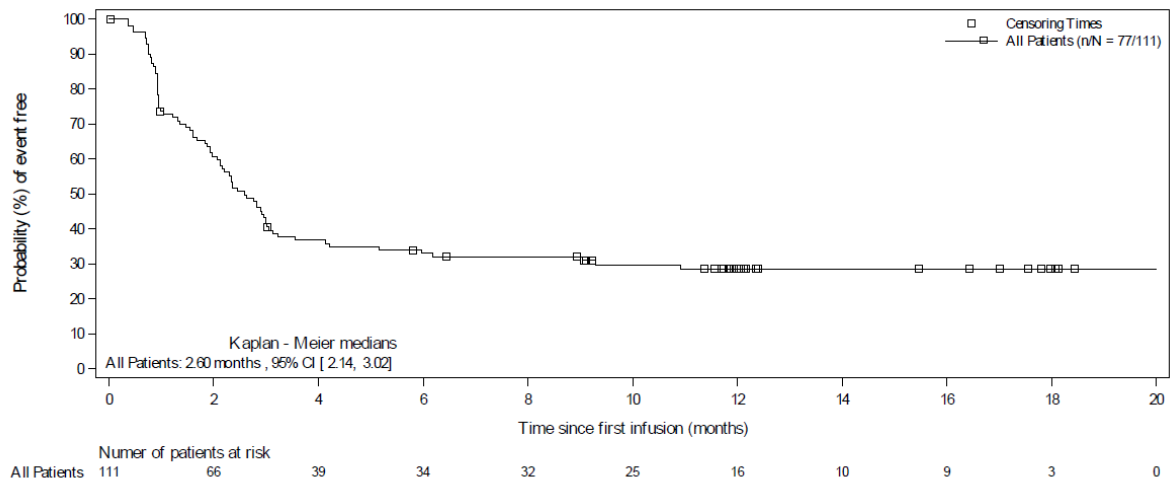


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 6. September 2017

CTL019C2201 German Dossier DLBCL - Analysis cut-off date: 08Dec2017

Figure 1.2.3 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment, main analysis set
Full analysis set

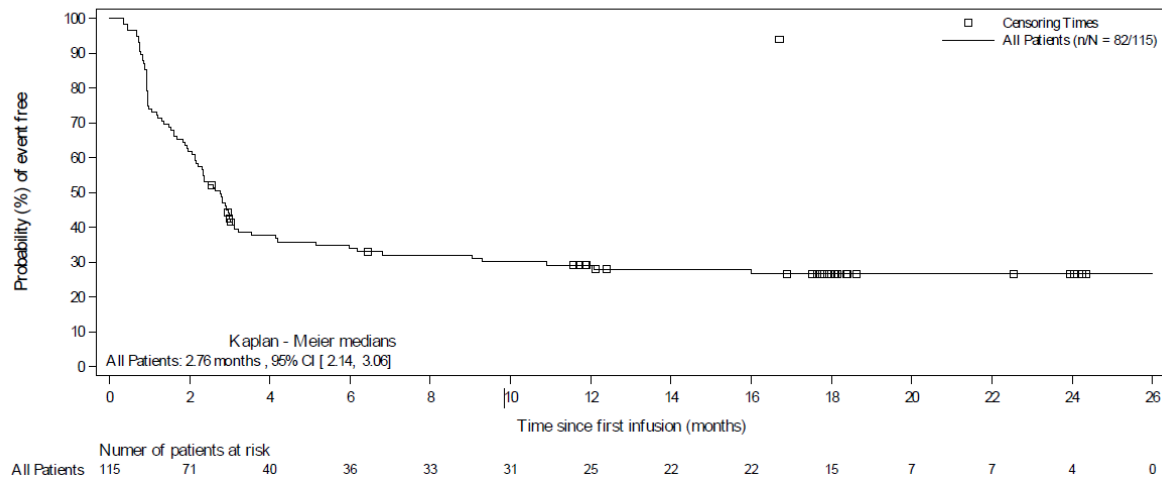


- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 8. Dezember 2017

CCTL019C2201 German Dossier DLBCL - Analysis cut-off date: 21May2018

Figure 1.2.3 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) assessment, main analysis Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to onset of remission, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 21. Mai 2018

Das Ereignisfreie Überleben lag zum Datenschnitt vom 21. Mai 2018 im Median bei 2,8 Monaten (95%-KI: 2,1; 3,1). Zu Monat 12 waren 29,1 % der Patienten ereignisfrei. Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wurde in der Studie von Schuster et al. nicht berichtet.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von **Unerwünschte Ereignisse** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. UE wurden nach MedDRA kodiert.</p> <p>Im Dossier werden die <i>Gesamtinzidenz von UE</i>, die <i>Inzidenz von UE der Grad 3 und 4</i> und die <i>Inzidenz von SUE</i> berichtet. Da Tisagenlecleucel nur einmal verabreicht wird, ist eine Darstellung der Abbrüche aufgrund von UE nicht sinnvoll.</p> <p>Es werden weiterhin <i>UE von besonderem Interesse</i> gemäß der im Studienbericht in Abschnitt 12.3.3 beschriebenen Ereignisse berichtet. Dazu gehören das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.</p> <p>Ein CRS kann sich durch eine Vielzahl von Symptomen äußern (u.a. unter anderem hohes Fieber, Schüttelfrost, Myalgie, Arthralgie, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Diaphoresis, Ausschlag, Anorexie, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hypotonie, Enzephalopathie, Dyspnoe, Tachypnoe und Hypoxie); es kann sehr unterschiedlich stark ausgeprägt sein. Die Symptome treten ein bis 14 Tage nach Infusion auf und es ist ein ausgeprägter Anstieg von Interleukin-6 und in geringerer Ausprägung auch ein Anstieg von TNF (Tumornekrosefaktor) zu beobachten. Zur Bestimmung und Bewertung existieren unterschiedliche Skalen und Kriterien. In den Zulassungsstudien zu Tisagenlecleucel wurde entsprechend der Penn-Skala wie folgt gewichtet (54): Grad 1: leichte Reaktionen, die z. B. eine unterstützende Behandlung erfordern; Grad 2: mittelschwere Reaktionen, die z. B. eine intravenöse Therapie erfordern; Grad 3: schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern; Grad 4: lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern; Grad 5: Tod.</p> <p>Es wird jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis berichtet.</p>
Schuster et al.	<p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i> und <i>Schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE)</i>.</p> <p>Im Dossier werden die <i>Gesamtinzidenz von UE</i>, die <i>Inzidenz von UE der Grad 3 und 4</i> und die <i>Inzidenz von SUE</i> berichtet. Es werden weiterhin <i>UE von besonderem Interesse</i> (mit vermutetem Zusammenhang mit der Studienmedikation) berichtet. Es wird jeweils die Anzahl der Patienten mit Ereignis berichtet.</p> <p>Der Appendix der Publikation enthält darüber hinaus eine Darstellung aller UE, jedoch nicht ausschließlich für die relevante Zielpopulation der Patienten mit DLBCL.</p>

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

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Da die Untersuchungen zur Sicherheit aus dem Erfassen aller Unerwünschten Ereignisse bestand, wird davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Unerwünschten Ereignisse keine relevante Verzerrung gegeben ist.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET (Datenschnitt 21. Mai 2018)	N=115	
Patienten mit	Alle Ereignisse	Therapieassoziierte Ereignisse ^a
UE, alle Grade – n (%)	115 (100,0)	102 (88,7)
UE, Grad 3 – n (%)	31 (27,0)	35 (30,4)
UE, Grad 4 – n (%)	73 (63,5)	38 (33,0)
SUE – n (%)	79 (68,7)	56 (48,7)
UE von besonderem Interesse – n (%)	100 (87,0)	80 (69,6)
Zytokinfreisetzungssyndrom	66 (57,4)	66 (57,4)
Fiebrige Neutropenie	19 (16,5)	15 (13,0)
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)	52 (45,2)	26 (22,6)
Infektionen	68 (59,1)	21 (18,3)
Neurologische Ereignisse	27 (23,5)	17 (14,8)
Tumorlysesyndrom	2 (1,7)	2 (1,7)

n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse.
a: UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird.
Quelle: Zusatzauswertungen Tabellen gd_2018_c2201_t_1_4_1, gd_2018_c2201_t_1_4_3, gd_2018_c2201_t_1_4_13, gd_2018_c2201_req1_t8, gd_2018_c2201_req1_t9, gd_2018_c2201_req1_t10.

Die häufigsten nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren das Zytokinfreisetzungssyndrom (58 %), Infektionen (54 %), Fieber (35 %), Diarrhö (32 %), Übelkeit (29 %), Hypotonie (26 %) und Fatigue (26 %) (15).

100 % der Patienten wiesen in der Analyse des aktuellsten Datenschnitts nach Tisagenlecleucel-Infusion ein UE auf. UE der Grade 3 und 4 traten bei insgesamt 90,5 % der Patienten der **JULIET**-Studie auf. Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen höher, als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3 und 4) in den ersten acht Wochen im Vergleich zum Zeitraum nach den ersten 8 Wochen bei 85,2 % vs. 50,0 % (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t7). Therapieassoziierte UE (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit

Tisagenlecleucel vermutet wird) der Grade 3 und 4 traten bei 63,4 % auf. In den ersten 8 Wochen wurden sie bei 58,2 % bzw. nach den ersten 8 Wochen bei 24,0 % beobachtet. Schwerwiegende UE traten bei 68,7 % der Patienten auf. Therapieassoziierte SUE traten bei 48,7 % auf. 87,0 % der Patienten wiesen mindestens ein UE von besonderem Interesse auf. Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 69,6 % der Patienten beobachtet. Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

Das therapieassoziierte Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 57,4 % der Patienten auf (22,6 % von den Graden 3 oder 4). Im Median trat das CRS an Tag 3 nach Infusion auf und war im Median nach sieben Tagen wieder abgeklungen (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_t_1_4_15 und gd_2018_c2201_req1_t11).

Längeranhaltende Zytopenien traten bei 45,2 % der Patienten auf. Bei 22,6% der Patienten wurden therapieassoziierte längeranhaltende Zytopenien beobachtet. Am häufigsten waren dabei Thrombozytopenien und Leukopenien (Zusatzauswertungen Mai 2018, gd_2018_dlbc1_t_1_4_13). Im Median waren die Zytopenien nach 58 Tagen wieder abgeklungen (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t12).

Fiebrige Neutropenien traten bei 16,5 % der Patienten auf, therapieassoziierte fiebrige Neutropenien waren bei 13,0 % der Patienten zu beobachten. Im Median lag der Beginn bei 4,0 Tagen nach Infusion. Im Median waren die fiebrigen Neutropenien nach 5,0 Tagen wieder abgeklungen. (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t3 und gd_2018_c2201_req1_t1).

Infektionen traten bei 59,1 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiierter Infektionen lag bei 18,3 %. Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 33,9 % der Patienten auf (therapieassoziiert Grad 3: 11,3 %; therapieassoziiert Grad 4: keine) (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_t_1_4_13 und gd_2018_c2201_req1_t10).

Neurologische Ereignisse traten bei 23,5 % der Patienten auf, die Häufigkeit therapieassoziiierter neurologischer Ereignisse lag bei 14,8 %. Bei 13,0 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3 und 4 auf (therapieassoziiert: 8,7 %). Neurologische Ereignisse der Grade 3 und höher traten bei 13,0 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 8,7 %) (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_t_1_4_13 und gd_2018_c2201_req1_t10). Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie und Verwirrheitszustände (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_t_1_4_13 und gd_2018_c2201_req1_t10). Die Ereignisse traten im Median sechs Tage nach Infusion auf (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t3). Im Median waren die Episoden nach 13 Tagen wieder abgeklungen (Zusatzauswertungen Mai 2018 gd_2018_c2201_req1_t2).

Ein Tumorlysesyndrom trat bei zwei Patienten in den ersten acht Wochen auf. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher

Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden (15).

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie Schuster et al. mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
Schuster et al. (Datenschnitt 7. Mai 2017)	N=14
Patienten mit	Alle Grade
UE von besonderem Interesse – n (%)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	16 (57)
Neurotoxizität	11 (39)
n: Anzahl der Patienten mit Ereignissen; N: Patienten gesamt; UE: Unerwünschte Ereignisse. Quelle: Schuster et al. (6)	

Unerwünschte Ereignisse wurden in der Studie von Schuster et al. bis auf zwei Ereignisse von besonderem Interesse nur für die gesamte Studienpopulation und nicht spezifisch für Patienten mit DLBCL berichtet. Das Zytokinfreisetzungssyndrom trat dabei ebenso häufig auf wie in der Studie **JULIET**. Neurologische Symptome waren im Vergleich etwas häufiger.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie Schuster et al. beschränkt sich dabei auf die in der relevanten Publikation veröffentlichten Daten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Studie von Schuster et al. wurde monozentrisch in den USA durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Daten von Schuster et al. auf den deutschen Versorgungskontext kann nicht abschließend beurteilt werden.

4.3.2.3.3.7 FACT-Lym – 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 4-56: Operationalisierung von FACT-Lym – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	<p>Der Fragebogen FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert (39). Der darin enthaltene generische Kernfragebogen FACT-G (FACT-General) erfasst die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie physisches Wohlbefinden (physical well-being, PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (social well-being, SWB), emotionales Wohlbefinden (emotional well-being, EWB) und funktionelles Wohlbefinden (functional well-being, FWB). Im Fragebogen der Lymphoma Subscale (FACT-Lym Subscale) werden krankheitsspezifische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Juckreiz und Gewichtsverlust erfasst. Die FACT-Lym Subscale kann Werte von 0 bis 88 annehmen, der FACT-G Werte von 0 bis 108. Die Zusammenfassung von FACT-Lym Subscale und FACT-G Total Score ergibt den FACT-Lym Total Score mit Werten von 0 bis 196. Der FACT-Lym Trial Outcome Index (39, 40) ist ein Summenindex der physischen, funktionalen und lymphomspezifischen Skalenergebnisse (Werte von 0 bis 116). Höhere Werte bedeuten jeweils höhere Lebensqualität (39).</p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen sowie der Summenwerte nach 3; 6; 12; 18 und 24 Monaten. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung in den Summenwerten FACT-G Total Score (MID=7), FACT-Lym Total Score (MID=11,2) und FACT Trial Outcome Index (MID=11) erreicht hatten. Es wurde jeweils der obere Wert der in der Literatur definierten MID verwendet (siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p>
Schuster et al.	Nicht zutreffend

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

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung,

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores, Datenschnitt 21. Mai 2018)

Studie	Tisagenlecleucel		
JULIET (Datenschnitt 21. Mai 2018)	N=115		
	FACT-Lym Trial Outcome Index	FACT-Lym Total Score	FACT-G Total Score
Studienbeginn			
n	107	107	108
MW (SD)	82,0 (19,02)	121,2 (23,98)	77,0 (16,14)
Monat 3			
n	51	50	50
MW (SD)	91,1 (16,03)	133,6 (21,15)	85,1 (14,63)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3			
n	47	46	47
MW (SD)	4,0 (15,91)	6,4 (19,10)	4,3 (12,51)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung ^a , n/N' (%)	14/47 (29,8)	16/46 (34,8)	19/47 (40,4)
Monat 6			
n	35	35	35
MW (SD)	92,9 (16,11)	136,1 (21,81)	87,0 (15,94)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6			
n	33	33	34
MW (SD)	6,2 (15,47)	8,6 (20,31)	5,8 (13,88)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung ^a , n/N' (%)	11/33 (33,3)	14/33 (42,4)	16/34 (47,1)
Monat 12			
n	31	31	31
MW (SD)	93,7 (16,79)	137,9 (22,33)	88,2 (15,97)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12			
n	30	30	30
MW (SD)	6,8 (15,58)	9,6 (17,85)	6,3 (12,22)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung ^a , n/N' (%)	11/30 (36,7)	13/30 (43,3)	17/30 (56,7)
Monat 18			
n	22	22	22
MW (SD)	94,5 (16,82)	139,6 (20,84)	90,6 (13,98)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18			
n	21	21	21

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

MW (SD)	9,2 (13,58)	13,1 (16,09)	10,0 (11,11)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung ^a , n/N' (%)	8/21 (38,1)	11/21 (52,4)	12/21 (57,1)
Monat 24			
n	7	7	7
MW (SD)	97,0 (21,81)	142,4 (25,25)	91,4 (14,85)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24			
n	6	6	6
MW (SD)	5,0 (6,36)	8,8 (8,27)	7,9 (6,51)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung ^a , n/N' (%)	0/6 (0,0)	3/6 (50,0)	4/6 (66,7)
<p>k. A.: keine Angabe; MID: Minimal Important Difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; n/N': Anteil Patienten mit relevanter Verbesserung bezogen auf die Gesamtheit auswertbarer Patienten; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>a: FACT-Lym Trial Outcome Index MID=11; FACT-Lym total score MID=11,2; FACT-G Total Score MID=7</p> <p>Quelle: Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_c2201_t_1_3_1; gd_2018_c2201_t_1_3_33; gd_2018_c2201_t_1_3_34; gd_2018_c2201_t_1_3_35.</p>			

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen, Datenschnitt 21. Mai 2018)

Studie	Tisagenlecleucel				
JULIET (Datenschnitt 21. Mai 2018)	N=115				
	Emotional Well-Being	Functional Well-Being	Physical Well-Being	Social/Family Well-Being	The Lym Subscale
Studienbeginn					
n	108	108	109	109	108
MW (SD)	17,0 (4,61)	16,8 (6,33)	20,8 (5,89)	22,3 (4,49)	44,4 (9,14)
Monat 3					
n	51	51	51	50	51
MW (SD)	19,0 (4,36)	19,6 (6,16)	23,3 (4,39)	22,9 (5,23)	48,2 (8,25)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3					
n	48	48	48	47	47
MW (SD)	1,3 (4,37)	1,3 (5,94)	1,2 (5,33)	0,4 (3,91)	1,9 (8,55)
Monat 6					
n	35	35	36	35	36
MW (SD)	20,3 (3,12)	20,1 (6,18)	23,6 (4,61)	23,0 (5,60)	49,0 (7,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6					
n	34	34	35	34	34
MW (SD)	2,1 (3,61)	1,7 (5,04)	2,0 (5,87)	0,3 (4,82)	3,0 (7,71)
Monat 12					
n	31	31	31	31	31
MW (SD)	20,8 (3,30)	21,3 (5,99)	22,7 (5,12)	23,4 (4,81)	49,7 (7,04)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12					

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

n	30	30	30	30	30
MW (SD)	2,5 (2,87)	2,8 (5,53)	1,1 (5,46)	0,5 (4,04)	3,7 (6,51)
Monat 18					
n	22	22	22	22	22
MW (SD)	20,6 (2,50)	21,8 (5,51)	23,7 (4,60)	24,5 (4,35)	49,0 (8,09)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18					
n	21	21	21	21	21
MW (SD)	2,1 (2,74)	4,0 (4,81)	2,1 (4,87)	1,8 (4,79)	3,1 (6,55)
Monat 24					
n	7	7	7	7	7
MW (SD)	20,7 (3,30)	21,4 (7,16)	24,6 (4,24)	24,7 (2,36)	51,0 (10,80)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24					
n	6	6	6	6	6
MW (SD)	0,5 (3,27)	2,2 (1,72)	2,0 (5,10)	3,3 (3,59)	0,8 (5,31)
MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].					
Quelle: Zusatzauswertungen gd_2018_c2201_t_1_3_1.					

Eine klinisch relevante Verbesserung konnte nach zwölf Monaten gezeigt werden für:

- 36,7 % der Patienten im FACT-Lym Trial Outcome Index,
- 43,3 % der Patienten im FACT-Lym Total Score und
- 56,7 % der Patienten im FACT-G Total Score.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.8 SF-36 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von **SF-36** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	<p>Mit dem Fragebogen SF-36 werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er besteht aus acht Skalen: den physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und psychischen (mentalen) Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Antworten auf die einzelnen Fragen werden auf Basis einer Fünfpunkte-Likert-Skala gegeben. Die Werte werden in einen normbasierten Wert umgerechnet. Werte unter 50 entsprechen einer unterdurchschnittlichen Gesundheit, Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Gesundheit. Aus den Antworten können Summenwerte für die physische Gesundheit (PCS, Physical Component Summary) und die psychische Gesundheit (MCS, Mental Component Summary) abgeleitet werden. PCS und MCS können Werte zwischen 0 und 100 erreichen, wobei ein Wert von 0 den schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 den besten Gesundheitszustand kennzeichnet.</p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen sowie der Summenwerte nach 3; 6; 12, 18 und 24 Monaten sowie zum Ende der primären Nachbeobachtung (End of primary follow-up). Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung im PCS bzw. MCS (MID=3) erreicht hatten.</p>
Schuster et al.	Nicht zutreffend

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

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung,

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen, Datenschnitt 21. Mai 2018)

Studie	Tisagenlecleucel
--------	------------------

JULIET (Datenschnitt 21. Mai 2018)		N=115	
	PCS	MCS	
Studienbeginn			
n	108	108	
MW (SD)	44,3 (9,17)	48,1 (10,49)	
Monat 3			
n	49	49	
MW (SD)	46,4 (9,48)	50,3 (9,37)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3			
n	46	46	
MW (SD)	0,9 (9,38)	-0,9 (9,52)	
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%)	16/46 (34,8)	17/46 (37,0)	
Monat 6			
n	36	36	
MW (SD)	47,5 (9,63)	52,1 (7,43)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6			
n	35	35	
MW (SD)	2,8 (11,08)	2,3 (8,65)	
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%)	14/35 (40,0)	14/35 (40,0)	
Monat 12			
n	31	31	
MW (SD)	46,3 (9,79)	52,6 (7,41)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12			
n	30	30	
MW (SD)	1,9 (10,53)	2,9 (9,76)	
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%)	14/30 (46,7)	10/30 (33,3)	
Monat 18			
n	22	22	
MW (SD)	48,0 (9,82)	52,7 (6,20)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18			
n	21	21	
MW (SD)	4,3 (10,63)	2,3 (9,82)	
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%)	13/21 (61,9)	10/21 (47,6)	
Monat 24			

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

n	6	6
MW (SD)	48,2 (9,57)	54,5 (7,63)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24		
n	6	6
MW (SD)	-0,5 (5,96)	-0,5 (4,77)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%)	1/6 (16,7)	1/6 (16,7)
Ende der primären Nachbeobachtung		
n	24	24
MW (SD)	41,0 (8,10)	43,5 (13,19)
Veränderung von Studienbeginn bis Ende der primären Nachbeobachtung		
n	24	24
MW (SD)	-4,6 (11,82)	-2,2 (7,31)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%)	k. A.	k. A.
<p>k. A.: keine Angabe; MID: Minimal Important Difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; n/N': Anteil Patienten mit relevanter Verbesserung bezogen auf die Gesamtheit auswertbarer Patienten; PCS: Physical Component Summary; SD: Standard Deviatiaion [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>Quelle: Zusatzauswertungen Tabelle gd_2018_c2201_t_1_3_5; gd_2018_c2201_t_1_3_29a; gd_2018_c2201_t_1_3_31a(2).</p>		

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen, Datenschnitt 21. Mai 2018)

Studie	Tisagenlecleucel							
JULIET (Datenschnitt 21. Mai 2018)	N=115							
	Bodily Pain	General Health	Mental Health	Physical Functioning	Role – Emotional	Role – Physical	Social Functioning	Vitality
Studienbeginn								
n	108	108	108	108	108	107	108	108
MW (SD)	69,4 (27,08)	52,1 (23,26)	72,8 (18,87)	67,1 (26,73)	75,2 (29,95)	55,1 (32,04)	71,1 (27,75)	54,3 (23,63)
Monat 3								
n	49	49	49	49	49	49	49	49
MW (SD)	72,3 (23,32)	60,8 (22,33)	76,4 (15,84)	70,8 (25,77)	79,1 (25,86)	62,1 (31,34)	77,3 (24,43)	60,3 (20,59)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3								
n	46	46	46	46	46	46	46	46
MW (SD)	0,3 (22,08)	5,2 (23,03)	-1,4 (17,34)	-1,6 (24,33)	-2,7 (27,95)	1,1 (34,31)	-1,4 (28,89)	0,7 (21,58)
Monat 6								
n	35	36	36	36	35	36	36	36
MW (SD)	75,2 (25,07)	61,8 (20,31)	78,9 (15,03)	72,8 (24,63)	84,0 (20,15)	69,8 (26,87)	81,3 (23,24)	64,4 (21,59)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6								
n	34	35	35	35	34	35	35	35
MW (SD)	5,3 (31,46)	9,9 (19,75)	1,1 (14,61)	4,3 (29,65)	8,3 (28,50)	8,5 (32,46)	8,6 (34,00)	6,1 (24,61)
Monat 12								

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

n	30	31	31	31	31	31	31	31
MW (SD)	69,0 (26,94)	60,6 (20,79)	80,6 (13,34)	72,3 (25,06)	82,3 (23,25)	69,0 (27,07)	83,1 (20,55)	63,5 (20,73)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12								
n	29	30	30	30	30	30	30	30
MW (SD)	0,3 (27,17)	7,0 (21,08)	2,3 (14,84)	5,3 (28,64)	5,8 (35,30)	8,2 (37,56)	12,1 (28,71)	6,9 (23,86)
Monat 18								
n	22	22	22	22	21	22	22	22
MW (SD)	73,8 (23,84)	64,5 (20,22)	81,4 (12,65)	74,8 (30,96)	82,1 (25,99)	70,7 (32,07)	88,1 (22,32)	65,3 (19,26)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18								
n	21	21	21	21	20	21	21	21
MW (SD)	3,5 (27,66)	11,0 (18,66)	0,5 (13,96)	10,0 (33,28)	5,0 (35,40)	9,9 (39,80)	19,6 (29,73)	10,4 (23,50)
Monat 24								
n	6	6	6	6	6	6	6	6
MW (SD)	76,7 (22,21)	63,5 (22,24)	87,5 (16,36)	75,0 (34,06)	79,2 (28,26)	74,0 (32,46)	91,7 (20,41)	70,8 (13,50)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24								
n	6	6	6	6	6	6	6	6
MW (SD)	4,7 (21,43)	-4,2 (6,65)	-1,7 (5,16)	-5,8 (31,84)	-16,7 (31,62)	-10,4 (33,70)	22,9 (22,94)	0,0 (10,46)
Ende der primären Nachbeobachtung								
n	24	24	24	24	24	24	24	24
MW (SD)	55,7 (25,91)	43,5 (16,50)	63,3 (21,70)	63,5 (22,96)	66,3 (34,00)	41,3 (27,87)	63,0 (28,90)	42,2 (19,70)

Veränderung von Studienbeginn bis Ende der primären Nachbeobachtung									
n	24	24	24	24	24	24	24	24	24
MW (SD)	-16,8 (35,58)	-4,5 (19,61)	-4,4 (12,96)	-9,4 (26,80)	-6,9 (25,26)	-11,8 (42,94)	-6,8 (24,99)	-10,7 (25,90)	
MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].									
Quelle: Zusatzauswertungen gd_2018_c2201_t_1_3_7.									

Eine klinisch relevante Verbesserung konnte nach zwölf Monaten gezeigt werden für:

- 46,7 % der Patienten im SF-36 PCS und
- 33,3 % der Patienten im SF-36 MCS.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.9 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.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Tisagenlecleucel bei der EMA der sogenannte ‚Prime status‘ zuerkannt (14). Tisagenlecleucel bietet Patienten mit refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie einen potenziell kurativen Ansatz, für die es bisher

keinen solchen Ansatz mehr gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von modifizierten köpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit bleiben diesen Patienten nur noch wenige Monate zu leben. Tisagenlecleucel ist daher ein wichtiger Fortschritt und bietet für die Patienten eine bisher nicht dagewesene Therapieoption.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus der Zulassungsstudie und dem Vergleich zu historischen Kontrollen zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben.

Mortalität

Das mediane Gesamtüberleben (OS) unter Tisagenlecleucel lag in der **JULIET**-Studie bei 11,1 Monaten. Das 12- bzw. 18-Monats-OS lag bei 48,3 % [38,4; 57,4] bzw. 43,2 % [33,3; 52,7]. Bei Patienten mit Komplettremission lag das 12- bzw. 18-Monats-OS bei 92,2 % [77,6; 97,4] bzw. 82,4 % [64,3; 91,8].

In den Vergleichsstudien CORAL und SCHOLAR lag das mediane Überleben lediglich bei 5,8 [4,7; 7,2] und 6,3 [5,9; 7,0] Monaten. Das Mortalitätsrisiko wurde unter Tisagenlecleucel um 60 % bzw. 54 % vs. Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT²³ signifikant reduziert (HR 0,40 [0,30; 0,55]; $p < 0,01$ und HR 0,66 [0,48; 0,90]; $p < 0,01$).²⁴ Tisagenlecleucel führte zu einer Verdopplung der Überlebensdauer im Vergleich zu den bisherigen Therapien.

Morbidität²⁵

Die Gesamtansprechrate (ORR) lag zum aktuellsten Datenschnitt bei 52,2 % [42,7; 61,6] (**JULIET**). In den Vergleichsstudien CORAL und SCHOLAR wurden lediglich ORR von 40,3% und 26 % erreicht, wobei in der Studie CORAL auch unbestätigte Komplettremissionen gewertet wurden. Der historische Vergleich zeigt eine signifikante Risikoreduktion unter Tisagenlecleucel vs. Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT (Risikodifferenz vs. CORAL = 11,3 [-0,4; 23,1]; $p = 0,06$ und RD vs. SCHOLAR 21,3 [9,2; 33,4]; $p < 0,01$). Verglichen mit den Daten der SCHOLAR-Studie zeigte sich demnach, dass etwa doppelt so viele Patienten unter Tisagenlecleucel ein Therapieansprechen erreichten. Weiterhin wiesen unter Tisagenlecleucel deutlich mehr Patienten eine komplette Remission (CR) auf (39,8 % vs. 28,4 % in der CORAL-Analyse bzw. 37,8 % vs. 7 % in der SCHOLAR-Analyse)²⁶.

Die mediane Zeit bis zur ersten kompletten Remission (CR) betrug in der **JULIET**-Studie 1,0 Monate. Nach drei Monaten hatten 32,2 % der Patienten eine CR erreicht. Die mediane Remissionsdauer (DOR) war in der **JULIET**-Studie noch nicht bestimmbar. 62,7 % der Patienten mit CR oder PR (Teilremission) waren nach zwölf Monaten noch in Remission. Beim

²³ Teilpopulationen erhielten nachfolgend eine alloSZT

²⁴ Signifikanz wurde im Rahmen des den Zulassungsbehörden übermittelten historischen Vergleichs berechnet.

²⁵ Ein historischer Vergleich für die Endpunkte Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

²⁶ Vgl Tabelle 4-44 Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers

DLBCL treten Rezidive meist in den ersten zwölf Monaten auf; spätere Rezidive sind seltener (11). Für Patienten ohne Rezidiv nach zwölf Monaten besteht daher eine hohe Heilungschance. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag in der Studie **JULIET** bei 2,9 Monaten [2,3; 4,2], die Zwölf-Monats-PFS-Rate betrug 34,9 % [25,7; 44,2] und blieb über den weiteren Verlauf stabil. Für Patienten mit CR oder PR nach drei Monaten lag das progressionsfreie Überleben nach zwölf Monaten bei 83 %. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) in der **JULIET**-Studie lag bei 2,8 Monaten [2,1; 3,1]. Zu Monat 12 waren 29,1 % [21,0; 37,8] der Patienten ereignisfrei. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vs. Studienbeginn konnte nach zwölf Monaten gezeigt werden für 43,3 % mittels FACT-Lym Total Score, der alle Aspekte des FACT-Lym-Fragebogens zusammenfasst und damit die Lebensqualität der Patienten umfassend beschreibt. Eine klinisch relevante Verbesserung wurde außerdem gezeigt für 46,7 % der Patienten in der physischen und für 33,3 % in der mentalen Komponente des SF-36-Fragebogens. Etwa jeder zweite Patient erreichte somit eine Verbesserung der Lebensqualität. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

Verträglichkeit

Alle Patienten wiesen nach Behandlung mit Tisagenlecleucel ein Unerwünschtes Ereignis (UE) auf. UE der Grade 3/4 bzw. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 90,5 % bzw. 68,7 % der Patienten in der **JULIET**-Studie auf. Die Häufigkeit von UE der Grade 3 und 4 nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen höher, als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3 und 4) in den ersten acht Wochen im Vergleich zum Zeitraum nach den ersten 8 Wochen bei 85,2 % vs. 50,0 %. Therapieassoziierte UE (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird) der Grade 3 und 4 wurden in den ersten 8 Wochen bei 58,2 % bzw. nach den ersten 8 Wochen bei 24,0 % beobachtet. Therapieassoziierte SUE traten bei 48,7 % der Patienten auf. 87,0 % der Patienten zeigten mindestens ein UE von besonderem Interesse (therapieassoziiert: 69,6 %).

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

Das therapieassoziierte CRS trat bei 57,4 % der Patienten auf (22,6 % von den Graden 3 oder 4). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach sieben Tagen wieder abgeklungen.

Längeranhaltende Zytopenien traten bei 45,2 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 22,6%). Am häufigsten waren dabei Thrombozytopenien und Leukopenien. Im Median waren die Zytopenien nach 58 Tagen wieder abgeklungen.

Fiebrige Neutropenien traten bei 16,5 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 13,0 %). Im Median lag der Beginn bei 4,0 Tagen nach Infusion. Im Median waren die fiebrigen Neutropenien nach 5,0 Tagen wieder abgeklungen.

Infektionen traten bei 59,1 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiierter Infektionen lag bei 18,3 %. Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 33,9 % der Patienten auf (therapieassoziiert Grad 3: 11,3 %; therapieassoziiert Grad 4: keine).

Neurologische Ereignisse traten bei 23,5 % der Patienten auf, die Häufigkeit therapieassoziiierter neurologischer Ereignisse lag bei 14,8 %. Bei 13,0 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3 und 4 auf (therapieassoziiert: 8,7 %). Neurologische Ereignisse der Grade 3 und höher traten bei 13,0 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 8,7 %). Bei den therapieassoziierten beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie und Verwirrtheitszustände. Die Ereignisse traten im Median sechs Tage nach Infusion auf und waren von vorübergehender Natur. Im Median waren die Episoden nach 13 Tagen wieder abgeklungen.

Ein Tumorlysesyndrom trat bei zwei Patienten in den ersten 8 Wochen auf. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden (15).

Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der unzureichenden Datenlage in den Vergleichsstudien für diesen Endpunkt nicht möglich.

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.

Bei den verfügbaren Studien zu Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen verglichen.

Für die Bewertung von Tisagenlecleucel in der Indikation r/r DLBCL wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrate
- Remissionsdauer
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
- 36-Item Short Form Health Survey (Short Form 36; SF-36)

Verträglichkeit

- UE aller Grade
- UE der CTCAE-Grade 3 und 4
- SUE
- UE von besonderem Interesse
 - Zytokinfreisetzungssyndrom
 - Fiebrige Neutropenie
 - Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
 - Infektionen
 - Neurologische Ereignisse
 - Tumorlysesyndrom

Patientenrelevanz der Endpunkte

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität: (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer

Schock‘ erlebt wird“.²⁷Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (10). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkreb festgesetzt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“²⁸ Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten im relevanten Anwendungsgebiet unterstützen diese Einschätzung der Patientenrelevanz. Das Erreichen einer Remission wird als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen (11). Es besteht eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten, die refraktär auf die Behandlung waren (12). Das mediane Überleben bei Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben bei 6,9 Monaten. Bei Patienten, die kein Ansprechen erreichen konnten, lag das mediane Gesamtüberleben bei 4,6 Monaten (9). Da ein Therapieansprechen, insbesondere ein tiefes Ansprechen (CR) demnach mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist, wird die Ansprechrate als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Da Spätrezidive in der vorliegenden Indikation selten sind (11) und eine lange Remissionsdauer damit ein mögliches Indiz für eine Heilung ist, wird auch der Endpunkt der Remissionsdauer als patientenrelevant eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse): Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (13).

²⁷ vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „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.“

²⁸ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

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 gehört zu den aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen. Es schreitet rasch voran und streut schon in frühen Krankheitsstadien Lymphomzellen im Organismus. Als therapeutischer Standard für die Erstlinientherapie gilt die Immunchemotherapie mit R-CHOP (16). Jedoch ist rund ein Drittel der Patienten therapierefraktär oder erleidet ein Rezidiv (r/r DLBCL) (17). Die derzeitige Empfehlung für Patienten mit Rezidiv nach Erstlinientherapie ist eine Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosischemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation (autoSZT) (16, 17). Eine autoSZT kommt aber nur für jüngere Patienten ohne therapielimitierende Komorbidität infrage (16). 55 bis 77 % der Patienten sind alleine aufgrund des Alters nicht für eine autoSZT geeignet (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.3). Von den geeigneten Patienten erreichen etwa ein Drittel nicht die nötige Remission auf die Salvage-Therapie und können sich daher letztlich keiner autoSZT unterziehen (18). Für diese Patienten bleiben als Therapieoptionen nur weitere Chemotherapien oder palliative Behandlungen. Aber auch nach erfolgter autoSZT entwickeln 29 % der Patienten ein Rezidiv (8).

Insgesamt ist die Prognose für Patienten mit Rezidiv oder Therapierefrakrität nach zweiter Linie, also für Patienten im Dossier-relevanten Anwendungsgebiet, schlecht. Ihre Überlebenszeit beträgt etwa drei bis vier Monate (8, 19). Ein Behandlungsstandard existiert nicht. Behandlungsversuche mit weiteren Chemotherapie-Regimen bei Patienten mit rezidiviertem der refraktärem DLBCL nach zweiter oder späterer Linie führen in der Regel nicht zu einem angemessenen Ansprechen und werden von den zumeist älteren Patienten nur schlecht vertragen (20). Der einzige kurative, aber nur sehr eingeschränkt anwendbare Ansatz ist eine allogene SZT (alloSZT). Die alloSZT ist jedoch mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten verbunden: Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 % (21, 22). Die akute und chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD) tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf (21). Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten wegen ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nicht für eine alloSZT geeignet, sie erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender (23). Lediglich 3 % der Patienten mit Rezidiv nach vorheriger autoSZT erhalten tatsächlich eine alloSZT (21). Das Gesamtüberleben für diese Patienten liegt drei bis vier Jahre nach alloSZT bei rund 40 bis 50 % (21, 22). Von den 3 % der Patienten, die eine alloSZT erhalten, besteht somit für etwa die Hälfte die Chance auf ein langfristiges Überleben (21). Zusammenfassend gab es bis dato für die allermeisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie keine aussichtsreiche Therapieoption. Die Behandlung erfolgte in der Regel mittels Chemotherapie, die meist nicht kurativ ausgelegt ist, oder palliativen Therapien (16). Mit Tisagenlecleucel steht für Patienten erstmals eine Therapie mit kurativem Anspruch zur Verfügung.

Die Bewertung beruht auf der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie **JULIET**, in der Wirksamkeit, Sicherheit und Gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Behandlung mit Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Linien Chemotherapie, die bereits eine autoSZT erhalten hatten oder für SZT nicht geeignet waren, untersucht wurden. Die für diese Patienten bisher verfügbaren Behandlungsoptionen beschränkten sich auf Chemotherapie; eine mit Tisagenlecleucel vergleichbare potenziell kurative Therapie ist nicht vorhanden. Ein vergleichendes Studiendesign war daher nicht möglich. Die kurze Überlebensdauer der Patienten unter Salvage-Therapie ließ ein Cross-Over-Studiendesign nicht zu. Zur Nutzenbewertung wird daher noch ein Vergleich der JULIET-Studiendaten mit historischen Kontrollen herangezogen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die Indikation r/r DLBCL aus der Tabelle 4-1 im Einzelnen diskutiert und das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung begründet.

Mortalität

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit r/r DLBCL beträgt in den historischen Kontrollstudien, in denen Patienten verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgender SZT erhielten, nur rund sechs Monate (24). Tisagenlecleucel bewirkt eine annähernde Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber Salvage-Therapie mit

oder ohne nachfolgende(r) SZT auf fast zwölf Monate. Das Mortalitätsrisiko unter Tisagenlecleucel wird etwa 50 % bis 60 % gegenüber Salvage-Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT signifikant reduziert. Fast alle Patienten, die unter Tisagenlecleucel eine komplette Remission erreichen, sind auch nach zwölf Monaten noch am Leben. Es ist davon auszugehen, dass die deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit unter Tisagenlecleucel aufgrund der Stärke des Effekts und der über alle Studien einheitlichen Effektrichtung nicht dem alleinigen Einfluss von Störgrößen zugeschrieben werden kann. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist daher möglich und sachgerecht. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Mortalität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Morbidität

Patienten, die auf Tisagenlecleucel ansprechen, erreichten eine Remission in den ersten Wochen. Das Ansprechen auf die Therapie war unter Tisagenlecleucel signifikant höher als unter den Vergleichstherapien. Zudem erreichten unter Tisagenlecleucel zwei Drittel der Patienten mit ORR (definiert als CR oder PR) eine vollständige Remission, also ein tiefes Ansprechen. Unter Chemotherapie mit oder ohne nachfolgende SZT war dies nur bei einem Drittel der Patienten mit ORR der Fall. Eine komplette Remission wiederum ist laut den Daten der SCHOLAR-Studie direkt assoziiert mit längerem Überleben, nämlich 14,9 Monate bei Erreichen einer CR und 6,9 Monate bei Erreichen einer PR (9).

Nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel war außerdem über die Hälfte der Patienten mit Therapieansprechen nach einem Jahr noch in Remission. Das im Verhältnis zur Remissionsdauer kürzere progressionsfreie bzw. ereignisfreie Überleben zeigt, dass bei Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, ein Fortschreiten der Erkrankung in den ersten Monaten nach Behandlung eintritt. Ein Ansprechen auf die Behandlung mit Tisagenlecleucel wiederum zeigt sich meist bereits wenige Wochen nach Behandlung. Ein frühes Ansprechen ist ein Indikator für ein langfristiges progressionsfreies Überleben und damit für einen langfristigen Therapieerfolg. Das schnelle Erreichen einer kompletten und zudem langanhaltenden Remission verbessert somit die Prognose für Patienten im Anwendungsgebiet. Da Spätrezidive in der vorliegenden Indikation selten sind (11), besteht für diese Patienten eine Chance auf Heilung. Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Morbidität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität²⁹

Etwa 50 % der Patienten wiesen ein Jahr nach Therapie mit Tisagenlecleucel eine klinisch relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität vs. Studienbeginn auf. Es zeigte sich eine kontinuierlicher Anstieg der Lebensqualität anhand des FACT-Lym-

²⁹ Ein historischer Vergleich für Gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

Fragebogens. Hingegen zeigten Patienten mit aggressiven r/r-Lymphomen im Behandlungsverlauf mit GDP- (Gemcitabin, Dexamethason und Cisplatin) bzw. DHAP-Regimen (Dexamethason, Cytarabin und Cisplatin), jeweils mit anschließender autoSZT, eine kontinuierliche Verschlechterung der Lebensqualität. Der Mittelwert im FACT-G-Total Score lag nach der Chemotherapie um etwa 4 bzw. 8 Punkte niedriger als zu Beginn der Behandlung. Nach autoSZT zeigte sich eine weitere Verschlechterung (25). Gemäß der AM-NutzenV und der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Verträglichkeit³⁰

Alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählen das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), fiebrige Neutropenie, hämatopoetische Zytopenien (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Als häufigste Nebenwirkung trat dabei das CRS bei knapp 60 % der Patienten auf. Das CRS ist auf eine Immunreaktion mit übermäßiger Zytokinfreisetzung zurückzuführen (26). Die Behandlung des CRS erfolgt anhand der klinischen Ausprägung entsprechend eines spezifischen Algorithmus, wodurch die Symptome gut behandelbar sind (15). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war im Median nach sieben Tagen wieder abgeklungen.

Neben dem CRS wurden bei knapp einem Viertel der Patienten neurologische Ereignisse beobachtet, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom (CAR-T cell related encephalopathy syndrome, CRES), das auch bei anderen Immunotherapien beobachtet werden kann (26). Der pathologische Mechanismus des CRES ist dabei noch unklar, es kann in Assoziation mit einem CRS, aber auch unabhängig davon auftreten (26). Neurologische Ereignisse werden in der Regel symptomatisch sowie durch Gabe von Kortikosteroiden behandelt (26). Sie traten im Median sechs Tage nach Infusion auf und waren im Median innerhalb von 13 Tagen wieder abgeklungen.

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische Nebenwirkungen sind längeranhaltende Zytopenien, fiebrige Neutropenien und Infektionen. Diese traten bei bis zur Hälfte der Patienten auf. Ein Drittel bis die Hälfte der Fälle war therapieassoziiert. Längeranhaltende Zytopenien und fiebrige Neutropenien waren im Median nach 58 bzw. 5,0 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den klinischen Symptomen, wie z.B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den behandelnden Ärzten aus dem Behandlungsalltag im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel öfters beobachtete hämatologische Blutbildveränderung der B-Zell-Aplasie bzw. die daraus in manchen Fällen resultierende Hypogammaglobulinämie, ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut kontrollierbar (18). In den Zulassungsstudien wurden B-Zell-

³⁰Ein historischer Vergleich für Verträglichkeit war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

Aplasien jedoch noch nicht systematisch erfasst. Ein Tumorlysesyndrom trat bei zwei Patienten in den ersten acht Wochen auf. Für Risikopatienten wird laut Fachinformation eine Prophylaxe empfohlen.

Nebenwirkungen resultieren zum einen daraus, dass alle Patienten vor der Behandlung in einem kritischen Gesundheitszustand sind und belastende zytotoxische Behandlungen bekommen. Zum anderen erklären sich die Nebenwirkungen aus dem durch Tisagenlecleucel stark aktivierten Immunsystem.

Für auftretende Nebenwirkungen gibt es Standardtherapien oder definierte Behandlungsansätze bzw. Behandlungsalgorithmen, die sich in der Studie als sehr effektiv erwiesen (15, 26). Um Symptome schnell zu erkennen und den Behandlungsplan schnell und effektiv umzusetzen soll laut Fachinformation nur erfahrene und trainiertes Fachpersonal in Einrichtungen mit der entsprechenden Infrastruktur eingesetzt werden. So können Symptome frühzeitig erkannt werden und die vorab definierten Behandlungsmöglichkeiten schnell und effektiv eingesetzt werden.

Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden geeigneten Behandlungen besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar und gut beherrschbar. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen außerdem keine Einschränkungen. Aus den verfügbaren Ergebnissen leiten sich demnach keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Tisagenlecleucel ab. Dem Zusatznutzen stehen somit negative Effekte nicht in einem Ausmaß gegenüber, dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre. Die Betrachtung der Nebenwirkungen sollte dabei unter Berücksichtigung der bisher fehlenden Therapiealternativen im Anwendungsgebiet erfolgen, insbesondere fehlender kurativer Ansätze, die mit nur wenigen Monaten verbleibender Lebenszeit einhergeht.

Tabelle 4-62: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel bzw. Tisagenlecleucel vs. Komparator	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
<u>Medianes OS – Monate [95%-KI]</u>		Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
JULIET (alle Patienten)	11,1 [6,6; n. b.]	
JULIET (Patienten mit CR)	n. b. [21,1; n. b.]	
<u>Historischer Vergleich des medianen OS</u>	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**	
Median [95%-KI]	16,3 [11,1; n. b.] vs. 5,8 [4,7; 7,2] ^a	
HR [95%-KI]; p-Wert	HR 0,40 [0,30; 0,55]; <0,01	

	11,7 [6,0; n. b.] vs. 6,3 [5,9; 7,0] ^b HR 0,66 [0,48; 0,90]; <0,01	
<u>Zwölf-Monatsüberleben – KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
JULIET (alle Patienten)	48,3 [38,4; 57,4]	
JULIET (Patienten mit CR)	92,2 [77,6; 97,4]	
Morbidität		
<u>Ansprechrate (ORR) – n (%) [95%-KI]</u>		Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
JULIET	60 (52,2) [42,7; 61,6]	
JULIET (nach drei Monaten)	43 (37,4) [28,5; 46,9]	
<u>Ansprechrate (CR) – n (%)</u>		
JULIET	43 (37,4)	
JULIET (nach drei Monaten)	37 (32,2)	
<u>Historischer Vergleich für ORR</u>	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**	
n (%)	51,6 vs. 40,3 ^c (CORAL)	
RD [95%-KI]; p-Wert	RD 11,3 [-0,4; 23,1]; 0,06	
	47,3 vs. 26,0 ^d (SCHOLAR)	
	RD 21,3 [9,2; 33,4]; <0,01	
<u>Historischer Vergleich für CR</u>	vs. Salvage-Chemotherapie mit/ohne SZT**	
n (%)	39,8 vs. 28,4 ^c (CORAL)	
RD [95%-KI]; p-Wert	RD 11,4 [0,0; 22,7]; <0,05	
	37,8 vs. 7,0 ^d (SCHOLAR)	
	RD 30,8 [19,5; 42,2]; <0,01	
<u>Remissionsdauer – Median (Monate), [95%-KI]</u>		
JULIET	n. b. [10,0; n. b.] (Median nicht erreicht)	
<u>Patienten in Remission nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u>		
JULIET	62,7 [48,2; 74,2]	
<u>Progressionsfreies Überleben – Median (Monate)</u>		
JULIET	2,9 [2,3; 4,2]	

<u>Progressionsfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u> JULIET	34,9 [25,7; 44,2]	
<u>Ereignisfreies Überleben – Median (Monate)</u> JULIET	2,8 [2,1; 3,1]	
<u>Ereignisfreies Überleben nach zwölf Monaten, KM-Schätzer in % [95%-KI]</u> JULIET	29,1 [21,0; 37,8]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
<u>Klinisch relevante Veränderung nach zwölf Monaten</u> JULIET (alle Patienten) <i>FACT-Lym Total Score</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 11,2), n/N' (%) <i>SF-36 PCS</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%) <i>SF-36 MCS</i> N' zu Studienbeginn MW (SD) zu Studienbeginn Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%)	107 121,2 (23,98) 13/30 (43,3) 108 44,3 (9,17) 14/30 (46,7) 108 48,1 (10,49) 10/30 (33,3)	Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
Sicherheit und Verträglichkeit		
<u>Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u> JULIET	Gesamt bzw. therapieassoziiert 115 (100,0) / 102 (88,7)	Zusatznutzen; Ausmaß: größerer/geringerer Schaden nicht belegt
<u>Unerwünschte Ereignisse Grade 3/4 – n (%)</u> JULIET	Gesamt bzw. therapieassoziiert 104 (90,5) / 73 (63,4)	

<u>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse – n (%)</u>	Gesamt bzw. therapieassoziiert	
JULIET	79 (68,7) / 56 (48,7)	
<u>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – n (%)</u>	Gesamt bzw. therapieassoziiert	
JULIET – gesamt	100 (87,0) / 80 (69,6)	
Zytokinfreisetzungssyndrom	66 (57,4) / 66 (57,4)	
Fiebrige Neutropenie	19 (16,5) / 15 (13,0)	
Hämatopoetische Zytopenie*	52 (45,2) / 26 (22,6)	
Infektionen	68 (59,1) / 21 (18,3)	
Neurologische Ereignisse	27 (23,5) / 17 (14,8)	
Tumorlysesyndrom	2 (1,7) / 2 (1,7)	
<p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; n. e.: nicht erreicht; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechrates</i>]; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>]. MW: Mittelwert; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>*Länger als 28 Tage.</p> <p>**Verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgende(r) SZT.</p> <p>a: JULIET vs. CORAL-Studie: N=111 vs. N=266 (OS war für die JULIET-Studie in dieser Auswertung definiert als die Zeit von Rezidiv nach der letzten Therapie, von der letzten Dosis der vorherigen Therapie oder nach der letzten SZT (je nachdem was näher am Studieneinschluss lag) bis zum Tod).</p> <p>b: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie basierend auf der FAS, die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse entsprachen, und allen Patienten der SCHOLAR-Analyse (N=90 vs. N=603).</p> <p>c: Analyse basierend auf den Patienten der „Main-cohort-EAS“ aus der JULIET-Studie (Main cohort: Patienten, für die Tisagenlecleucel im Labor in Morris Plains, USA hergestellt wurde; N=93) vs. Patienten der CORAL-Studie (N=278).</p> <p>d: Analyse mit ausschließlich den Patienten der JULIET-Studie (basierend auf dem EAS, N=75), die den Einschlusskriterien der SCHOLAR-Analyse (N=523) entsprachen.</p>		

Fazit

Bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie handelt es sich um austherapierte Patienten, die schon mehrere Behandlungen erhalten haben und für die es keine Chance auf Heilung mehr gibt. Sie haben eine verbleibende Lebenserwartung von wenigen Monaten. Der Bedarf nach einer Therapie ist erheblich.

Gemäß AM-NutzenV liegt dann ein erheblicher Zusatznutzen vor, wenn 1) eine Heilung der Erkrankung oder 2) eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erreicht wird.

Durch die Gabe von Tisagenlecleucel erreicht mehr als ein Drittel der Patienten mit r/r DLBCL eine komplette Remission. Bei diesen Patienten ist die Erkrankung nicht mehr nachweisbar. Unter Vergleichstherapien kommen lediglich 7 bis 28 % Patienten zu einer kompletten Remission. Fast alle (92,2 %) der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten, die vollständig ansprechen, sind nach zwölf Monaten am Leben. Dies zeigt, dass durch Tisagenlecleucel das Potenzial für eine langfristige Tumorfreiheit und damit zur Heilung besteht. Betrachtet man die komplette Patientenpopulation unabhängig vom Ansprechstatus, kommt es zu einer Verdopplung der bisher erreichten Überlebenszeit (das mediane Überleben unter Vergleichstherapien liegt bei ca. sechs Monaten verglichen mit fast zwölf Monaten mit Tisagenlecleucel). Bei etwa 50 % der Patienten konnte außerdem eine Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Behandlung mit Tisagenlecleucel beobachtet werden. Unter Chemotherapie mit nachfolgender autoSZT hingegen verschlechtert sich die Lebensqualität.

Bis dato gab es für 97 % der Patienten mit r/r DLBCL keine kurative Therapieoption, da bei nur etwa 3 % der Patienten eine alloSZT erfolgen konnte (21). Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien, fiebrige Neutropenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokinfreisetzungssyndrom, die B-Zell-Aplasie bzw. die Hypogammaglobulinämie sowie neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen. Die auftretenden Nebenwirkungen sind mit diesen Maßnahmen im Allgemeinen beherrschbar.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet. Es handelt sich um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV, insbesondere um eine langanhaltende Remission mit Chance auf Heilung und eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r DLBCL als erheblich einzustufen.

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 4.2.2 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 4-63: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Erheblich

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.

Zu Tisagenlecleucel liegen nur einarmige Studien vor. Um einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit mit bisher verfügbaren Therapieoptionen zu ermöglichen, wurde mit historischen Kontrollen verglichen.

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 2005³¹, Molenberghs 2010³²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende 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 2006³³) 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 2006³⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

³¹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

³² 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.

³³ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³⁴ Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- 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 Liste der eingeschlossenen 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).

Studie **JULIET**:

- Studienbericht (5)
- Studienregistereinträge (45-48)

Studie Schuster et al.

- Publikation (6)
- Studienregistereinträge (50)

Vergleich mit historischen Kontrollen

- Novartis (24)
- Van den Neste 2016 (7)
- Van den Neste 2017 (8)
- Crump 2017 (9)

4.7 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. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2014.
2. Commission of the European Communities. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.
3. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. 2018.
4. Commission of the European Communities. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. 2018.
5. Novartis. CCTL019C2201 - A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Studienbericht. 2017.
6. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M, Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL, June CH. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2545-54.
7. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Milpied N, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Duhren U, Ma D, Briere J, Thieblemont C, Salles G, Moskowitz CH, Glass B, Gisselbrecht C. 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.
8. Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, Bouadballah R, Radford J, Bargetzi M, Ribrag V, Duhren U, Ma D, Briere J, Thieblemont C, Bachy E, Moskowitz CH, Glass B, Gisselbrecht C. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(2):216-21.
9. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, Link BK, Hay A, Cerhan JR, Zhu L, Boussetta S, Feng L, Maurer MJ, Navale L, Wiezorek J, Go WY, Gisselbrecht C. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130(16):1800-8.
10. IQWiG. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/N17-02_Allogene-Stammzelltransplantation-bei-aggressivem-B-NHL-und-T-NHL_Vorbericht_V1-0.pdf.
11. Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlasakar F, Evans AG, Burack WR, Liesveld JL, Becker MW, Milner LA, Constine LS, Dhakal S, Barr PM, Friedberg JW, Casulo C. Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients

With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2017;17(3):145-51.

12. Vose JM, Carter SL, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, Stadtmauer EA, Mineishi S, Ambinder RF, Fenske TS, Horowitz MM, Tomblyn M, editors. Randomized phase III trial of #SUP#131#/SUP#iodine-tositumomab (Bexxar)/carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan (BEAM) vs. rituximab/BEAM and autologous stem cell transplantation for relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): No difference in Progression-Free (PFS) or Overall Survival (OS). 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2011 2011; San Diego, CA United States. Blood.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
14. European Medicines Agency. Request for eligibility to PRIME scheme Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19/CTL019 - EMA/PRIME/16/027. 2016.
15. Novartis. Fachinformation Kymriah. 2018.
16. DGHO. Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2014.
17. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, Andre M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M, Committee EG. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v116-25.
18. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol. 2010;28(27):4184-90. Epub 2010/07/28.
19. Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:498-505.
20. Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients. J Clin Oncol. 2007;25(14):1916-23. Epub 2007/05/10.
21. van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, Buzyn A, Boogaerts MA, Luan JJ, Maury S, Milpied NJ, Jouet JP, Ossenkoppele GJ, Sureda A. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. J Clin Oncol. 2011;29(10):1342-8.
22. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, Or R, Malladi R, Corby A, Fornecker L, Caballero D, Pohlreich D, Nagler A, Thieblemont C, Finke J, Bachy E, Vincent L, Schroyens W, Schouten H, Dreger P. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplant. 2016;51(3):365-71.
23. Klyuchnikov E, Bacher U, Kroll T, Shea TC, Lazarus HM, Bredeson C, Fenske TS. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma: who, when and how? Bone Marrow Transplant. 2014;49(1):1-7.
24. Analysis Group. Study Report: Efficacy of Tisagenlecleucel versus Historical Controls for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Studienbericht. 2018.

25. Crump M, Kuruville J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, Rubinger M, Buckstein R, Imrie KR, Federico M, Di Renzo N, Howson-Jan K, Baetz T, Kaizer L, Voralia M, Olney HJ, Turner AR, Sussman J, Hay AE, Djurfeldt MS, Meyer RM, Chen BE, Shepherd LE. 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. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3490-6.
26. Mahadeo KM, Khazal SJ, Abdel-Azim H, Fitzgerald JC, Taraseviciute A, Bollard CM, Tewari P, Duncan C, Traube C, McCall D, Steiner ME, Cheifetz IM, Lehmann LE, Mejia R, Slopis JM, Bajwa R, Kebriaei P, Martin PL, Moffet J, McArthur J, Petropoulos D, O'Hanlon Curry J, Featherston S, Foglesong J, Shoberu B, Gulbis A, Mireles ME, Hafemeister L, Nguyen C, Kapoor N, Rezvani K, Neelapu SS, Shpall EJ, Pediatric Acute Lung I, Sepsis Investigators N. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018.
27. Analysis Group. Study Report: Systematic Literature Review of Current and Emerging Treatments among Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Studienbericht. 2017.
28. European Medicines Agency. Rituximab - Steps taken after granting the marketing authorisation. 2005.
29. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2002;346(4):235-42.
30. Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Milpied NJ, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Duhresen U, Hagberg H, Ma DD, Viardot A, Lowenthal R, Briere J, Salles G, Moskowitz CH, Glass B. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol.* 2012;30(36):4462-9. Epub 2012/10/24.
31. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. Abrufbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rapid Report: Aussagekräftige von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Abrufbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
33. Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, Reddy NM, Karmali R, Umyarova E, Bachanova V, Costa C, Glenn MJ, Chavez JC, Calzada O, Lansigan F, Nasheed H, Barta SK, Zhou Z, Jaglal M, Chhabra S, Hernandez-Ilizaliturri F, Xavier AC, Mehta A, Peker D, Forero-Torres A, Al-Mansour Z, Evens AM, Cohen JB, Flowers CR, Fenske TS, Hamadani M. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. *Am J Hematol.* 2017;92(2):161-70.
34. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, Coiffier B, Fisher RI, Hagenbeek A, Zucca E, Rosen ST, Stroobants S, Lister TA, Hoppe RT, Dreyling M, Tobinai K, Vose JM, Connors JM, Federico M, Diehl V, International Harmonization Project on L. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.

35. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, Lister TA, Alliance AL, Lymphoma G, Eastern Cooperative Oncology G, European Mantle Cell Lymphoma C, Italian Lymphoma F, European Organisation for R, Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology G, Grupo Espanol de Medula O, German High-Grade Lymphoma Study G, German Hodgkin's Study G, Japanese Lymphoma Study G, Lymphoma Study A, Group NCT, Nordic Lymphoma Study G, Southwest Oncology G, United Kingdom National Cancer Research I. 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.
36. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, Connors JM, Lister TA, Vose J, Grillo-Lopez A, Hagenbeek A, Cabanillas F, Klippensten D, Hiddemann W, Castellino R, Harris NL, Armitage JO, Carter W, Hoppe R, Canellos GP. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group. *J Clin Oncol.* 1999;17(4):1244.
37. Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, Seymour JF, Jaeger U, Haioun C, Tilly H, Ghesquieres H, Merli F, Ziepert M, Herbrecht R, Flament J, Fu T, Flowers C, Ou F-S, Sargent D, Coiffier B. Utility of Progression-Free Survival at 24 Months (PFS24) to Predict Subsequent Outcome for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Enrolled on Randomized Clinical Trials: Findings from a Surrogate Endpoint in Aggressive Lymphoma (SEAL) Analysis of Individual Patient Data from 5853 Patients. *Blood.* 2016;128(22):3027-.
38. Colosia A, Njue A, Trask PC, Olivares R, Khan S, Abbe A, Police R, Wang J, Ruiz-Soto R, Kaye JA, Awan F. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(5):343-55 e6.
39. Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin's Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma.* 2013;2013:9.
40. Cella DF, Tulskey DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, Silberman M, Yellen SB, Winicour P, Brannon J, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol.* 1993;11(3):570-9.
41. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes.* 2003;1:79.
42. Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. *Blood.* 2008;112(11):2376.
43. Ware JE, Jr., Gandek B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51(11):903-12.
44. Frendl DM, Ware JE, Jr. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. *Med Care.* 2014;52(5):439-45.
45. Novartis. NCT02445248 - Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients (JULIET). Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2018 [Zuletzt aktualisiert 06.06.2018; abgerufen am 16.07.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248>.
46. Novartis. NCT02445248 - Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients (JULIET). Registereintrag: ICTRP. 2018 [Zuletzt aktualisiert 18.06.2018; abgerufen

- am 21.07.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248>.
47. Novartis. 2014-003060-20 - A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Registereintrag: EU-CTR. 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.01.2016; abgerufen am 19.07.2018]; Abrufbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003060-20/DE>.
48. Novartis. 2014-003060-20 - A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Registereintrag: Pharmnet.bund. 2016 [Zuletzt aktualisiert 21.01.2016; abgerufen am 13.07.2018]; Abrufbar unter: www.pharmnet-bund.de.
49. Lymphoma Study Association. NCT00137995 - R-ICE Versus R-DHAP in Patients Aged 18-65 With Relapse Diffuse Large B-cell Lymphoma. Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2017 [Zuletzt aktualisiert 13.03.2017; abgerufen am 18.07.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00137995>.
50. University of Pennsylvania. NCT02030834 - Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas). Registereintrag: clinicaltrials.gov. 2018 [Zuletzt aktualisiert 21. März 2018; abgerufen am 22.06.2018]; Abrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02030834>.
51. Lymphoma Study Association. NCT00137995 - R-ICE Versus R-DHAP in Patients Aged 18-65 With Relapse Diffuse Large B-cell Lymphoma. Registereintrag: ICTRP. 2017 [Zuletzt aktualisiert 16.12.2017; abgerufen am 22.06.2018]; Abrufbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00137995>.
52. Nagle SJ, Woo K, Mick R, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer EA, Svoboda J. Outcomes of Patients with Refractory/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma Who Progress After Autologous Stem Cell Transplantation in the Rituximab Era. *Blood*. 2012;120(21):2689.
53. Borchmann P, Tam CS, Jäger U, McGuirk JP, Holte H, Waller EK, Jaglowski S, Bishop MR, Andreadis C, Foley SR, Westin J, Fleury I, Joy Ho P, Mielke S, Salles G, Maziarz R, ANak Ö, Pacaud LB, delCorral C, Awasthi R, Agoulnik S, Tai F, Schuster S, editors. An updated analysis of Juliet, a global pivotal phase 2 trial of tisagenlecleucel in adult patients with relapsed or refractory (r/r) diffuse large b-cell lymphoma (DLBCL). The 23rd Congress of EHA June 14-17 2018; 2018; Stockholm, Sweden.
54. Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol*. 2018;11(1):35.
55. Analysis Group. Sensitivity Analysis to Valid the Clinical Trial Filter Used in the OVID Search for R/R DLBCL. 2018.

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

³⁵ 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 ArzneimittelThema:

Randomisierte Studien zu Kymriah® (Tisagenlecleucel) bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

(keine generellen Einschränkungen)

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1946 to Present	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	83
2	1823078-37-0.rn.	0
3	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	1610
4	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	2224
5	("CD19 targeted chimeric antigen receptor" or "CD19 targeted CAR T" or "CD19 targeted CAR" or "CD19 specific chimeric antigen receptor" or "CD19 specific CAR T" or "CD19 specific CAR" or "CD19 directed chimeric antigen receptor" or "CD19 directed CAR T" or "CD19 directed CAR" or "anti CD19 chimeric antigen receptor" or "anti CD19 CAR T" or "anti CD19 CAR Ts" or "anti CD19 CAR" or "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19").mp.	262
6	or/1-5	2626
7	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	17836
8	DLBCL.mp.	5479
9	lymphom*.mp.	226139

10	or/7-9	226181
11	randomized controlled trial.pt.	463067
12	randomized.mp.	744534
13	placebo.mp.	196037
14	or/11-13	803176
15	and/6,10,14	5
16	remove duplicates from 15	5

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 June 29	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tisagenlecleucel T/	260
2	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	329
3	1823078-37-0.rn.	0
4	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	4463
5	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	5011
6	("CD19 targeted chimeric antigen receptor" or "CD19 targeted CAR T" or "CD19 targeted CAR" or "CD19 specific chimeric antigen receptor" or "CD19 specific CAR T" or "CD19 specific CAR" or "CD19 directed chimeric antigen receptor" or "CD19 directed CAR T" or "CD19 directed CAR" or "anti CD19 chimeric antigen receptor" or "anti CD19 CAR T" or "anti CD19 CAR Ts" or "anti CD19 CAR" or "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19").mp.	714
7	or/1-6	6310
8	exp diffuse large B cell lymphoma/	5702
9	DLBCL.mp.	13222
10	lymphom*.mp.	302012
11	or/8-10	302034
12	random:.tw.	1314354
13	placebo:.mp.	422098
14	double-blind:.tw.	190510

15	or/12-14	1562745
16	and/7,11,15	45
17	remove duplicates from 16	42

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	May 2018	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	18
2	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	129
3	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	162
4	("CD19 targeted chimeric antigen receptor" or "CD19 targeted CAR T" or "CD19 targeted CAR" or "CD19 specific chimeric antigen receptor" or "CD19 specific CAR T" or "CD19 specific CAR" or "CD19 directed chimeric antigen receptor" or "CD19 directed CAR T" or "CD19 directed CAR" or "anti CD19 chimeric antigen receptor" or "anti CD19 CAR T" or "anti CD19 CAR Ts" or "anti CD19 CAR" or "Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19").mp.	61
5	or/1-4	187
6	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	320
7	DLBCL.mp.	737
8	lymphom*.mp.	9066
9	or/6-8	9073
10	and/5,9	72
11	remove duplicates from 10	72

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 UntersuchungenThema:

Klinische Studien zur Therapie des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL).

Datenbanken:

MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials

Suchstrategien:

Datenbank	MEDLINE(R) Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1946 to Present	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/ or exp Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell/ or ("Lymphoma\$, Large B-Cell, Diffuse" OR "diffuse large B-cell lymphoma\$" OR "diffuse large B cell lymphoma\$" OR "DLBCL" OR "Lymphoma\$, Large-Cell, Anaplastic" OR "Lymphoma\$, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell" OR "Aggressive non Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "Aggressive NHL" OR "large B cell lymphoma\$" OR "diffuse lymphoma\$" OR "diffuse non Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "large B cell non-Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "Large Cell Lymphoma\$").ab,ti.	29089
2	(Recurrence or recurrent or recurring or refractory or relaps\$ or "R/R" or fail\$.tw.	1591059
3	1 AND 2	5227
4	exp clinical trials as topic/ or exp randomized controlled trials as topic/ or randomized controlled trial/ or randomization/ or crossover procedure/ or prospective study/ or random allocation/ or double blind method/ or single blind method/ or clinical trial/ or phase 1\$ clinical trial/ or phase 2\$ clinical trial/ or phase 3\$ clinical trial/ or phase 4\$ clinical trial/ or phase i\$ clinical trial/ or phase ii\$ clinical trial/ or phase iii\$ clinical trial/ or phase iv\$ clinical trial/ or single blind procedure/ or double blind procedure/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or placebos/ or placebo/ or Prospective study/	1567969

5	(clinical adj trial\$.tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or placebo\$.tw. or "randomly allocated".tw. or (allocated adj2 random\$.tw. or "random allocation".tw. or "randomly allocated".tw. or "allocated randomly".tw. or Randomi?ed controlled trial\$.tw. or Rct.tw. or (allocated adj2 random).tw.	646939
6	case study/ or abstract report/ or letter/ or "historical article"/ or case reports.pt. or "case report".tw.	3085808
7	(4 or 5) not 6	1772765
8	3 AND 7	1162
9	exp animal/	21602271
10	nonhuman/	0
11	(rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).tw.	3840395
12	OR/9-11	21900171
13	exp Human/ or "Human Experiment"/	17133712
14	12 NOT (12 AND 13)	4766459
15	8 NOT 14	1160
16	remove duplicates from 15	1158
17	limit 16 to german	4
18	limit 16 to english	1111
19	17 or 18	1115
20	limit 19 to yr="2002-Current"	872

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	1974 to 2018 June 29	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/ or exp Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell/ or ("Lymphoma\$, Large B-Cell, Diffuse" OR "diffuse large B-cell lymphoma\$" OR "diffuse large B cell lymphoma\$" OR "DLBCL" OR "Lymphoma\$, Large-Cell, Anaplastic" OR "Lymphoma\$, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell" OR "Aggressive non Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "Aggressive NHL" OR "large B cell lymphoma\$" OR "diffuse lymphoma\$" OR "diffuse non Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "large B cell non-Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "Large Cell Lymphoma\$").ab,ti.	33867

2	(Recurrence or recurrent or recurring or refractory or relaps\$ or "R/R" or fail\$.tw.	2255290
3	1 AND 2	10377
4	exp clinical trials as topic/ or exp randomized controlled trials as topic/ or randomized controlled trial/ or randomization/ or crossover procedure/ or prospective study/ or random allocation/ or double blind method/ or single blind method/ or clinical trial/ or phase 1\$ clinical trial/ or phase 2\$ clinical trial/ or phase 3\$ clinical trial/ or phase 4\$ clinical trial/ or phase i\$ clinical trial/ or phase ii\$ clinical trial/ or phase iii\$ clinical trial/ or phase iv\$ clinical trial/ or single blind procedure/ or double blind procedure/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or placebos/ or placebo/ or Prospective study/	2062518
5	(clinical adj trial\$.tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or placebo\$.tw. or "randomly allocated".tw. or (allocated adj2 random\$.tw. or "random allocation".tw. or "randomly allocated".tw. or "allocated randomly".tw. or Randomi?ed controlled trial\$.tw. or Rct.tw. or (allocated adj2 random).tw.	901484
6	case study/ or abstract report/ or letter/ or "historical article"/ or case reports.pt. or "case report".tw.	1479222
7	(4 or 5) not 6	2249042
8	3 AND 7	2965
9	exp animal/	24502692
10	nonhuman/	5493369
11	(rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).tw.	4544515
12	OR/9-11	26318593
13	exp Human/ or "Human Experiment"/	19773640
14	12 NOT (12 AND 13)	6545936
15	8 NOT 14	2916
16	remove duplicates from 15	2834
17	limit 16 to german	8
18	limit 16 to english	2781
19	17 or 18	2787
20	limit 19 to yr="2002-Current"	2637

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	02.07.2018	
Zeitsegment	May 2018	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/ or exp Lymphoma, Large-Cell, Anaplastic/ or exp Lymphoma, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell/ or ("Lymphoma\$, Large B-Cell, Diffuse" OR "diffuse large B-cell lymphoma\$" OR "diffuse large B cell lymphoma\$" OR "DLBCL" OR "Lymphoma\$, Large-Cell, Anaplastic" OR "Lymphoma\$, Primary Cutaneous Anaplastic Large Cell" OR "Aggressive non Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "Aggressive NHL" OR "large B cell lymphoma\$" OR "diffuse lymphoma\$" OR "diffuse non Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "large B cell non-Hodgkin\$ lymphoma\$" OR "Large Cell Lymphoma\$").ab,ti.	1652
2	(Recurrence or recurrent or recurring or refractory or relaps\$ or "R/R" or fail\$).tw.	132102
3	1 AND 2	721
4	exp clinical trials as topic/ or exp randomized controlled trials as topic/ or randomized controlled trial/ or randomization/ or crossover procedure/ or prospective study/ or random allocation/ or double blind method/ or single blind method/ or clinical trial/ or phase 1\$ clinical trial/ or phase 2\$ clinical trial/ or phase 3\$ clinical trial/ or phase 4\$ clinical trial/ or phase i\$ clinical trial/ or phase ii\$ clinical trial/ or phase iii\$ clinical trial/ or phase iv\$ clinical trial/ or single blind procedure/ or double blind procedure/ or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or randomized controlled trial.pt. or multicenter study.pt. or clinical trial.pt. or placebos/ or placebo/ or Prospective study/	537689
5	(clinical adj trial\$).tw. or ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or placebo\$.tw. or "randomly allocated".tw. or (allocated adj2 random\$).tw. or "random allocation".tw. or "randomly allocated".tw. or "allocated randomly".tw. or Randomi?ed controlled trial\$.tw. or Rct.tw. or (allocated adj2 random).tw.	461869
6	case study/ or abstract report/ or letter/ or "historical article"/ or case reports.pt. or "case report".tw.	2550
7	(4 or 5) not 6	755456
8	3 AND 7	269
9	exp animal/	536978
10	nonhuman/	6
11	(rat or rats or mouse or mice or murine or rodent or rodents or hamster or hamsters or pig or pigs or porcine or rabbit or rabbits or animal or animals or dogs or dog or cats or cow or bovine or sheep or ovine or monkey or monkeys).tw.	22597

12	OR/9-11	548348
13	exp Human/ or "Human Experiment"/	536978
14	12 NOT (12 AND 13)	11376
15	8 NOT 14	269
16	remove duplicates from 15	263
17	limit 16 to german	1
18	limit 16 to english	250
19	17 or 18	251
20	limit 19 to yr="2002-Current"	185

Die Suchschritte für die Selektion klinischer Studien wurden auf Sensitivität validiert (55).

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	42

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	35 Treffer, 22 Studien

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Suche nach: Tisagenlecleucel?: Im Feld: Active substance CART-019? Im Feld: Active substance CART019?: Im Feld: Active substance CART-19?: Im Feld: Active substance Cart19? Im Feld: Active substance CTL-019? Im Feld: Active substance CTL019? Im Feld: Active substance Kymriah? Im Feld: Active substance LG-740? Im Feld: Active substance LG740? Im Feld: Active substance
Treffer	3

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	6

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie*	Search Terms= Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory [DISEASE] OR Diffuse Large B Cell Lymphoma Recurrent [DISEASE] OR Diffuse Large B Cell Lymphoma Relapse [DISEASE]
Treffer	493

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Advanced Search: in the Title: diffuse large b cell lymphoma OR diffuse large b-cell lymphoma OR DLBCL in the Condition: refractory OR relapsed Recruitment Status: ALL
Treffer	88

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	<p>Suche 1: lymphom* Im Feld: Medical Condition und refra*t* Im Feld: Medical Condition oder</p> <p>Suche 2: lymphom* Im Feld: Medical Condition und relaps* Im Feld: Medical Condition oder</p> <p>Suche 3: dlbcl* Im Feld: Medical Condition nicht lymphom* Im Feld: Medical Condition und relaps* Im Feld: Medical Condition oder</p> <p>Suche 4: dlbcl* Im Feld: Medical Condition nicht lymphom* Im Feld: Medical Condition und refra*t* Im Feld: Medical Condition</p>
Treffer	123

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.07.2018
Suchstrategie	Search Terms= (DLBCL OR diffuse large B cell lymphoma) AND (Refractory OR Relapsed)
Treffer	129

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

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	Zhang T, Cao L, Xie J, Shi N, Luo Z, Yue D, et al. Efficiency of CD19 chimeric antigen receptor-modified T cells for treatment of B cell malignancies in phase I clinical trials: A meta-analysis. <i>Oncotarget</i> .6:33961-71, 2015	Anderer Studientyp

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

Thema:

Klinische Studien zur Therapie des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL).

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
-----	--------	-----------------

01	Habermann TM, Witzig TE, Lossos IS, Vose JM, Wiernik PH, Weiss L, Ervin-Haynes A, Pietronigro D, Zeldis JB, Czuczman M. Safety of lenalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphom. Journal of Clinical Oncology. 26(15_suppl):8603, 2008	Anderer Publikationstyp
02	Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, Or R, Malladi R, Corby A, Fornecker L, Caballero D, Pohlreich D, Nagler A, Thieblemont C, Finke J, Bachy E, Vincent L, Schroyens W, Schouten H, Dreger P. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. Bone Marrow Transplantation. 51(3):365-71, 2016	Anderes Studiendesign
03	Shin HJ, Yoon DH, Lee HS, Oh SY, Yang DH, Kang HJ, Chong SY, Park Y, Do Y, Lim SN, Jo JC, Lee WS, Chung JS, Consortium for Improving Survival of Lymphoma. Induction chemotherapy followed by up-front autologous stem cell transplantation may have a survival benefit in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients. Experimental Hematology. 44(1):3-13, 2016	Anderes Studiendesign
04	Zoellner AK, Fritsch S, Prevalsek D, Engel N, Hubmann M, Reibke R, Rieger CT, Hellmuth JC, Haas M, Mumm F, Herold T, Ledderose G, Hiddemann W, Dreyling M, Hausmann A, Tischer J. Sequential therapy combining clofarabine and T-cell-replete HLA-haploidentical haematopoietic SCT is feasible and shows efficacy in the treatment of refractory or relapsed aggressive lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 50(5):679-84, 2015	Anderes Studiendesign
05	Anonymous. Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses. Clinical Advances in Hematology & Oncology. 12(8 Suppl 16):18-9, 2014	Anderer Publikationstyp
06	Mei M, Wondergem MJ, Palmer JM, Shimoni A, Hasenkamp J, Tsai NC, Simpson J, Nademanee A, Raubitschek A, Forman SJ, Krishnan AY. Autologous transplantation for transformed non-Hodgkin lymphoma using an yttrium-90 ibritumomab tiuxetan conditioning regimen. Biology of Blood & Marrow Transplantation. 20(12):2072-5, 2014	Anderes Studiendesign
07	de Vos S, Forero-Torres A, Ansell SM, Kahl B, Cheson BD, Bartlett NL, Furman RR, Winter JN, Kaplan H, Timmerman J, Whiting NC, Drachman JG, Advani R. A phase II study of dacetuzumab (SGN-40) in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and correlative analyses of patient-specific factors. Journal of Hematology & Oncology. 7:44, 2014	Anderer Population
08	Witzens-Harig M, Memmer ML, Dreyling M, Hess G. A phase I/II trial to evaluate the safety, feasibility and activity of salvage therapy	Anderer Therapielinie

	consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus added to standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma - the STORM trial. BMC Cancer. 13:308, 2013	
09	Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, Matsumoto Y, Tobinai K, Japanese Bendamustine Lymphoma Study Group. Feasibility and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in combination with rituximab in relapsed or refractory aggressive B cell non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Science. 102(9):1687-92, 2011	Andere Therapielinie
10	Ria R, Musto P, Reale A, Guariglia R, Iodice G, Dammacco F, Vacca A. 90Y-ibritumomab tiuxetan as consolidation therapy after autologous stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma. Journal of Nuclear Medicine. 52(6):891-5, 2011	Andere Therapielinie
11	Hohloch K, Sahlmann CO, Lakhani VJ, Wulf G, Glass B, Hasenkamp J, Meller J, Riggert J, Trumper L, Griesinger F. Tandem high-dose therapy in relapsed and refractory B-cell lymphoma: results of a prospective phase II trial of myeloablative chemotherapy, followed by escalated radioimmunotherapy with (131)I-anti-CD20 antibody and stem cell rescue. Annals of Hematology. 90(11):1307-15, 2011	Andere Population
12	Avenia N, Sanguinetti A, Ciocchi R, Bistoni G, Trastulli S, D'Ajello F, Barberini F, Cavallaro G, Rulli A, Sidoni A, Noya G, De Toma G, Sciannameo F. Primary breast lymphomas: a multicentric experience. World Journal of Surgical Oncology. 8:53, 2010	Anderes Studiendesign
13	Aurer I, Mitrovic Z, Nemet D, Radman I, Sertic D, Serventi-Seiwerth R, Stern-Padovan R, Santek F, Nola M, Mrcic M, Labar B. Treatment of relapsed or refractory aggressive non-hodgkin lymphoma with two ifosfamide-based regimens, IMVP and ICE. Journal of Chemotherapy. 20(5):640-4, 2008	Anderes Studiendesign
14	Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, Sorrow M, Bouvier ME, Sahebi F, Agura E, Chauncey T, Maziarz RT, Maris M, Shizuru J, Bruno B, Bredeson C, Lange T, Yeager A, Sandmaier BM, Storb RF, Maloney DG. Non-myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre experience. British Journal of Haematology. 143(3):395-403, 2008	Anderes Studiendesign
15	Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, Moskowitz CS, Kewalramani T, Zelenetz AD, Yahalom J. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and toxicity.[Erratum appears in J Clin Oncol. 2008 Aug 20;26(24):4053 Note: Zelenet, Andrew D [corrected to Zelenetz, Andrew D]] Journal of Clinical Oncology. 26(11):1858-64, 2008	Anderes Studiendesign
16	Harting R, Venugopal P, Gregory SA, O'brien T, Bogdanova E. Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP	Andere Therapielinie

	chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Clinical Lymphoma & Myeloma</i> . 7(6):406-12, 2007	
17	Aydin S, Duhrsen U, Nuckel H. Rituximab plus ASHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre study of 20 patients. <i>Annals of Hematology</i> . 86(4):271-6, 2007	Anderes Studiendesign
18	Hess G, Flohr T, Kolbe K, Bonn S, Schuler M, Derigs HG, Huber C. Effect of rituximab on the long-term outcome after high-dose therapy for relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 85(11):769-79, 2006	Anderes Studiendesign
19	Sora F, Piccirillo N, Chiusolo P, Laurenti L, Marra R, Bartolozzi F, Leone G, Sica S. Mitoxantrone, carboplatin, cytosine arabinoside, and methylprednisolone followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation: a salvage regimen for patients with refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 106(4):859-66, 2006	Anderes Studiendesign
20	Pereira J, Bellesso M, Pracchia LF, Neto AE, Beitler B, de Almeida Macedo MC, Dias LC, Dorlhiac-Llacer PE, Dullely FL, Chamone D. Modified Magrath IVAC regimen as second-line therapy for relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma in developing countries: the experience of a single center in Brazil. <i>Leukemia Research</i> . 30(6):681-5, 2006	Anderes Studiendesign
21	Papageorgiou ES, Tsigiotis P, Dimopoulos M, Pavlidis N, Fountzilas G, Papageorgiou S, Economopoulos T, Hellenic Cooperative Oncology Group. Combination chemotherapy with gemcitabine and vinorelbine in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a phase-II trial by the Hellenic Cooperative Oncology Group. <i>European Journal of Haematology</i> . 75(2):124-9, 2005	Andere Population
22	Doorduijn J, Buijt I, Holt B, Steijaert M, Uyl-de Groot C, Sonneveld P. Self-reported quality of life in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy. <i>European Journal of Haematology</i> . 75(2):116-23, 2005	Andere Therapielinie
23	Ishikura S, Tobinai K, Ohtsu A, Nakamura S, Yoshino T, Oda I, Takagi T, Mera K, Kagami Y, Itoh K, Tamaki Y, Suzumiya J, Taniwaki M, Yamamoto S. Japanese multicenter phase II study of CHOP followed by radiotherapy in stage I-II, diffuse large B-cell lymphoma of the stomach. <i>Cancer Science</i> . 96(6):349-52, 2005	Andere Therapielinie
24	Vitolo U, Liberati AM, Cabras MG, Federico M, Angelucci E, Baldini L, Boccomini C, Brugiattelli M, Calvi R, Ciccone G, Genua A, Deliliers GL, Levis A, Parvis G, Pavone E, Salvi F, Sborgia M, Gallo E, Intergruppo Italiano Linfomi. High dose sequential chemotherapy with autologous transplantation versus dose-dense chemotherapy MegaCEOP as first line treatment in poor-prognosis	Andere Population

	diffuse large cell lymphoma: an Intergruppo Italiano Linfomi randomized trial. <i>Haematologica</i> . 90(6):793-801, 2005	
25	Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP, Staak O, Nogova L, Peters N, Mapara M, Dorken B, Ko Y, Metzner B, Kisro J, Diehl V, Engert A. High-dose sequential chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a multicenter phase II study. <i>Annals of Oncology</i> . 16(8):1359-65, 2005	Andere Therapielinie
26	Glass B, Nickelsen M, Dreger P, Claviez A, Hasenkamp J, Wulf G, Trumper L, Schmitz N. Reduced-intensity conditioning prior to allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: the need for T cells early after transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 34(5):391-7, 2004	Andere Population
27	Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Huerta-Guzman J, Cuadra I, Alvarado I, Castaneda C, Fernandez R, Gonzalez M. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. <i>Annals of Surgery</i> . 240(1):44-50, 2004	Andere Population
28	Cervetti G, Caracciolo F, Cecconi N, Azzara A, Petrini M. Efficacy and toxicity of liposomal daunorubicin included in PVABEC regimen for aggressive NHL of the elderly. <i>Leukemia & Lymphoma</i> . 44(3):465-9, 2003	Andere Therapielinie
29	Chau I, Harries M, Cunningham D, Hill M, Ross PJ, Archer CD, Norman AR, Wotherspoon A, Koh DM, Gill K, Uzzell M, Prior Y, Catovsky D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone chemotherapy (GEM-P) is an effective regimen in patients with poor prognostic primary progressive or multiply relapsed Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 120(6):970-7, 2003	Andere Population
30	Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trumper L, Schmalenberg H, Karakas T, Metzner B, Hossfeld DK, Bischoff HG, Franke A, Reiser M, Muller P, Mantovani L, Grundeis M, Rothmann F, von Seydewitz CU, Mesters RM, Steinhauer EU, Krahl D, Schumacher K, Kneba M, Baudis M, Schmitz N, Pfab R, Koppler H, Parwaresch R, Pfreundschuh M, Havemann K. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for aggressive lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 20(22):4413-9, 2002	Andere Therapielinie
31	Tsimberidou AM, O'Brien SM, Cortes JE, Faderl S, Andreeff M, Kantarjian HM, Keating MJ, Giles FJ. Phase II study of fludarabine, cytarabine (Ara-C), cyclophosphamide, cisplatin and GM-CSF (FACPGM) in patients with Richter's syndrome or refractory lymphoproliferative disorders. <i>Leukemia & Lymphoma</i> . 43(4):767-72, 2002	Andere Population
32	Vose JM, Sharp G, Chan WC, Nichols C, Loh K, Inwards D, Rifkin R, Bierman PJ, Lynch JC, Weisenburger DD, Kessinger A, Armitage	Andere Therapielinie

	JO. Autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 20(9):2344-52, 2002	
33	Karlin L, Coiffier B. Ofatumumab in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. [Review] <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> . 15(7):1085-91, 2015	Andere Population
34	Olivier G, Clavert A, Lacotte-Thierry L, Gardembas M, Escoffre-Barbe M, Brion A, Cumin I, Legouffe E, Solal-Celigny P, Chabin M, Ingrand P, Colombat P, Delwail V. A phase 1 dose escalation study of idarubicin combined with methotrexate, vindesine, and prednisolone for untreated elderly patients with primary central nervous system lymphoma. The GOELAMS LCP 99 trial. <i>American Journal of Hematology</i> . 89(11):1024-9, 2014	Andere Population
35	Maza S, Kiewe P, Munz DL, Korfel A, Hamm B, Jahnke K, Thiel E. First report on a prospective trial with yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan (Zevalin) in primary CNS lymphoma. <i>Neuro-Oncology</i> . 11(4):423-9, 2009	Andere Population
36	Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, Casasnovas O, Dupriez B, Souleau B, Taksin AL, Gisselbrecht C, Jaccard A, Omuro A, Sanson M, Janvier M, Kolb B, Zini JM, Leblond V, Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 26(15):2512-8, 2008	Andere Population
37	Hu X, Zeng M, Yang SE, Liang X, Ding SS, Guo L, Li S, Wen SJ. Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Medicine</i> . 96(45):e8494, 2017	Andere Therapielinie
38	Kwak YK, Choi BO, Kim SH, Lee JH, Kang DG, Lee JH. Treatment outcome of diffuse large B-cell lymphoma involving the head and neck: Two-institutional study for the significance of radiotherapy after R-CHOP chemotherapy. <i>Medicine</i> . 96(25):e7268, 2017	Andere Population
39	Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczowski K, Kim W, Hong X, Goerloev JS, Davies A, Barrigon MDC, Ogura M, Leppa S, Fennessy M, Liao Q, Van Der Holt B, Lisby S, Hagenbeek A. Ofatumumab versus rituximab salvage chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(5):544-51, 2017	Andere Therapielinie
40	Ferreri AJM., Sassone M, Zaja F, Re A, Spina M, Rocco AD, Fabbri A, Stelitano C, Frezzato M, Rusconi C, Zambello R, Couto S, Ren Y, Arcari A, Bertoldero G, Nonis A, Scarfo L, Calimeri T, Cecchetti C, Chiozzotto M, Govi S, Ponzoni M. Lenalidomide maintenance in	Andere Therapielinie

	patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial. <i>The Lancet Haematology</i> . 4(3):e137-e46, 2017	
41	Keating GM. Pixantrone: A Review in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>Drugs</i> . 76(16):1579-86, 2016	Anderes Studiendesign
42	Jo JC, Baek JH, Joo YD, Bae SH, Lee JL, Lee JH, Kim DY, Lee WS, Ryoo HM, Choi Y, Kim H, Lee KH. Biweekly dose-dense gemcitabine-oxaliplatin and dexamethasone for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: A multicenter, single-arm, phase II trial. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> . 12(2):159-66, 2016	Andere Population
43	Lee MY, Kim HS, Lee JY, Lim SH, Kang ES, Ko YH, Kim SJ, Kim WS. Efficacy and feasibility of autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma with secondary central nervous system involvement. <i>International Journal of Hematology</i> . 102(6):678-88, 2015	Anderes Studiendesign
44	Cai Q, Chen Y, Zou D, Zhang L, Badillo M, Zhou S, Lopez E, Jiang W, Huang H, Lin T, Romaguera J, Wang M. Clinical outcomes of a novel combination of lenalidomide and rituximab followed by stem cell transplantation for relapsed/refractory aggressive B-cell non-hodgkin lymphoma. <i>Oncotarget</i> . 5(17): 7368-80, 2014	Anderes Studiendesign
45	Wagner-Johnston ND, Goy A, Rodriguez MA, Ehmann WC, Hamlin PA, Radford J, Thieblemont C, Suh C, Sweetenham J, Huang Y, Sullivan ST, Vandendries ER, Gisselbrecht C. A phase 2 study of inotuzumab ozogamicin and rituximab, followed by autologous stem cell transplant in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(10):2863-9, 2015	Andere Therapielinie
46	Martin A, Redondo AM, Dlouhy I, Salar A, Gonzalez-Barca E, Canales M, Montes-Moreno S, Ocio EM, Lopez-Guillermo A, Caballero D. Lenalidomide in combination with R-ESHAP in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase 1b study from GELTAMO group. <i>British Journal of Haematology</i> . 173(2):245-52, 2016	Andere Therapielinie
47	Fayad L, Ansell SM, Advani R, Coiffier B, Stuart R, Bartlett NL, Forero-Torres A, Kuliczowski K, Belada D, Ng E, Drachman JG. Dacetuzumab plus rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(9):2569-78, 2015	Andere Therapielinie
48	Witzens-Harig M, Benner A, McClanahan F, Klemmer J, Brandt J, Brants E, Rieger M, Meissner J, Hensel M, Neben K, Dreger P,	Andere Therapielinie

	Lengfelder E, Schmidt-Wolf I, Kramer A, Ho AD. Rituximab maintenance improves survival in male patients with diffuse large B-cell lymphoma. Results of the HD2002 prospective multicentre randomized phase III trial. <i>British Journal of Haematology</i> . 171(5):710-9, 2015	
49	Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, Persky D, Friedberg JW, Smith SM. Continued Risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Final and long-term analysis of southwest oncology group study S8736. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 34(25):2997-3004, 2016	Andere Population
50	Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Jones RB, Wei W, Myers A, Hosing C, Ahmed S, Popat U, Shpall EJ, Qazilbash M, Gulbis A, Anderlini P, Shah N, Bashir Q, Alousi A, Oki Y, Fanale M, Dabaja B, Pinnix C, Champlin R, Andersson BS. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma. <i>Cancer</i> . 122(17):2680-8, 2016	Andere Therapielinie
51	Goebeler ME, Knop S, Viardot A, Kufer P, Topp MS, Einsele H, Noppeney R, Hess G, Kallert S, Mackensen A, Rupertus K, Kanz L, Libicher M, Nagorsen D, Zugmaier G, Klinger M, Wolf A, Dorsch B, Quednau BD, Schmidt M, Scheele J, Baeuerle PA, Leo E, Bargou RC. Bispecific T-cell engager (BiTE) antibody construct Blinatumomab for the treatment of Patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma: Final results from a phase I study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 34(10):1104-11, 2016	Andere Population
52	Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Jones RB, Wei W, Myers A, Hosing C, Ahmed S, Popat U, Shpall EJ, Qazilbash M, Gulbis A, Anderlini P, Shah N, Bashir Q, Alousi A, Oki Y, Fanale M, Dabaja B, Pinnix C, Champlin R, Andersson BS. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma. <i>Cancer</i> . 122(17):2680-8, 2016	Andere Population
53	Hohloch K, Sahlmann CO, Lakhani VJ, Wulf G, Glass B, Hasenkamp J, Meller J, Riggert J, Trumper L, Griesinger F. Tandem high-dose therapy in relapsed and refractory B-cell lymphoma: results of a prospective phase II trial of myeloablative chemotherapy, followed by escalated radioimmunotherapy with 131I-anti-CD20 antibody and stem cell rescue. <i>Annals of Hematology</i> . 90(11):1307-15, 2011	Andere Therapielinie
54	Sarid N, Joffe E, Gibstein L, Avivi I, Polliack A, Perry C, Herishanu Y. Reduced-dose ICE chemotherapy +/- rituximab is a safe and effective salvage therapy for fit elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 57(7):1633-9, 2016	Andere Therapielinie
55	Hohloch K, Zeynalova S, Chapuy B, Pfreundschuh M, Loeffler M, Ziepert M, Feller AC, Trumper L, Hasenclever D, Wulf G, Schmitz N. Modified BEAM with triple autologous stem cell transplantation	Andere Therapielinie

	for patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 95(7):1121-8, 2016	
56	Li X, Fang X, Li S, Zhang W, Yang N, Cui Y, Huang H, Cai R, Lin X, Fu X, Hong H, Lin T. A pharmacokinetic and safety study of a fixed oral dose of enzastaurin HCl in native Chinese patients with refractory solid tumors and lymphoma. <i>Oncotarget</i> . 7(14): 18585-93, 2016	Andere Population
57	Coiffier B, Thieblemont C, de Guibert S, Dupuis J, Ribrag V, Bouabdallah R, Morschhauser F, Navarro R, Le Gouill S, Haioun C, Houot R, Casasnovas O, Holte H, Lamy T, Broussais F, Payrard S, Hatteville L, Tilly H. A phase II, single-arm, multicentre study of coltuximab ravtansine (SAR3419) and rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 173(5):722-30, 2016	Andere Population
58	Younes A, Berdeja JG, Patel MR, Flinn I, Gerecitano JF, Neelapu SS, Kelly KR, Copeland AR, Akins A, Clancy MS, Gong L, Wang J, Ma A, Viner JL, Oki Y. Safety, tolerability, and preliminary activity of CUDC-907, a first-in-class, oral, dual inhibitor of HDAC and PI3K, in patients with relapsed or refractory lymphoma or multiple myeloma: An open-label, dose-escalation, phase 1 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 17(5):622-31, 2016	Andere Population
59	Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, Fisch MJ, Hagemester FB, Fanale M, Romaguera J, Pro B, Fowler N, Younes A, Astrow AB, Huang X, Kwak LW, Samaniego F, McLaughlin P, Neelapu SS, Wang M, Fayad LE, Durand JB, Alma Rodriguez M. Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: An open label, single arm, phase II trial. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 15 (3):152-8, 2015	Andere Therapielinie
60	Koenigsman M, Casper J, Kahl C, Basara N, Sayer HG, Behre G, Theurich S, Christopheit M, Mohren M, Reichle A, Metzner B, Ganser A, Stadler M, Uharek L, Balleisen L, Hinke A, Hinke R, Niederwieser D. Risk-adapted, treosulfan-based therapy with auto- and allo-SCT for relapsed/refractory aggressive NHL: A prospective phase-II trial. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 49(3):410-5, 2014	Andere Population
61	Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, Flynn J, Jones JA, Porcu P, Wei L, Jenkins C, Lozanski G, Byrd JC, Blum KA. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 125(2):242-8, 2015	Andere Population
62	Straus DJ, Hamlin PA, Matasar MJ, Lia Palomba M, Drullinsky PR, Zelenetz AD, Gerecitano JF, Noy A, Hamilton AM, Elstrom R, Wegner B, Wortman K, Cella D. Phase I/II trial of vorinostat with rituximab, cyclophosphamide, etoposide and prednisone as palliative treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large	Andere Therapielinie

	B-cell lymphoma not eligible for autologous stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> . 168(5):663-70, 2015	
63	Cheson BD, Crawford J. A phase I study of bendamustine, lenalidomide and rituximab in relapsed and refractory lymphomas. <i>British Journal of Haematology</i> . 169(4):528-33, 2015	Andere Population
64	Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, Lih CJ, Williams PM, Shaffer AL, Gerecitano J, De Vos S, Goy A, Kenkre VP, Barr PM, Blum KA, Shustov A, Advani R, Fowler NH, Vose JM, Elstrom RL, Habermann TM, Barrientos JC, McGreivy J, Fardis M, Chang BY, Clow F, Munneke B, Moussa D, Beaupre DM, Staudt LM. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. <i>Nature Medicine</i> . 21(8):922-6, 2015	Anderes Studiendesign
65	Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Ahmed S, Jones RB, Hosing C, Popat U, Shpall EJ, Qazilbash M, Gulbis A, Anderlini P, Alousi A, Shah N, Bashir Q, Liu Y, Oki Y, Hagemester F, Fanale M, Dabaja B, Pinnix C, Champlin R, Andersson BS. Vorinostat Combined with High-Dose Gemcitabine, Busulfan, and Melphalan with Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphomas. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 21(11):1914-20, 2015	Andere Population
66	Kirschey S, Flohr T, Wolf HH, Frickhofen N, Gramatzki M, Link H, Basara N, Peter N, Meyer RG, Schmitz N, Weidmann E, Banat A, Schulz A, Kolbe K, Derigs G, Theobald M, Hess G. Rituximab combined with DEXA-BEAM followed by high dose therapy as salvage therapy in patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma: Mature results of a phase II multicentre study. <i>British Journal of Haematology</i> . 168(6):824-34, 2015	Andere Population
67	Anonymous. Rituximab, bendamustine and cytarabine (RBAC500) as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: A phase 2 study from the fondazione italiana linfomi. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 13(8 Supplement 9):19-20, 2015	Andere Population
68	Anonymous. Analysis of primary-refractory hodgkin lymphoma Pts in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 13(8 Supplement 9):14-15, 2015	Andere Population
69	Yoo KH, Lee JY, Lim SH, Ko YH, Kim SJ, Kim WS. Pilot trial of systemic methotrexate plus R-CHOP regimen with intrathecal methotrexate for simultaneous central nervous system and systemic diffuse large B cell lymphoma. <i>Acta Haematologica</i> . 133(2):179-82, 2015	Andere Population
70	Kuruville J, MacDonald DA, Kouroukis CT, Cheung M, Olney HJ, Turner AR, Anglin P, Seftel M, Ismail WS, Luminari S, Couban S, Baetz T, Meyer RM, Hay AE, Shepherd L, Djurfeldt MS, Alamoudi	Andere Therapielinie

	S, Chen BE, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation for transformed indolent lymphoma: A subset analysis of NCIC CTG LY12. <i>Blood</i> . 126(6):733-8, 2015	
71	Fruchart C, Tilly H, Morschhauser F, Ghesquieres H, Bouteloup M, Ferme C, Van Den Neste E, Bordessoule D, Bouabdallah R, Delmer A, Casasnovas RO, Ysebaert L, Ciappuccini R, Briere J, Gisselbrecht C. Upfront consolidation combining yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose therapy with stem cell transplantation in poor-risk patients with diffuse large B cell lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 20(12):1905-11, 2014	Andere Population
72	De Vos S, Forero-Torres A, Ansell SM, Kahl B, Cheson BD, Bartlett NL, Furman RR, Winter JN, Kaplan H, Timmerman J, Whiting NC, Drachman JG, Advani R. A phase II study of dacetuzumab (SGN-40) in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and correlative analyses of patient-specific factors. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> . 7:44, 2014	Andere Population
73	Feldman T, Mato AR, Chow KF, Protomastro EA, Yannotti KML, Bhattacharyya P, Yang X, Donato ML, Rowley SD, Carini C, Valentinetti M, Smith J, Gadaleta G, Bejot C, Stives S, Timberg M, Kdiry S, Pecora AL, Beaven AW, Goy A. Addition of lenalidomide to rituximab, ifosfamide, carboplatin, etoposide (RICER) in first-relapse/primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 166(1):77-83, 2014	Andere Therapielinie
74	Anonymous. Corrigendum to A multicentre, phase II trial of ofatumumab monotherapy in relapsed/progressive diffuse large B-cell lymphoma. [<i>British Journal of Haematology</i> , 163, 334-342]. <i>British Journal of Haematology</i> . 165(3):422, 2014	Dublette
75	Vacirca JL, Acs PI, Tabbara IA, Rosen PJ, Lee P, Lynam E. Bendamustine combined with rituximab for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 93(3):403-9, 2014	Andere Therapielinie
76	Anonymous. Romidepsin is effective and well-tolerated in patients >60 years old with relapsed or refractory peripheral T-cell lymphoma (PTCL): Analysis from phase 2 trials. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 12(2 Supplement 5):17-18, 2014	Andere Population
77	Anonymous. A phase 2 study of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory CD30-positive non-hodgkin lymphomas: Interim results in patients with DLBCL and other B-cell lymphomas. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 12(2 Supplement 6):3-4, 2014	Andere Population
78	Abramson JS, Takvorian RW, Fisher DC, Feng Y, Jacobsen ED, Brown JR, Barnes JA, Neuberger DS, Hochberg EP. Oral clofarabine for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas: Results of a phase 1 study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 54(9):1915-20, 2013	Andere Therapielinie

79	Gyan E, Damotte D, Courby S, Senecal D, Quittet P, Schmidt-Tanguy A, Banos A, Le Gouill S, Lamy T, Fontan J, Maisonneuve H, Alexis M, Dreyfus F, Tournilhac O, Laribi K, Solal-Celigny P, Arakelyan N, Cartron G, Gressin R. High response rate and acceptable toxicity of a combination of rituximab, vinorelbine, ifosfamide, mitoxantrone and prednisone for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma in first relapse: Results of the R-NIMP GOELAMS study. <i>British Journal of Haematology</i> . 162(2):240-9, 2013	Andere Therapielinie
80	Ribrag V, Caballero D, Ferme C, Zucca E, Arranz R, Briones J, Gisselbrecht C, Salles G, Gianni AM, Gomez H, Kahatt C, Corrado C, Szyldergemajn S, Extremera S, de Miguel B, Cullell-Young M, Cavalli F. Multicenter phase II study of plitidepsin in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. <i>Haematologica</i> . 98(3):357-63, 2013	Andere Population
81	Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, Fennessy M, Shea TC, Spitzer G, Lossos IS, Kharfan-Dabaja MA, Joyce R, Fayad L, Henkel K, Liao Q, Edvardsen K, Jewell RC, Fecteau D, Singh RP, Lisby S, Moskowitz CH. Ofatumumab in combination with ICE or DHAP chemotherapy in relapsed or refractory intermediate grade B-cell lymphoma. <i>Blood</i> . 122(4):499-506, 2013	Andere Therapielinie
82	Lowry L, Smith P, Cunningham D, Linch DC. Factors affecting survival in patients aged 60 and over with diffuse large B cell lymphoma failing first-line therapy. <i>Journal of Geriatric Oncology</i> . 4(2):134-40, 2013	Andere Population
83	Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas RO, Delarue R, Sonet A, Beaussart P, Petrella T, Castaigne S, Bologna S, Salles G, Rahmouni A, Gaulard P, Haioun C. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II lymphoma study Association trial. <i>Haematologica</i> . 98(11):1726-31, 2013	Andere Therapielinie
84	Churpek JE, Pro B, Van Besien K, Kline J, Conner K, Wade JL, Hagemeister F, Karrison T, Smith SM. A phase 2 study of epothilone B analog BMS-247550 (NSC 710428) in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphomas. <i>Cancer</i> . 119(9):1683-9, 2013	Andere Population
85	Witzens-Harig M, Memmer ML, Dreyling M, Hess G. A phase I/II trial to evaluate the safety, feasibility and activity of salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus added to standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma - the STORM trial. <i>BMC Cancer</i> . 13:308, 2013	Keine relevanten Endpunkte
86	Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, Zinzani PL, Reeder CB, Tuscano JM, Lossos IS, Li J, Pietronigro D, Witzig TE. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory	Anderes Studiendesign

	aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> . 162(5):639-47, 2013	
87	Greenwald DR, Li H, Luger SM, Go RS, King D, Patel T, Gascoyne RD, Kolesar J, Kahl BS, Horning S. A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) in recurrent diffuse large B cell lymphoma: An eastern cooperative oncology group study (E1404). <i>Journal of Hematology and Oncology</i> . 6(1):46, 2013	Andere Therapielinie
88	Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, Uike N, Eom HS, Chae YS, Terauchi T, Tateishi U, Tatsumi M, Kim WS, Tobinai K, Suh C, Ogura M. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology</i> . 31(17):2103-9, 2013	Andere Therapielinie
89	Yang DH, Kim WS, Kim SJ, Kim JS, Kwak JY, Chung JS, Oh SY, Suh C, Lee JJ. Pilot trial of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan consolidation following rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone chemotherapy in patients with limited-stage, bulky diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 53(5):807-11, 2012	Andere Population
90	Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Milpied NJ, Radford J, Ketterer N, Shpilberg O, Duhrsen U, Hagberg H, Ma DD, Viardot A, Lowenthal R, Briere J, Salles G, Moskowitz CH, Glass B. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 30(36):4462-9, 2012	Andere Therapielinie
91	Kameoka Y, Takahashi N, Ishizawa K, Kato Y, Ito J, Sasaki O, Murai K, Noji H, Hirokawa M, Tajima K, Shichishima T, Ishida Y, Harigae H, Sawada K. Safety and feasibility of high-dose ranimustine (MCNU), carboplatin, etoposide, and cyclophosphamide (MCVC) therapy followed by autologous stem cell transplantation for malignant lymphoma. <i>International Journal of Hematology</i> . 96(5):624-30, 2012	Andere Population
92	Erba PA, Sollini M, Orciuolo E, Traino C, Petrini M, Paganelli G, Bombardieri E, Grana C, Giovannoni L, Neri D, Menssen HD, Mariani G. Radioimmunotherapy with radretumab in patients with relapsed hematologic malignancies. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> . 53(6):922-7, 2012	Andere Population
93	Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Frairia C, Arcamone M, Esposito G, De Chiara A, Morelli E, Capobianco G, Becchimanzi C, Volzone F, Saggese M, Marcacci G, De Filippi R, Vitolo U, Pinto A. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly	Andere Population

	aggressive B-cell lymphoma. British Journal of Haematology. 156(2):234-44, 2012	
94	Elstrom RL, Andemariam B, Martin P, Ruan J, Shore TB, Coleman M, Leonard JP, Furman RR. Bortezomib in combination with rituximab, dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide chemoimmunotherapy in patients with relapsed and primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 53(8):1469-73, 2012	Andere Therapielinie
95	Cheson BD, Bartlett NL, Vose JM, Lopez-Hernandez A, Seiz AL, Keating AT, Shamsili S, Papadopoulos KP. Erratum: A phase II study of the survivin suppressant YM155 in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer. 118(17):4365, 2012	Dublette
96	Miwa A, Sekiguchi N, Tanimura A, Homma C, Shikai T, Takezako Y, Yamagata N, Takezako N. Ranimustine, ifosfamide, procarbazine, dexamethasone, and etoposide therapy for central nervous system recurrence of diffuse large B-cell lymphoma in patients with poor performance status: A pilot study. Leukemia and Lymphoma. 52(10):1898-903, 2011	Andere Therapielinie
97	Eide MB, Lauritzsen GF, Kvalheim G, Kolstad A, Fagerli UM, Maisenholder M, Ostenstad B, Fluge O, Delabie J, Aarset H, Liestol K, Holte H. High dose chemotherapy with autologous stem cell support for patients with histologically transformed B-cell non-Hodgkin lymphomas. A Norwegian multi centre phase II study. British Journal of Haematology. 152(5):600-10, 2011	Andere Therapielinie
98	Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, Stefoni V, Quirini F, Derenzini E, Broccoli A, Argnani L, Pileri S, Baccarani M. Combination of lenalidomide and rituximab in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase 2 trial. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 11(6):462-6, 2011	Andere Therapielinie
99	Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, Pileri SA, Malik F, MacOn WR, Goy A, Witzig TE, Czuczman MS. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. Cancer. 117(22):5058-66, 2011	Anderes Studiendesign
100	Han EJ, Lee SE, Kim SH, Sohn HS, Jung SE, Park G, Choi BO, Lee SN, Yang SW, Han K, Cho SG. Clinical outcomes of post-remission therapy using (90)yttrium ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. Annals of Hematology. 90(9):1075-82, 2011	Andere Population
101	Borchmann P, Herbrecht R, Wilhelm M, Morschhauser F, Hess G, Cernohous P, Veals SA, Singer JW, Engert A. Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 52(4):620-8, 2011	Andere Therapielinie

102	Aviles A, Neri N, Huerta-Guzman J, de Jesus Nambo M. ESHAP versus rituximab-ESHAP in frail patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia</i> . 10(2):125-8, 2010	Andere Therapielinie
103	Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, Lefort S, Marit G, Macro M, Sebban C, Belhadj K, Bordessoule D, Ferme C, Tilly H. 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. <i>Blood</i> . 116(12):2040-5, 2010	Andere Population
104	Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Briere J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(27):4184-90, 2010	Andere Therapielinie
105	Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, Shiramizu B, Wiley J, Woods D, Barnich M, Gross TG. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 52(2):177-81, 2009	Andere Population
106	Morschhauser F, Leonard JP, Fayad L, Coiffier B, Petillon MO, Coleman M, Schuster SJ, Dyer MJS, Horne H, Teoh N, Wegener WA, Goldenberg DM. Humanized anti-CD20 antibody, veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: Phase I/II results. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 27(20):3346-53, 2009	Andere Therapielinie
107	Kashif M, Shaikh MU, Qureshi MA, Adil SN, Khurshid M. Response of CHOP in diffuse large B cell lymphoma-A single center experience from Pakistan. <i>Asia-Pacific Journal of Oncology and Hematology</i> . 2(2), 2010	Anderes Studiendesign
108	Zhang W, Jiao L, Dao-Bin Z, Shen T. Rituximab purging and maintenance therapy combined with autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Oncology Letters</i> . 1(4):733-8, 2010	Andere Population
109	Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notter M, Dyer MJS, Chiappella A, Briones J, Petrini M, Barbato A, Kayitalire L, Federico M. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results from the phase II EUR018 trial. <i>Annals of Oncology</i> . 21(7):1492-9, 2010	Andere Population
110	Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, Ishizawa K, Itoh K, Ando K, Taniwaki M, Shimada N, Kobayashi K. Phase i study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor	Andere Population

	everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. International Journal of Hematology. 92(4):563-70, 2010	
111	Aribi M, Mesli N, Remla N, Sari BE, Taleb A, Touhami H, Bekadja MA, Zouaoui-Benhadji Z, Bouzid K, Meguenni K. Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: A prospective randomized trial in Algeria. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 6(1):41-6, 2010	Andere Therapielinie
112	Bary NAE, Hashem T, Metwally H, Ghany AA, Mageed HAE. A phase II study of high-dose celecoxib and metronomic 'low-dose' cyclophosphamide and methotrexate in patients with relapsed and refractory lymphoma. Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy. 3(1):13-7, 2010	Dublette
113	Linch DC, Yung L, Smith P, MacLennan K, Jack A, Hancock B, Cunningham D, Hoskin P, Qian W, Holte H, Boesen AM, Grigg A, Browett P, Trneny M. Final analysis of the UKLG LY02 trial comparing 6-8 cycles of CHOP with 3 cycles of CHOP followed by a BEAM autograft in patients <65 years with poor prognosis histologically aggressive NHL: Research paper. British Journal of Haematology. 149(2):237-43, 2010	Andere Population
114	Martinelli G, Gigli F, Calabrese L, Ferrucci PF, Zucca E, Crosta C, Pruneri G, Preda L, Piperno G, Gospodarowicz M, Cavalli F, Gomez HM. Early stage gastric diffuse large B-cell lymphomas: Results of a randomised trial comparing chemotherapy alone versus chemotherapy + involved field radiotherapy. Leukemia and Lymphoma. 50(6):925-31, 2009	Andere Population
115	Shea TC, Beaven AW, Moore D, Serody J, Gabriel D, Chao N, Gockerman J, Garcia RA, Rizzieri D. Sequential high-dose ifosfamide, carboplatin and etoposide with rituximab for relapsed Hodgkin and large B-cell non-Hodgkin lymphoma: Increased toxicity without improvement in progression-free survival. Leukemia and Lymphoma. 50(5):741-8, 2009	Andere Population
116	Stopeck AT, Unger JM, Rimsza LM, Bellamy WT, Iannone M, Persky D, Leblanc M, Fisher R, Miller T. A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108. Leukemia and Lymphoma. 50(5):728-35, 2009	Andere Therapielinie
117	Barr PM, Lazarus HM, Cooper BW, Schluchter MD, Panneerselvam A, Jacobberger JW, Hsu JW, Janakiraman N, Simic A, Dowlati A, Remick SC. Phase II study of bryostatin 1 and vincristine for aggressive non-Hodgkin lymphoma relapsing after an autologous stem cell transplant. American Journal of Hematology. 84(8):484-7, 2009	Andere Population
118	Nickelsen M, Ziepert M, Zeynalova S, Glass B, Metzner B, Leithaeuser M, Mueller-Hermelink HK, Pfreundschuh M, Schmitz N.	Andere Population

	High-dose CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) in T-cell lymphoma: A comparative analysis of patients treated within trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). <i>Annals of Oncology</i> . 20(12):1977-84, 2009	
119	Sym SJ, Lee DH, Kang HJ, Nam SH, Kim HY, Kim SJ, Eom HS, Kim WS, Suh C. A multicenter phase II trial of etoposide, methylprednisolone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin for patients with primary refractory/relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 64(1):27-33, 2009	Andere Therapielinie
120	Bartlett NL, Johnson JL, Wagner-Johnston N, Ratain MJ, Peterson BA. Phase II study of 9-aminocamptothecin in previously treated lymphomas: Results of Cancer and Leukemia Group B 9551. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 63(5):793-8, 2009	Andere Population
121	Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Bettacchi A, Mulattieri S, Picardi P, Tasseti A, Scortechini AR, Fioritoni G, Leoni P. Efficacy and safety of pegylated liposomal doxorubicin in primary cutaneous B-cell lymphomas and comparison with the commonly used therapies. <i>European Journal of Haematology</i> . 82(3):184-93, 2009	Andere Population
122	Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, Rossi G, Liberati AM, Cabras MG, Botto B, Ciccone G, Gaidano G, Falchi L, Freilone R, Novero D, Orsucci L, Pavone V, Pogliani E, Rota-Scalabrini D, Salvi F, Tonso A, Tucci A, Levis A. Dose-dense and high-dose chemotherapy plus rituximab with autologous stem cell transplantation for primary treatment of diffuse large B-cell lymphoma with a poor prognosis: A phase II multicenter study. <i>Haematologica</i> . 94(9):1250-8, 2009	Andere Population
123	Murthy V, Thomas K, Foo K, Cunningham D, Johnson B, Norman A, Horwich A. Efficacy of palliative low-dose involved-field radiation therapy in advanced lymphoma: A phase II study. <i>Clinical Lymphoma and Myeloma</i> . 8(4):241-5, 2008	Andere Population
124	Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, Pileri A, Boccadoro M, Ciceri F, Gallamini A, Cortelazzo S, Majolino I, Mirto S, Corradini P, Passera R, Pizzolo G, Gianni AM, Rambaldi A. Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter Gruppo Italiano Terapie Innovative nei Linfomi survey. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 26(19):3166-75, 2008	Anderes Studiendesign
125	Lim ST, Fayad L, Tulpule A, Modiano M, Cabanillas F, Laffranchi B, Allievi C, Bernareggi A, Levine A.M. A phase I/II trial of pixantrone (BBR2778), methylprednisolone, cisplatin, and cytosine arabinoside (PSHAP) in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 48(2):374-80, 2007	Andere Therapielinie

126	Visani G, Ferrara F, Alesiani F, Ronconi S, Catarini M, D'adamo F, Guiducci B, Bernardi D, Barulli S, Piccaluga P, Rocchi M, Isidori A. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A pilot study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 49(6):1081-6, 2008	Andere Population
127	Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, Perello A, Alarcon J, Martinez J, Rodriguez J. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: A phase II study. <i>European Journal of Haematology</i> . 80(2):127-32, 2008	Andere Therapielinie
128	Kang HJ, Kim WS, Suh C, Park YH, Kim BS, Yuh YJ, Ryoo BY. Irinotecan plus cisplatin and dexamethasone (ICD) combination chemotherapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma previously treated with Rituximab plus CHOP. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 62(2):299-304, 2008	Andere Therapielinie
129	Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH, Forero A, Rosenblatt JD, Leonard JP, Bernstein SH, Bociek RG, Lorenz JM, Hart BW, Barton J. A phase 1 multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. <i>Blood</i> . 111(4):1848-54, 2008	Andere Population
130	Maza S, Gellrich S, Assaf C, Beyer M, Spilker L, Orawa H, Munz D, Sterry W, Steinhoff M. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in primary cutaneous B-cell lymphomas: First results of a prospective, monocentre study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 49(9):1702-9, 2008	Andere Population
131	Gimsing P, Hansen M, Knudsen LM, Knoblauch P, Christensen IJ, Ooi CE, Buhl-Jensen P. A phase I clinical trial of the histone deacetylase inhibitor belinostat in patients with advanced hematological neoplasia. <i>European Journal of Haematology</i> . 81(3):170-6, 2008	Andere Population
132	Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pavletic SZ, Chow C, Pittaluga S, Sportes C, Hardy NM, Gea-Banacloche J, Kolstad A, Gress RE, Fowler D.H. Clinical evidence of a graft-versus-lymphoma effect against relapsed diffuse large B-cell lymphoma after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. <i>Annals of Oncology</i> . 19(11):1935-40, 2008	Andere Population
133	Zwick C, Birkmann J, Peter N, Bodenstein H, Fuchs R, Hanel M, Reiser M, Hensel M, Clemens M, Zeynalova S, Ziepert M, Pfreundschuh M. Equitoxicity of bolus and infusional etoposide: Results of a multicenter randomised trial of the German High-Grade Non-Hodgkins Lymphoma Study Group (DSHNHL) in elderly patients with refractory or relapsing aggressive non-Hodgkin lymphoma using the CEMP regimen (cisplatin, etoposide, mitoxantrone and prednisone). <i>Annals of Hematology</i> . 87(9):717-26, 2008	Andere Population

134	Kurtz DM, Tschetter LK, Allred JB, Geyer SM, Kurtin PJ, Putnam WD, Rowland Jr. KM, Wiesenfeld M, Soori GS, Tenglin RC, Bernath AM, Witzig TE. Subcutaneous interleukin-4 (IL-4) for relapsed and resistant non-Hodgkin lymphoma: A phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group, NCCTG 91-78-51. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 48(7):1290-8, 2007	Andere Population
135	Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, Matteucci P, Bregni M, Scime R, Narni F, Pogliani E, Locasciulli A, Milani R, Carniti C, Bacigalupo A, Rambaldi A, Bonifazi F, Olivieri A, Gianni AM, Tarella C. Allogeneic stem cell transplantation following reduced-intensity conditioning can induce durable clinical and molecular remissions in relapsed lymphomas: Pre-transplant disease status and histotype heavily influence outcome. <i>Leukemia</i> . 21(11):2316-23, 2007	Andere Population
136	Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, Issa S, Damon L, Prados M, McDermott M, O'Brien J, Haqq C, Shuman M. Phase I study of intraventricular administration of rituximab in patients with recurrent CNS and intraocular lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 25(11):1350-6, 2007	Andere Population
137	Bolanos-Meade J, Garrett-Mayer E, Luznik L, Anders V, Webb J, Fuchs EJ, Huff CA, Matsui W, Borrello IM, Brodsky R, Kasamon YL, Swinnen LJ, Flinn IW, Ambinder RF, Jones RJ, Hess AD, Vogelsang GB. Induction of Autologous Graft-versus-Host Disease: Results of a Randomized Prospective Clinical Trial in Patients with Poor Risk Lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 13(10):1185-91, 2007	Andere Population
138	Moskowitz CH, Hamlin PA, Gabrilove J, Bertino JR, Portlock CS, Straus DJ, Gencarelli AN, Nimer SD, Zelenetz AD. Maintaining the dose intensity of ICE chemotherapy with a thrombopoietic agent, PEG-rHuMGDF, may confer a survival advantage in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Annals of Oncology</i> . 18(11):1842-50, 2007	Andere Therapielinie
139	Leonard JP, Link BK, Emmanouilides C, Gregory SA, Weisdorf D, Andrey J, Hainsworth J, Sparano JA, Tsai DE, Horning S, Krieg AM, Weiner GJ. Phase I trial of toll-like receptor 9 agonist PF-3512676 with and following rituximab in patients with recurrent indolent and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Clinical Cancer Research</i> . 13(20):6168-74, 2007	Andere Therapielinie
140	Cunningham S, Muneer S, Ranganathan A, Shivakumar L, Lonial S, Mughal T, Armitage JO. Phase II trial for lenalidomide alone in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Clinical Lymphoma and Myeloma</i> . 7(5):339, 2007	Anderes Studiendesign
141	Sieniawski M, Staak O, Glossmann JP, Reineke T, Scheuss H, Diehl V, Engert A, Josting A. Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell	Andere Therapielinie

	transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 86(2):107-15, 2007	
142	O'Connor OA, Heaney ML, Schwartz L, Richardson S, Willim R, MacGregor-Cortelli B, Curly T, Moskowitz C, Portlock C, Horwitz S, Zelenetz AD, Frankel S, Richon V, Marks P, Kelly WK. Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients with advanced hematologic malignancies. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 24(1):166-73, 2006	Andere Population
143	Elbl L, Vasova I, Tomaskova I, Jedlicka F, Navratil M, Pospisil Z, Vorlicek J. Cardiac function and cardiopulmonary performance in patients after treatment for non-Hodgkin's lymphoma. <i>Neoplasma</i> . 53(2):174-81, 2006	Anderes Studiendesign
144	Engert A, Herbrecht R, Santoro A, Zinzani PL, Gorbachevsky I. Extend PIX301: A phase III randomized trial of pixantrone versus other chemotherapeutic agents as third-line monotherapy in patients with relapsed, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Clinical Lymphoma and Myeloma</i> . 7(2):152-4, 2006	Anderes Studiendesign
145	Adde M, Enblad G, Hagberg H, Sundstrom C, Laurell A. Outcome for young high-risk aggressive B-cell lymphoma patients treated with CHOEP-14 and rituximab (R-CHOEP-14). <i>Medical Oncology</i> . 23(2):283-93, 2006	Andere Population
146	Mey UJM, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, Bopp C, Gorschluter M, Wilhelm M, Birkmann J, Kaiser U, Neubauer A, Florschutz A, Rabe C, Hahn C, Glasmacher AG, Schmidt-Wolf IGH. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Cancer Investigation</i> . 24(6):593-600, 2006	Andere Therapielinie
147	Glass B, Kloess M, Bentz M, Schlimok G, Berdel WE, Feller A, Trumper L, Loeffler M, Pfreundschuh M, Schmitz N. Dose-escalated CHOP plus etoposide (MegaCHOEP) followed by repeated stem cell transplantation for primary treatment of aggressive high-risk non-Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 107(8):3058-64, 2006	Andere Therapielinie
148	Macpherson N, Belch A, Taylor M, Sutherland J, Czaykowski P, Connors J. Liposomal encapsulated doxorubicin (Caelyx) in the treatment of relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma: A phase II study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 47(7):1327-32, 2006	Andere Population
149	Burton C, Linch D, Hoskin P, Milligan D, Dyer MJS, Hancock B, Mouncey P, Smith P, Qian W, MacLennan K, Jack A, Webb A, Cunningham D. A phase III trial comparing CHOP to PMitCEBO with or without G-CSF in patients aged 60 plus with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>British Journal of Cancer</i> . 94(6):806-13, 2006	Andere Population

150	Niitsu N, Kohuri M, Higashihara M, Bessho M. Phase II study of the CPT-11, mitoxantrone and dexamethasone regimen in combination with rituximab in elderly patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma. <i>Cancer Science</i> . 97(9):933-7, 2006	Andere Therapielinie
151	Di Renzo N, Brugiarelli M, Montanini A, Vigliotti ML, Cervetti G, Liberati AM, Luminari S, Spedini P, Giglio G, Federico M. Vinorelbine, gemcitabine, procarbazine and prednisone (ViGePP) as salvage therapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): Results of a phase II study conducted by the Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 47(3):473-9, 2006	Andere Population
152	Pro B, Fayad L, McLaughlin P, Romaguera J, Hagemester FB, Rodriguez MA, Goy A, Loyer E, Younes A. Pegfilgrastim administered in a single fixed dose is effective in inducing neutrophil count recovery after paclitaxel and topotecan chemotherapy in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 47(3):481-5, 2006	Andere Therapielinie
153	Galanina N, Smith SM, Liao C, Petrich A, Libao B, Gartenhaus R, Westin JR, Cohen KS, Knost JA, Stadler WM, Doyle A, Karrison T, Gordon LI, Evens AM. University of Chicago phase II consortium trial of selumetinib (MEKi) demonstrates low tolerability and efficacy in relapsed DLBCL. <i>British Journal of Haematology</i> . 181(2):264-7, 2017	Dublette
154	Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Pixantrone in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a guide to its use. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> . 33(4):160-6, 2017	Anderes Studiendesign
155	Glossmann JP, Staak JO, Nogova L, Diehl V, Scheid C, Kisro J, Reis HE, Peter N, Engert A, Josting A. Autologous tandem transplantation in patients with primary progressive or relapsed/refractory lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 84(8):517-25, 2005	Andere Therapielinie
156	Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, Haioun C, Feugier P, Offner F, Recher C, Stamatoullas A, Morschhauser F, Macro M, Thieblemont C, Sonet A, Fabiani B, Reyes F. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: A cohort study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 22(14):2826-34, 2004	Andere Therapielinie
157	Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Emile JF, Lederlin P, Sebban C, Berger F, Bosly A, Morel P, Tilly H, Bouabdallah R, Reyes F, Gaulard P, Coiffier B. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). <i>Blood</i> . 101(11):4279-84, 2003	Andere Therapielinie
158	Koenigsman M, Mohren M, Jentsch-Ullrich K, Franke A, Becker E, Heim M, Freund M, Casper J. High-dose treosulfan in patients with	Andere Therapielinie

	relapsed or refractory high-grade lymphoma receiving tandem autologous blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 34(6):477-83, 2004	
159	Pocali B, De Simone M, Annunziata M, Palmieri S, D'Amico MR, Copia C, Viola A, Mele G, Schiavone EM, Ferrara F. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 45(8):1605-9, 2004	Andere Therapielinie
160	Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, Flechtner H, Ko Y, Rudolph C, Metzner B, Dorken B, Wiedenmann S, Diehl V, Josting A. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy - Results of a randomized trial. Annals of Hematology. 82(8):469-75, 2003	Andere Therapielinie
161	Rigacci L, Carpaneto A, Alterini R, Carrai V, Bernardi F, Bellesi G, Longo G, Bosi A, Ferrini PR. Treatment of large cell lymphoma in elderly patients with a mitoxantrone, cyclophosphamide, etoposide, and prednisone regimen: Long-term follow-up results. Cancer. 97(1):97-104, 2003	Andere Therapielinie
162	Le Gouill S, Lepretre S, Briere J, Morel P, Bouabdallah R, Raffoux E, Sebban C, Lepage E, Brice P. Adult lymphoblastic lymphoma: A retrospective analysis of 92 patients under 61 years included in the LNH87/93 trials. Leukemia. 17(11):2220-4, 2003	Andere Therapielinie
163	Hagenbeek A. Radioimmunotherapy for NHL: Experience of 90Y-Ibritumomab tiuxetan in clinical practice. Leukemia and Lymphoma. 44(SUPPL. 4):S37-S47, 2003	Anderes Studiendesign
164	Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gootlieb D, Bradstock KF. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. Annals of Oncology. 14(SUPPL. 1):i11-i16, 2003	Andere Population
165	Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, Roussou P, Vrakidou E, Repousis P, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Korantzis J, Symeonidis A, Grigorakis V, Stefanoudakis E, Stamatellou M, Bourantas KL, Kalmantis T, Christopoulos G, Kokkinis G, Mihalakeas I, Papayiannis A. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 44(4):635-44, 2003	Andere Population
166	Isobe K, Kawakami H, Tamaru JI, Yasuda S, Uno T, Aruga T, Kawata T, Shigematsu N, Hatano K, Takagi T, Mikata A, Ito H. Consolidation radiotherapy following brief chemotherapy for localized diffuse large B-cell lymphoma: A respective study. Leukemia and Lymphoma. 44(9):1535-9, 2003	Andere Therapielinie

167	Yamazaki T, Sawada U, Kura Y, Ito T, Kaneita Y, Yasukawa K, Horie T. Dose-intensified CHOP (double-CHOP) followed by consolidation with high-dose chemotherapy for high and high-intermediate risk aggressive non-Hodgkin's lymphomas. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 43(11):2117-23, 2002	Andere Therapielinie
168	Baldissera RC, Aranha JFP, Oliveira GB, Vigorito AC, Eid KAB, Miranda ECM, De Souza CA. High-dose cyclophosphamide followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation improves the salvage treatment for persistent or sensitive relapsed malignant lymphoma. <i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i> . 35(1):49-57, 2002	Andere Therapielinie
169	Murohashi I, Kashimura T, Tominaga K, Wakao D, Takahashi T, Akiba M, Kishimoto K, Yoshida K, Yagasaki F, Itoh Y, Sakata T, Kawai N, Itoh K, Suzuki T, Matsuda A, Hirashima K, Bessho M. Efficacy of carboplatin with an MEP (mitoxantrone, etoposide and prednisone) regimen for relapsed and CHOP-resistant diffuse large B-cell lymphomas. <i>Leukemia Research</i> . 26(3):229-34, 2002	Andere Therapielinie
170	Linassier C, Desablens B, Lefrancq T, Le Prise PY, Harousseau JL, Jacob C, Gandhour C, Haillet O, Lucas V, Leloup R, Escoffre M, Colombat P, Tabuteau S. Stage I-IIIE primary non-Hodgkin's lymphoma of the testis: Results of a prospective trial by the GOELAMS study group. <i>Clinical Lymphoma</i> . 3(3):167-72, 2002	Andere Population
171	Doorduijn JK, van Imhoff GW, van der Holt B, Schouten HC, Schaafsma MR, MacKenzie MA, Baars JW, Kersten MJ, Lugtenburg PJ, van den Bent MJ, Enting RH, Spoelstra FM, Poortmans P, Bromberg JEC. Treatment of secondary central nervous system lymphoma with intrathecal rituximab, high-dose methotrexate, and R-DHAP followed by autologous stem cell transplantation: results of the HOVON 80 phase 2 study. <i>Hematological Oncology</i> . 35(4):497-503, 2017	Andere Population
172	Ding W, LaPlant BR, Call TG, Parikh SA, Leis JF, He R, Shanafelt TD, Sinha S, Le-Rademacher J, Feldman AL, Habermann TM, Witzig TE, Wiseman GA, Lin Y, Asmus E, Nowakowski GS, Conte MJ, Bowen DA, Aitken CN, Van Dyke DL, Greipp PT, Liu X, Wu X, Zhang H, Secreto CR, Tian S, Braggio E, Wellik LE, Micallef I, Viswanatha DS, Yan H, Chanan-Khan AA, Kay NE, Dong H, Ansell SM. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. <i>Blood</i> . 129(26):3419-27, 2017	Andere Population
173	Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd HW, Feller AC, Klapper W, Szczepanowski M, Hummel M, Stein H, Lenze D, Hansmann ML, Hartmann S, Moller P, Cogliatti S, Lenz G, Trumper L, Loffler M, Schmitz N, Pfreundschuh M, Rosenwald A, Ott G. Clinical impact of the cell-of-origin classification and the MYC/BCL2 dual expresser status in diffuse large B-cell lymphoma treated within prospective clinical trials of the German high-grade	Andere Therapielinie

	non-Hodgkin's lymphoma study group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(22):2515-26, 2017	
174	Fabbri A, Cencini E, Gozzetti A, Schiattone L, Bocchia M. Therapeutic use of brentuximab vedotin in CD30+ hematologic malignancies. <i>Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry</i> . 17(7):886-95, 2017	Andere Population
175	Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruvilla J, Balakumaran A, Zhang Y, Chlosta S, Shipp MA, Armand P. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. <i>Blood</i> . 130(3):267-70, 2017	Andere Population
176	Anonymus. Analysis of primary-refractory hodgkin lymphoma Pts in a randomized, placebo-controlled study of brentuximab vedotin consolidation after autologous stem cell transplant. <i>Clinical Advances in Hematology & Oncology</i> . 13(8 Supplement 9):14-5, 2015	Anderes Studiendesign
177	Pera B, Tang T, Marullo R, Yang SN, Ahn H, Patel J, Elstrom R, Ruan J, Furman R, Leonard J, Cerchietti L, Martin P. Combinatorial epigenetic therapy in diffuse large B cell lymphoma pre-clinical models and patients. <i>Clinical Epigenetics</i> . 8:79, 2016	Andere Population
178	Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, Yang JC, Phan GQ, Hughes MS, Sherry RM, Raffeld M, Feldman S, Lu L, Li YF, Ngo LT, Goy A, Feldman T, Spaner DE, Wang ML, Chen CC, Kranick SM, Nath A, Nathan DA, Morton KE, Toomey MA, Rosenberg SA. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 33(6):540-9, 2015	Andere Intervention
179	Greenwald DR, Li H, Luger SM, Go RS, King D, Patel T, Gascoyne RD, Kolesar J, Kahl BS, Horning S. A phase II study of sorafenib (BAY 43-9006) in recurrent diffuse large B cell lymphoma: an eastern cooperative oncology group study (E1404). <i>Journal of Hematology & Oncology</i> . 6:46, 2013	Andere Population
180	Kang HJ, Lee SS, Kim KM, Choi TH, Cheon GJ, Kim WS, Suh C, Yang SH, Lim SM. Radioimmunotherapy with (131)I-rituximab for patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL) Asia-Pacific <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 7(2):136-45, 2011	Andere Population
181	El Bary NA, Hashem T, Metwally H, Ghany AA, El Mageed HA. A phase II study of high-dose celecoxib and metronomic 'low-dose' cyclophosphamide and methotrexate in patients with relapsed and refractory lymphoma. <i>Hematology/Oncology & Stem Cell Therapy</i> . 3(1):13-8, 2010	Andere Population

182	Kim KH, Joo YD, Sohn CH, Shin HJ, Chung JS, Cho GJ, Shin SH, Kim YS, Lee WS. Gemcitabine, etoposide, cisplatin, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. <i>Korean Journal of Internal Medicine</i> . 24(1):37-42, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
183	Robak T, Lech-Maranda E, Janus A, Blonski J, Wierzbowska A, Gora-Tybor J. Cladribine combined with cyclophosphamide and mitoxantrone is an active salvage therapy in advanced non-Hodgkin's lymphoma <i>Leukemia & Lymphoma</i> . 48(6):1092-101, 2007	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
184	Buckstein R, Kerbel RS, Shaked Y, Nayar R, Foden C, Turner R, Lee CR, Taylor D, Zhang L, Man S, Baruchel S, Stempak D, Bertolini F, Crump M. High-Dose celecoxib and metronomic low-dose cyclophosphamide is an effective and safe therapy in patients with relapsed and refractory aggressive histology non-Hodgkin's lymphoma <i>Clinical Cancer Research</i> . 12(17):5190-8, 2006	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
185	Seymour JF, Grigg AP, Szer J, Fox RM. Cisplatin, fludarabine, and cytarabine: a novel, pharmacologically designed salvage therapy for patients with refractory, histologically aggressive or mantle cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>Cancer</i> . 94(3):585-93, 2002	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
186	Oki Y, McLaughlin P, Pro B, Hagemester FB, Bleyer A, Loyer E, Younes A. Phase II study of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 104(4):781-7, 2005	Andere Population
187	Leonard JP, Coleman M, Ketas J, Ashe M, Fiore JM, Furman RR, Niesvizky R, Shore T, Chadburn A, Horne H, Kovacs J, Ding CL, Wegener WA, Horak ID, Goldenberg DM. Combination antibody therapy with epratuzumab and rituximab in relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 23(22):5044-51, 2005	Andere Population
188	Bienert M, Reisinger I, Srock S, Humplik BI, Reim C, Kroessin T, Avril N, Pezzutto A, Munz DL. Radioimmunotherapy using ¹³¹ I-rituximab in patients with advanced stage B-cell non-Hodgkin's lymphoma: initial experience <i>European Journal of Nuclear Medicine & Molecular Imaging</i> . 32(10):1225-33, 2005	Andere Intervention
189	Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, Okoroji GJ, Acholonu S, Anderlini P, Couriel D, De Lima M, Donato ML, Fayad L, Giralt S, Jones R, Korbling M, Maadani F, Manning JT, Pro B, Shpall E, Younes A, McLaughlin P, Champlin RE. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 23(10):2240-7, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
190	Goy A, Younes A, McLaughlin P, Pro B, Romaguera JE, Hagemester F, Fayad L, Dang NH, Samaniego F, Wang M, Broglio K, Samuels B, Gilles F, Sarris AH, Hart S, Trehu E, Schenkein D, Cabanillas F, Rodriguez AM. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 23(4):667-75, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse

191	Borghaei H, Millenson M, Schilder R, Alden M, Rogatko A, Wang H, Padavic-Shaller K, Smith MR. Phase II study of paclitaxel and estramustine in patients with recurrent and refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 101(9):2034-41, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
192	Younes A, Pro B, Robertson MJ, Flinn IW, Romaguera JE, Hagemester F, Dang NH, Fiumara P, Loyer EM, Cabanillas FF, McLaughlin PW, Rodriguez MA, Samaniego F. Phase II clinical trial of interleukin-12 in patients with relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. <i>Clinical Cancer Research</i> . 10(16):5432-8, 2004	Andere Population
193	Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, Chadburn A, Furman R, Schuster MW, Feldman EJ, Ashe M, Schuster SJ, Wegener WA, Hansen HJ, Ziccardi H, Eschenberg M, Gayko U, Fields SZ, Cesano A, Goldenberg DM. Epratuzumab, a humanized anti-CD22 antibody, in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: phase I/II clinical trial results. <i>Clinical Cancer Research</i> . 10(16):5327-34, 2004	Andere Population
194	Rizzieri DA, Sand GJ, McGaughey D, Moore JO, DeCastro C, Chao NJ, Vredenburgh JJ, Gasparetto C, Long GD, Anderson E, Foster T, Toaso B, Adams D, Niedzwiecki D, Gockerman JP. Low-dose weekly paclitaxel for recurrent or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 100(11):2408-14, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
195	Jermann M, Jost LM, Taverna Ch, Jacky E, Honegger HP, Betticher DC, Egli F, Kroner T, Stahel RA. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study. <i>Annals of Oncology</i> . 15(3):511-6, 2004	Andere Population
196	Pless M, Belhadj K, Menssen HD, Kern W, Coiffier B, Wolf J, Herrmann R, Thiel E, Bootle D, Sklenar I, Muller C, Choi L, Porter C, Capdeville R. Clinical efficacy, tolerability, and safety of SAM486A, a novel polyamine biosynthesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter study. <i>Clinical Cancer Research</i> . 10(4):1299-305, 2004	Andere Intervention
197	Robertson MJ, Abonour R, Hromas R, Nelson RP, Fineberg NS, Cornetta K. Augmented high-dose regimen of cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Leukemia & Lymphoma</i> . 46(10):1477-87, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
198	Borchmann P, Morschhauser F, Parry A, Schnell R, Harousseau JL, Gisselbrecht C, Rudolph C, Wilhelm M, Gunther H, Pfreundschuh DM, Camboni G, Engert A. Phase-II study of the new aza-anthracenedione, BBR 2778, in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphomas. <i>Haematologica</i> . 88(8):888-94, 2003	Andere Population
199	Laport GG, Levine BL, Stadtmauer EA, Schuster SJ, Luger SM, Grupp S, Bunin N, Strobl FJ, Cotte J, Zheng Z, Gregson B, Rivers P, Vonderheide RH, Liebowitz DN, Porter DL, June CH. Adoptive	Andere Population

	transfer of costimulated T cells induces lymphocytosis in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma following CD34+-selected hematopoietic cell transplantation. <i>Blood</i> . 102(6):2004-13, 2003	
200	Weidmann E, Kim SZ, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D, Mitrou PS. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Annals of Oncology</i> . 13(8):1285-9, 2002	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
201	Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, LaPlant BR, Michalak JC, Salim M, Dalton RJ, Moore DF Jr, Reeder CB, North Central Cancer Treatment Group. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. <i>Leukemia & Lymphoma</i> . 49(6):1074-80, 2008	Andere Population
202	Srouf SA, Li S, Popat UR, Qazilbash MH, Lozano-Cerrada S, Maadani F, Alousi A, Kebriaei P, Anderlini P, Nieto Y, Jones R, Shpall E, Champlin RE, Hosing C. A randomized phase II study of standard-dose versus high-dose rituximab with BEAM in autologous stem cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas: long term results. <i>British Journal of Haematology</i> . 178(4):561-70, 2017	Andere Population
203	Sawas A, Farber CM, Schreeder MT, Khalil MY, Mahadevan D, Deng C, Amengual JE, Nikolinakos PG, Kolesar JM, Kuhn JG, Sportelli P, Miskin HP, O'Connor OA. A phase 1/2 trial of ublituximab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia previously exposed to rituximab. <i>British Journal of Haematology</i> . 177(2):243-53, 2017	Andere Population
204	Caimi PF, Cooper BW, William BM, Dowlati A, Barr PM, Fu P, Pink J, Xu Y, Lazarus HM, de Lima M, Gerson SL. Phase I clinical trial of the base excision repair inhibitor methoxyamine in combination with fludarabine for patients with advanced hematologic malignancies. <i>Oncotarget</i> . 8(45):79864-75, 2017	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
205	Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, Braunschweig I, Oluwole OO, Siddiqi T, Lin Y, Timmerman JM, Stiff PJ, Friedberg JW, Flinn IW, Goy A, Hill BT, Smith MR, Deol A, Farooq U, McSweeney P, Munoz J, Avivi I, Castro JE, Westin JR, Chavez JC, Ghobadi A, Komanduri KV, Levy R, Jacobsen ED, Witzig TE, Reagan P, Bot A, Rossi J, Navale L, Jiang Y, Aycock J, Elias M, Chang D, Wiecek J, Go WY. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. <i>New England Journal of Medicine</i> . 377(26):2531-44, 2017	Andere Intervention
206	Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, Brogdon JL, Pruteanu-Malinici I, Bhoj V, Landsburg D, Wasik M,	Andere Intervention

	Levine BL, Lacey SF, Melenhorst JJ, Porter DL, June CH. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. <i>New England Journal of Medicine</i> . 377(26):2545-54, 2017	
207	Elstrom RL, Ruan J, Christos PJ, Martin P, Lebovic D, Osborne J, Goldsmith S, Greenberg J, Furman RR, Avram A, Putman R, Chapman E, Mazumdar M, Griffith K, Coleman M, Leonard JP, Kaminski MS. Phase 1 study of radiosensitization using bortezomib in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma receiving radioimmunotherapy with ¹³¹ I-tositumomab. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(2):342-6, 2015	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
208	Puvvada SD, Li H, Rimsza LM, Bernstein SH, Fisher RI, LeBlanc M, Schmelz M, Glinsmann-Gibson B, Miller TP, Maddox AM, Friedberg JW, Smith SM, Persky DO. A phase II study of belinostat (PXD101) in relapsed and refractory aggressive B-cell lymphomas: SWOG S0520. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 57(10):2359-69, 2016	Andere Intervention
209	Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, Millenson MM, Cohen AD, Schuster SJ, Lebovic D, Dhodapkar M, Avigan D, Chapuy B, Ligon AH, Freeman GJ, Rodig SJ, Cattray D, Zhu L, Grosso JF, Bradley Garelik MB, Shipp MA, Borrello I, Timmerman J. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: Preliminary results of a phase Ib study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 34(23):2698-704, 2016	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
210	Assouline SE, Nielsen TH, Yu S, Alcaide M, Chong L, MacDonald D, Tosikyan A, Kukreti V, Kezouh A, Petrogiannis-Haliois T, Albuquerque M, Fornika D, Alamouti S, Froment R, Greenwood CMT, Oros KK, Camglioglu E, Sharma A, Christodoulopoulos R, Rousseau C, Johnson N, Crump M, Morin RD, Mann KK. Phase 2 study of panobinostat with or without rituximab in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. <i>Blood</i> . 128(2):185-94, 2016	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
211	Flinn IW, Bartlett NL, Blum KA, Ardeschna KM, Lacasce AS, Flowers CR, Shustov AR, Thress KS, Mitchell P, Zheng F, Skolnik JM, Friedberg JW. A phase II trial to evaluate the efficacy of fostamatinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). <i>European Journal of Cancer</i> . 54:11-7, 2016	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
212	Viardot A, Goebeler ME, Hess G, Neumann S, Pfreundschuh M, Adrian N, Zettl F, Libicher M, Sayehli C, Stieglmaier J, Zhang A, Nagorsen D, Bargou RC. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (bite) antibody Blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Blood</i> . 127(11):1410-6, 2016	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
213	Lakshmaiah KC, Shetty KSR, Sathyanarayanan V, Lokanatha D, Abraham LJ, Babu KG. Lenalidomide in relapsed refractory non-Hodgkin's lymphoma: An Indian perspective. <i>Journal of Cancer Research and Therapeutics</i> . 11(4):857-61, 2015	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
214	Walter HS, Rule SA, Dyer MJS, Karlin L, Jones C, Cazin B, Quittet P, Shah N, Hutchinson CV, Honda H, Duffy K, Birkett J, Jamieson	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt

	V, Courtenay-Luck N, Yoshizawa T, Sharpe J, Ohno T, Abe S, Nishimura A, Cartron G, Morschhauser F, Fegan C, Salles G. A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies. <i>Blood</i> . 127(4):411-9, 2016	unklar bzw. ungeeignet
215	Fenske TS, Shah NM, Kim KM, Saha S, Zhang C, Baim AE, Farnen JP, Onitilo AA, Blank JH, Ahuja H, Wassenaar T, Qamar R, Mansky P, Traynor AM, Mattison RJ, Kahl BS. A phase 2 study of weekly temsirolimus and bortezomib for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: A Wisconsin Oncology Network study. <i>Cancer</i> . 121(19):3465-71, 2015	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
216	Arnason JE, Luptakova K, Rosenblatt J, Tzachanis D, Avigan D, Zwicker JI, Levine J, Kim M, Parker JA, Grant B, Joyce RM. Yttrium-90 ibritumomab tiuxetan followed by rituximab maintenance as treatment for patients with diffuse large B-cell lymphoma are not candidates for autologous stem cell transplant. <i>Acta Haematologica</i> . 133(4):347-53, 2015	Andere Intervention
217	Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G, Assouline S, Sehn LH, Flinn I, Patel MR, Sangha R, Hagenbeek A, Advani R, Tilly H, Casasnovas O, Press OW, Yalamanchili S, Kahn R, Dere RC, Lu D, Jones S, Jones C, Chu YW, Morschhauser F. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: A phase 1 study. <i>The Lancet Oncology</i> . 16(6):704-15, 2015	Andere Intervention
218	Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, Spitzer G, Palanca-Wessels MC, Kennedy DA, Levine P, Yang J, Bartlett NL. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. <i>Blood</i> . 125(9):1394-402, 2015	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
219	Kaplan LD, Deitcher SR, Silverman JA, Morgan G. Phase II study of vincristine sulfate liposome injection (Marqibo) and rituximab for patients with relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma or mantle cell lymphoma in need of palliative therapy. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 14(1):37-42, 2014	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
220	Barr PM, Miller TP, Friedberg JW, Peterson DR, Baran AM, Herr M, Spier CM, Cui H, Roe DJ, Persky DO, Casulo C, Littleton J, Schwartz M, Puvvada S, Landowski TH, Rimsza LM, Dorr RT, Fisher RI, Bernstein SH, Briehl MM. Phase 2 study of imexon, a prooxidant molecule, in relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 124(8):1259-65, 2014	Keine relevanten Endpunkte
221	Ivanov V, Coso D, Chetaille B, Esterni B, Olive D, Aurran-Schleinitz T, Schiano JM, Stoppa AM, Broussais-Guillaumot F, Blaise D, Bouabdallah R. Efficacy and safety of lenalinomide combined with	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

	rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 55(11):2508-13, 2014	
222	Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, Silling G, Wilhelm C, Zeis M, Gorlitz A, Pfeiffer S, Hilgers R, Truemper L, Schmitz N. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): An open-label, randomised, phase 2 trial. <i>The Lancet Oncology</i> . 15(7):757-66, 2014	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
223	Friedberg JW, Mahadevan D, Cebula E, Persky D, Lossos I, Agarwal AB, Jung J, Burack R, Zhou X, Leonard EJ, Fingert H, Danaee H, Bernstein SH. Phase ii study of alisertib, a selective aurora a kinase inhibitor, in relapsed and refractory aggressive B- And T-cell non-Hodgkin lymphomas. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 32(1):44-50, 2014	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
224	Witzig TE, Tomblyn MB, Misleh JG, Kio EA, Sharkey RM, Wegener WA, Goldenberg DM. ANTI-CD22 90Y-epratuzumab tetraxetan combined with anti-cd20 veltuzumab: A phase I study in patients with relapsed/refractory, aggressive non-hodgkin lymphoma. <i>Haematologica</i> . 99(11):1738-45, 2014	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
225	Briones J, Novelli S, Garcia-Marco JA, Tomas JF, Bernal T, Grande C, Canales MA, Torres A, Moraleta JM, Panizo C, Jarque I, Palmero F, Hernandez M, Gonzalez-Barca E, Lopez D, Caballero D. Autologous stem cell transplantation after conditioning with yttrium-90 ibritumomab tiuxetan plus BEAM in refractory non-Hodgkin diffuse large B-cell lymphoma: Results of a prospective, multicenter, phase II clinical trial. <i>Haematologica</i> . 99(3):505-10, 2014	Keine relevanten Endpunkte
226	Wang Y, Zhang WY, Han QW, Liu Y, Dai HR, Guo YL, Bo J, Fan H, Zhang Y, Zhang YJ, Chen MX, Feng KC, Wang QS, Fu XB, Han WD. Effective response and delayed toxicities of refractory advanced diffuse large B-cell lymphoma treated by CD20-directed chimeric antigen receptor-modified T cells. <i>Clinical Immunology</i> . 155(2):160-75, 2014	Andere Intervention
227	el Aziz LMA. Survivin as prognostic and predictive factor in patients treated with gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin for relapsed or refractory aggressive NHL. <i>Medical Oncology</i> . 31(11):1-8, 2014	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
228	Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, Hagemester F, Fanale M, Oki Y, Pro B, Shah J, Thomas S, Younes A, Hosing C, Zhang L, Newberry KJ, Desai M, Cheng N, Badillo M, Bejarano M, Chen Y, Young KH, Champlin R, Kwak L, Fayad L. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: A phase II clinical trial. <i>Leukemia</i> . 27(9):1902-9, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

229	Fayad L, Offner F, Smith MR, Verhoef G, Johnson P, Kaufman JL, Rohatiner A, Advani A, Foran J, Hess G, Coiffier B, Czuczman M, Gine E, Durrant S, Kneissl M, Luu K.T, Hua S.Y, Boni J, Vandendries E, Dang NH. Safety and clinical activity of a combination therapy comprising two antibody-based targeting agents for the treatment of non-hodgkin lymphoma: Results of a phase I/II study evaluating the immunoconjugate inotuzumab ozogamicin with rituximab. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 31(5):573-83, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
230	Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Enke C, Hankins J, Bociek RG, Chan WC, Weisenburger DD, Armitage JO. Phase II Trial of 131-Iodine Tositumomab with High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(1):123-8, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
231	Coiffier B, Radford J, Bosly A, Martinelli G, Barca G, Davies A, Decaudin D, Gallop-Evans E, Padmanabhan-Iyer S, Van Eygen K, Wu KL, Gupta IV, Lin TS, Goldstein N, Jewell RC, Winter P, Lisby S. A multicentre, phase II trial of ofatumumab monotherapy in relapsed/progressive diffuse large B-cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 163(3):334-42, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
232	Brander D, Rizzieri D, Gockerman J, Diehl L, Shea TC, Decastro C, Moore JO, Beaven A. Phase II open label study of the oral vascular endothelial growth factor-receptor inhibitor PTK787/ZK222584 (vatalanib) in adult patients with refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 54(12):2627-30, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
233	Barnes JA, Jacobsen E, Feng Y, Freedman A, Hochberg EP, LaCasce AS, Armand P, Joyce R, Sohani AR, Rodig SJ, Neuberg D, Fisher DC, Abramson JS. Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma. <i>Haematologica</i> . 98(4):615-9, 2013	Andere Intervention
234	Forero-Torres A, Bartlett N, Beaven A, Myint H, Nasta S, Northfelt DW, Whiting NC, Drachman JG, Lobuglio AF, Moskowitz CH. Pilot study of dacetuzumab in combination with rituximab and gemcitabine for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 54(2):277-83, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
235	Evens AM, Rosen ST, Helenowski I, Kline J, Larsen A, Colvin J, Winter JN, van Besien KM, Gordon LI, Smith SM. A phase I/II trial of bortezomib combined concurrently with gemcitabine for relapsed or refractory DLBCL and peripheral T-cell lymphomas. <i>British Journal of Haematology</i> . 163(1):55-61, 2013	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
236	Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, Solal-Celigny P, Haioun C, Bouabdallah R, Feugier P, Bouabdallah K, Asikanius E, Lei G, Wenger M, Wassner-Fritsch E, Salles GA. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II	Andere Intervention

	GAUGUIN study. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 31(23):2912-9, 2013	
237	Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press O.W, Moskowitz CH, Stadtmauer EA, Mineshi S, Ambinder R, Fenske T, Horowitz M, Fisher R, Tomblyn M. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. Journal of Clinical Oncology. 31(13):1662-8, 2013	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
238	Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, Zinzani PL, Schiller G, Rizzieri D, Boland G, Cernohous P, Wang L, Kuepfer C, Gorbachevsky I, Singer JW. Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: A phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. The Lancet Oncology. 13(7):696-706, 2012	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
239	Kruger PC, Cooney JP, Turner JH. Iodine-131 rituximab radioimmunotherapy with BEAM conditioning and autologous stem cell transplant salvage therapy for relapsed/refractory aggressive non-hodgkin lymphoma. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals. 27(9):552-60, 2012	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
240	Bethge WA, Von Harsdorf S, Bornhauser M, Federmann B, Stelljes M, Trenschele R, Baumann H, Dittmann H, Faul C, Vogel W, Kanz L, Bunjes D. Dose-escalated radioimmunotherapy as part of reduced intensity conditioning for allogeneic transplantation in patients with advanced high-grade non-Hodgkin lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 47(11):1397-402, 2012	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
241	Cheson BD, Bartlett NL, Vose JM, Lopez-Hernandez A, Seiz AL, Keating AT, Shamsili S. A phase II study of the survivin suppressant YM155 in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. Cancer. 118(12):3128-34, 2012	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
242	Witzig TE, Reeder CB, Laplant BR, Gupta M, Johnston PB, Micallef IN, Porrata LF, Ansell SM, Colgan JP, Jacobsen ED, Ghobrial IM, Habermann TM. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. Leukemia. 25(2):341-7, 2011	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
243	Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, Bouabdallah R, Haioun C, Tilly H, Guo P, Pietronigro D, Ervin-Haynes AL, Czuczman MS. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Oncology. 22(7):1622-7, 2011	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
244	Witzig TE, Tang H, Micallef INM, Ansell SM, Link BK, Inwards DJ, Porrata LF, Johnston PB, Colgan JP, Markovic SN, Nowakowski GS, Thompson CA, Allmer C, Maurer MJ, Gupta M, Weiner G, Hohl R,	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt

	Kurtin PJ, Ding H, Loegering D, Schneider P, Peterson K, Habermann TM, Kaufmann SH. Multi-institutional phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib (R115777) in patients with relapsed and refractory lymphomas. <i>Blood</i> . 118(18):4882-9, 2011	unklar bzw. ungeeignet
245	Srivastava S, Jones D, Wood LL, Schwartz JE, Nelson RP, Abonour R, Secrest A, Cox E, Baute J, Sullivan C, Kane K, Robertson MJ, Farag SS. A phase I trial of high-dose clofarabine, etoposide, and cyclophosphamide and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with primary refractory and relapsed and refractory Non-Hodgkin lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 17(7):987-94, 2011	Keine relevanten Endpunkte
246	Buckstein R, Kuruvilla J, Chua N, Lee C, MacDonald DA, Al-Tourah AJ, Foo AH, Walsh W, Percy Ivy S, Crump M, Eisenhauer EA. Sunitinib in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A clinical and pharmacodynamic phase II multicenter study of the NCIC Clinical Trials Group. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 52(5):833-41, 2011	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
247	Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, Dreyling M, Foran J, Gine E, Gisselbrecht C, Ketterer N, Nasta S, Rohatiner A, Schmidt-Wolf IGH, Schuler M, Sierra J, Smith MR, Verhoef G, Winter JN, Boni J, Vandendries E, Shapiro M, Fayad L. Safety, pharmacokinetics, and preliminary clinical activity of inotuzumab ozogamicin, a novel immunoconjugate for the treatment of B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Results of a phase I study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(12):2085-93, 2010	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
248	Smith SM, Van Besien K, Karrison T, Dancey J, McLaughlin P, Younes A, Smith S, Stiff P, Lester E, Modi S, Doyle LA, Vokes EE, Pro B. Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago phase II consortium. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(31):4740-6, 2010	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
249	Blum KA., Hamadani M, Phillips GS, Lozanski G, Johnson AJ, Lucas DM, Smith LL, Baiocchi R, Lin TS, Porcu P, Devine SM, Byrd JC. Prolonged myelosuppression with clofarabine in the treatment of patients with relapsed or refractory, aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 50(3):349-56, 2009	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
250	Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, LaPlant BR, Kabat BF, Fernando D, Habermann TM, Inwards DJ, Verma M, Yamada R, Erlichman C, Lowy I, Timmerman JM. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Clinical Cancer Research</i> . 15(20):6446-53, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
251	Abdel-Bary N, Hashem T, Metwali H, Abd El Ghany A, Magied HA, El-Herbeiny M. Phase II study of 'high dose' celecoxib and metronomic 'low dose' cyclophosphamide and methotrexate in	Andere Population

	patients with relapsed and refractory lymphoma. <i>ecancermedicalsecience</i> . 3(1):144, 2009	
252	Rodriguez MA, Pytlik R, Kozak T, Chhanabhai M, Gascoyne R, Lu B, Deitcher SR, Winter JN. Vincristine sulfate liposomes injection (Marqibo) in heavily pretreated patients with refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: Report of the pivotal phase 2 study. <i>Cancer</i> . 115(15):3475-82, 2009	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
253	Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, Lam W, McBride K, Wride K, Pietronigro D, Takeshita K, Ervin-Haynes A, Zeldis JB, Habermann TM. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 26(30):4952-7, 2008	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
254	Crump M, Coiffier B, Jacobsen ED, Sun L, Ricker JL, Xie H, Frankel SR, Randolph SS, Cheson BD. Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in relapsed diffuse large-B-cell lymphoma. <i>Annals of Oncology</i> . 19(5):964-69, 2008	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
255	El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais JP, Rahmouni A, Copie-Bergman C, Gaillard I, Divine M, Tabah-Fisch I, Reyes F, Haioun C. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. <i>Annals of Oncology</i> . 18(8):1363-8, 2007	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
256	Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, Hardan I, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Avigdor A, Ben-Bassat I, Nagler A. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combined with high-dose BEAM chemotherapy and autologous stem cell transplantation for chemo-refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Experimental Hematology</i> . 35(4):534-40, 2007	Andere Population
257	Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, Martinelli G, Paganelli G, Zinzani PL, Rule S, Liberati AM, Milpied N, Hess G, Stein H, Kalmus J, Marcus R. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. <i>Blood</i> . 110(1):54-8, 2007	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
258	Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Yang DH, Lee JJ, Kim HJ, Shin HJ, Jung JS, Kim WS, Kim DH, Suh C, Kim SJ, Eom HS, Bae SH. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i.v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 40(10):919-24, 2007	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
259	Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM, De Vos S, Laughlin M, Flynn PJ, Rowland K, Cruz JC, Goldberg SL, Musib L, Darstein C, Enas N, Kutok JL, Aster JC, Neuberg D, Savage KJ, LaCasce A, Thornton D, Slapak CA, Shipp MA. Phase II study of enzastaurin, a protein kinase	Andere Population

	C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 25(13):1741-6, 2007	
260	Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, Repp R, Solal-Celigny P, Zinzani PL, Engert A, Coiffier B, Hoelzer DF, Wegener WA, Teoh NKW, Goldenberg DM, Lister TA. Multicenter phase II trial of immunotherapy with the humanized anti-CD22 antibody, epratuzumab, in combination with rituximab, in refractory or recurrent non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 24(24):3880-6, 2006	Andere Population
261	Smith SM, Johnson JL, Niedzwiecki D, Eder JP, Canellos G, Cheson BD, Bartlett NL. Sequential doxorubicin and topotecan in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of CALGB 59906. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 47(8):1511-7, 2006	Andere Population
262	Haas RLM, Poortmans Ph, De Jong D, Verheij M, Van Der Hulst M, De Boer JP, Bartelink H. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. <i>European Journal of Cancer</i> . 41(12):1724-30, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
263	Muller-Beissenhirtz H, Kasper C, Nuckel H, Duhrsen U. Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. <i>Annals of Hematology</i> . 84(12):796-801, 2005	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
264	Rothe A, Schulz H, Elter T, Engert A, Reiser M. Rituximab monotherapy is effective in patients with poor risk refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Haematologica</i> . 89(7):875-6, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
265	Suzumiya J, Suzushima H, Maeda K, Okamura S, Utsunomiya A, Shibuya T, Tamura K. Phase I Study of the Combination of Irinotecan Hydrochloride, Carboplatin, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Malignant Lymphoma. <i>International Journal of Hematology</i> . 79(3):266-70, 2004	Andere Intervention
266	Gordon LI, Molina A, Witzig T, Emmanouilides C, Raubitschek A, Darif M, Schilder RJ, Wiseman G, White CA. Durable responses after ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for CD20+ B-cell lymphoma: Long-term follow-up of a phase 1/2 study. <i>Blood</i> . 103(12):4429-31, 2004	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
267	Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Stuart MJ, Stockerl-Goldstein KE, Johnston LJ, Wong RM, Shizuru JA, Horning SJ. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 103(3):777-83, 2004	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
268	Kuruwilla J, Savona M, Baz R, Mau-Sorensen PM, Gabrail N, Garzon R, Stone R, Wang M, Savoie L, Martin P, Flinn I, Jacoby M, Unger TJ, Saint-Martin JR, Rashal T, Friedlander S, Carlson R, Kauffman M, Shacham S, Gutierrez M. Selective inhibition of nuclear export	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

	with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma. Blood. 129(24):3175-83, 2017	
269	Czuczman MS, Trneny M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, Gascoyne RD, Slack GW, Brousset P, Eberhard DA, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Salles G, Witzig TE, Zinzani PL, Wright GW, Staudt LM, Yang Y, Williams PM, Lih CJ, Russo J, Thakurta A, Hagner P, Fustier P, Song D, Lewis ID. A phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Clinical Cancer Research. 23(15):4127-37, 2017	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
270	Ribrag V, Kim WS, Bouabdallah R, Lim ST, Coiffier B, Illes A, Lemieux B, Dyer MJS, Offner F, Felloussi Z, Kloos I, Luan Y, Vezan R, Graef T, Morschhauser F. Safety and efficacy of abexinostat, a pan-histone deacetylase inhibitor, in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II study. Haematologica. 102(5):903-9, 2017	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
271	Puvvada SD, Guillen-Rodriguez JM, Rivera XI, Heard K, Inclan L, Schmelz M, Schatz JH, Persky DO. A Phase II Exploratory Study of PXD-101 (Belinostat) Followed by Zevalin in Patients with Relapsed Aggressive High-Risk Lymphoma. Oncology (Switzerland). 93(6):401-5, 2017	Andere Intervention
272	Kochenderfer JN, Somerville RP, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, Xue A, Goff SL, Yang JC, Sherry RM, Klebanoff CA, Kammula US, Sherman M, Perez A, Yuan CM, Feldman T, Friedberg JW, Roschewski MJ, Feldman SA, McIntyre L, Toomey MA, Rosenberg SA. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. Journal of Clinical Oncology. 35(16):1803-13, 2017	Andere Intervention
273	Li L, Xiao S, Zhang L, Li X, Fu X, Wang X, Wu J, Sun Z, Zhang X, Chang Y, Nan F, Yan J, Li Z, Shi M, Young KH, Zhang M. An open label, single-armed, exploratory study of apatinib (a novel VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor) in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. Oncotarget. 9(22):16213-19, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
274	Zaja F, Salvi F, Rossi M, Sabattini E, Evangelista A, Ciccone G, Angelucci E, Gaidano G, Zanni M, Ladetto M, Chiappella A, Vitolo U, Zinzani P.L, Califano C, Tucci A, Patti C, Pileri SA, Lenti V, Piccaluga PP, Cavallo F, Volpetti S, Perali G, Assouline S, Mann KK, Morin R, Alcaide M, Bushell K, Fanin R, Levis A. Single-agent panobinostat for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcome and correlation with genomic data. A phase 2 study of the Fondazione Italiana Linfomi. Leukemia and Lymphoma. Apr 4:1-7, 2018 [Epub ahead of print]	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

275	Pettengell R, Coiffier B, Egorov A, Singer J, Sivcheva L. Long-Term Response and Remission with Pixantrone in Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: Post-Hoc Analysis of the Multicenter, Open-Label, Randomized PIX301 Trial. <i>Clinical Drug Investigation</i> . 38(6):527-533, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
276	Stathis A, Flinn IW, Madan S, Maddocks K, Freedman A, Weitman S, Zucca E, Munteanu MC, Lia Palomba M. Safety, tolerability, and preliminary activity of IMGN529, a CD37-targeted antibody-drug conjugate, in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: a dose-escalation, phase I study. <i>Investigational New Drugs</i> . Feb 17, 2018 [Epub ahead of print]	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
277	Goyal S, Oak E, Luo J, Cashen AF, Carson K, Fehniger T, DiPersio J, Bartlett NL, Wagner-Johnston ND. Minimal activity of nanoparticle albumin-bound (nab) paclitaxel in relapsed or refractory lymphomas: results of a phase-I study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(2):357-62, 2018	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
278	Krishnan AY, Palmer J, Nademanee AP, Chen R, Popplewell LL, Tsai NC, Sanchez JF, Simpson J, Spielberger R, Yamauchi D, Forman SJ. Phase II Study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Plus High-Dose BCNU, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan for Non-Hodgkin Lymphoma: The Role of Histology. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(6):922-929, 2017	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
279	Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, Puvvada S, Kipps TJ, Anderson MA, Salem AH, Dunbar M, Zhu M, Peale F, Ross JA, Gressick L, Desai M, Kim SY, Verdugo M, Humerickhouse RA, Gordon GB, Gerecitano JF. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-hodgkin lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(8):826-33, 2017	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
280	Advani RH, Lebovic D, Chen A, Brunvand M, Goy A, Chang JE, Hochberg E, Yalamanchili S, Kahn R, Lu D, Agarwal P, Dere RC, Hsieh H-J, Jones S, Chu YW, Cheson BD. Phase I study of the anti-CD22 antibody-drug conjugate pinatuzumab vedotin with/without rituximab in patients with relapsed/refractory B-cell non-hodgkin lymphoma. <i>Clinical Cancer Research</i> . 23(5):1167-76, 2017	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
281	Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, Ghobadi A, Budde LE, Bot A, Rossi JM, Jiang Y, Xue AX, Elias M, Aycock J, Wiezorek J, Go WY. Phase 1 Results of ZUMA-1: A Multicenter Study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T Cell Therapy in Refractory Aggressive Lymphoma. <i>Molecular Therapy</i> . 25(1):285-95, 2017	Andere Intervention
282	Batlevi CL, Crump M, Andreadis C, Rizzieri D, Assouline SE, Fox S, van der Jagt RHC, Copeland A, Potvin D, Chao R, Younes A. A phase 2 study of mocetinostat, a histone deacetylase inhibitor, in	Andere Population

	relapsed or refractory lymphoma. British Journal of Haematology. 178(3):434-441, 2017	
283	Oki Y, Kelly KR, Flinn I, Patel MR, Gharavi R, Ma A, Parker J, Hafeez A, Tuck D, Younes A. CUDC-907 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, including patients with MYC-alterations: Results from an expanded phase I trial. Haematologica. 102(11):1923-30, 2017	Andere Intervention
284	Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Pixantrone -- Benefit Assessment According to §35a Social Code Book V [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2013 Feb. Extract of Dossier Assessment No. A12-17	Andere Population

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) (ClinicalTrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	NCT03568461; Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461	Anderer Population
02	NCT03544021; CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021	Anderer Studientyp
03	NCT03455972; Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972	Anderer Studientyp
04	NCT03391739; CART-19 Cells For R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739	Anderer Studientyp
05	NCT03391726; CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726	Anderer Studientyp
06	NCT03123939; Expanded Treatment Protocol in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939	Anderer Studientyp
07	NCT03101709; The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709	Anderer Studientyp
08	NCT03027739; CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739	Anderer Studientyp
09	NCT03144583; Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583	Anderer Studientyp
10	NCT03497819; Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819	Anderer Studientyp

11	NCT03570892; Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	Anderer Population
12	NCT02935543; CART19 in Patient With ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543	Anderer Studientyp
13	NCT02924753; The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753	Anderer Studientyp
14	NCT02906371; Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371	Anderer Studientyp
15	NCT02810223; Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223	Anderer Studientyp
16	NCT02799550; Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550	Anderer Studientyp
17	NCT02794246; CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246	Anderer Studientyp
18	NCT03118180; CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180	Anderer Studientyp
19	NCT02640209; Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	Anderer Studientyp
20	NCT02624258; Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258	Anderer Studientyp
21	NCT02445248; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248	Anderer Studientyp
22	NCT02476734; FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734	Anderer Studientyp
23	NCT02435849; Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849	Anderer Studientyp
24	NCT02228096; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096	Anderer Studientyp
25	NCT02167360; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360	Anderer Studientyp
26	NCT02135406; CART-19 for Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406	Anderer Studientyp

27	NCT02030834; Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834	Anderer Population
28	NCT02030847; Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847	Anderer Studientyp
29	NCT01864889; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	Anderer Studientyp
30	NCT01747486; CD19 Redirected Autologous T Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486	Anderer Population
31	NCT01626495; Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495	Anderer Studientyp
32	NCT01551043; Allo CART-19 Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043	Anderer Studientyp
33	NCT02081937; CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937	Anderer Studientyp
34	NCT01029366; CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	Anderer Studientyp
35	NCT02465983; Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983	Anderer Studientyp
36	NCT02277522; CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522	Anderer Studientyp
37	NCT02968472; A Phase I Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472	Anderer Studientyp
38	NCT02650999; Phase I/II Study of Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell Therapy for Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999	Anderer Studientyp
39	NCT02445222; CD19 CART Long Term Follow Up (LTFU) Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222	Anderer Studientyp
40	NCT02813837; Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837	Anderer Studientyp
40	NCT02374333; Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With	Anderer Studientyp

	Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	
42	NCT03050190; A Phase I/II Multiple Center Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190	Anderer Studientyp

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	ChiCTR-OPN-17013507; A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17013507	Anderer Studientyp
02	NCT03497819; Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497819	Anderer Studientyp
03	EUCTR2017-002848-32-DE; A phase I/II safety, dose finding and feasibility trial of MB-CART19.1 in patients with relapsed or refractory CD19 positive B cell malignancies; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002848-32-DE	Anderer Studientyp
04	EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA	Anderer Studientyp
05	NCT03321123; MB-CART19.1 in Patients With R/R ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321123	Anderer Studientyp
06	NCT03144583; Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144583	Anderer Studientyp
07	NCT03118180; CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118180	Anderer Studientyp

08	EUCTR2016-002972-29-ES; Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002972-29-ES	Anderer Studientyp
09	EUCTR2016-001991-31-AT; A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001991-31-AT	Anderer Studientyp
10	NCT02935543; CART19 in Patient With ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935543	Anderer Studientyp
11	NCT02906371; Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906371	Anderer Studientyp
12	ChiCTR-ORN-16008948; Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ORN-16008948	Anderer Studientyp
13	NCT02810223; Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810223	Anderer Studientyp
14	NCT02640209; Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209	Anderer Studientyp
15	NCT02624258; Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624258	Anderer Studientyp
16	NCT02445248; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248	Anderer Studientyp
17	NCT02435849; Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849	Anderer Studientyp

18	NCT02228096; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096	Anderer Studientyp
19	NCT02167360; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167360	Anderer Studientyp
20	NCT01864889; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864889	Anderer Studientyp
21	NCT01626495; Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626495	Anderer Studientyp
22	NCT01029366; CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029366	Anderer Studientyp

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien bei diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) (EU Clinical Trials Register)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2015-003736-13; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13	Anderer Studientyp
02	2013-003205-25; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25	Anderer Studientyp
03	2016-001991-31; Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	Anderer Studientyp
04	2014-003060-20; A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20	Anderer Studientyp

05	2017-002849-30; A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30	Anderer Studientyp
06	2014-001673-14; Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14	Anderer Studientyp

Thema:

Tisagenlecleucel: Randomisierte kontrollierte Studien beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) (PharmNet.Bund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2016-001991-31; Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	Anderer Studientyp
02	2013-003205-25; A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	Anderer Studientyp
03	2014-003060-20; A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Anderer Studientyp

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 UntersuchungenThema:

Klinische Studien zur Therapie des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) (ClinicalTrials.gov)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	NCT01805557; Phase II Randomized Study With R-DHAP +/- Bortezomib as Induction Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Patients Eligible to Transplantation. BR-DHAP Versus R-DHAP; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805557	Keine Ergebnisse
02	NCT02142049; Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049	Keine Ergebnisse
03	NCT03367143; Lenalidomide Plus ICE in the Treatment of Refractory and Relapsed DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367143	Keine Ergebnisse
04	NCT02594163; Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163	Keine Ergebnisse
05	NCT02926833; A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833	Keine Ergebnisse
06	NCT03376958; Treatment of Relapsed /Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376958	Keine Ergebnisse
07	NCT03391466; A Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466	Keine Ergebnisse
08	NCT02600897; A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897	Keine Ergebnisse
09	NCT02874404; TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404	Keine Ergebnisse
10	NCT02077166; Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse	Keine Ergebnisse

	Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166	
11	NCT02780830; AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830	Keine Ergebnisse
12	NCT02976857; A Phase 1 Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in DLBCL Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976857	Keine Ergebnisse
13	NCT01676558; A Phase II Study of 131I-rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676558	Keine Ergebnisse
14	NCT02219737; Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737	Keine Ergebnisse
15	NCT02570542; Impact of CD34+ Cell Dose on Progression-free Survival Following High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570542	Keine Ergebnisse
16	NCT03136497; A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497	Keine Ergebnisse
17	NCT03340766; Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340766	Keine Ergebnisse
18	NCT03305445; Nivolumab/Ipilimumab-Primed Immunotransplant for DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305445	Keine Ergebnisse
19	NCT02674750; Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CUDC-907 in Patients With RR DLBCL, Including Patients With MYC Alterations; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674750	Keine Ergebnisse
20	NCT01555541; Study of Intensive Consolidation and Stem Cell Mobilization Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in High-risk Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555541	Keine Ergebnisse
21	NCT02752204; An Evaluation AZD2014 Alone and in Combination With Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752204	Keine Ergebnisse
22	NCT03484819; Copanlisib and Nivolumab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484819	Keine Ergebnisse

23	NCT03422523; Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422523	Keine Ergebnisse
24	NCT00918463; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dasatinib (Sprycel) in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918463	Keine Ergebnisse
25	NCT02658968; Study of Betalutin for Treatment of Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (LYMRIT-37-05); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658968	Keine Ergebnisse
26	NCT02282358; Study of Mocetinostat in Selected Patients With Mutations of Acetyltransferase Genes in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282358	Keine Ergebnisse
27	NCT00978432; Epigenetic Modulation in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978432	Anderer Population
28	NCT03064867; Venetoclax Plus R-ICE Chemotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064867	Keine Ergebnisse
29	NCT02227251; A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227251	Anderer Studientyp
30	NCT03123393; TAK-659 in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123393	Keine Ergebnisse
31	NCT00776802; GCS-100LE in Combination With Etoposide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00776802	Keine Ergebnisse
32	NCT02628405; R-ICE and Lenalidomide in Treating Patients With First-Relapse/Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628405	Keine Ergebnisse
33	NCT01466868; Study of MK 2206 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466868	Keine Ergebnisse
34	NCT01282476; Panobinostat With Rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282476	Anderer Population
35	NCT01741792; Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792	Anderer Population

36	NCT01481129; Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481129	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
37	NCT00869999; Everolimus Plus Rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869999	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
38	NCT03150329; Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150329	Keine Ergebnisse
39	NCT00831597; Bendamustine Combined With Rituximab for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831597	Keine Ergebnisse
40	NCT03440567; Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567	Keine Ergebnisse
41	NCT02763319; A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of MOR208 With Bendamustine (BEN) Versus Rituximab (RTX) With BEN in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763319	Keine Ergebnisse
42	NCT01470456; Combination of SAR3419 and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470456	Keine Ergebnisse
43	NCT00498914; Study of YM155 in Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498914	Keine Ergebnisse
44	NCT02443077; Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077	Keine Ergebnisse
45	NCT00836173; Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (RICE) Followed by Gallium Nitrate, Rituximab and Dexamethasone (GARD) for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836173	Keine Ergebnisse
46	NCT02957019; A Phase I/II Study of the Tumor-targeting Human L19-IL2 Monoclonal Antibody-cytokine Fusion Protein in Combination With Rituximab in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957019	Keine Ergebnisse
47	NCT02951156; Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or	Keine Ergebnisse

	Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156	
48	NCT03255096; A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of the Combination of RO6870810 and Venetoclax, With or Without Rituximab, in Participants With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255096	Keine Ergebnisse
49	NCT00474188; A Study to Evaluate Lenalidomide Combined With Dexamethasone in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474188	Keine Ergebnisse
50	NCT01278615; Selumetinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278615	Andere Therapielinie
51	NCT03287817; CD19/22 CAR T Cells (AUTO3) for the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287817	Keine Ergebnisse
52	NCT03349450; DPX-Survivac and Checkpoint Inhibitor in DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349450	Keine Ergebnisse
53	NCT02760485; A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485	Keine Ergebnisse
54	NCT02544724; NM-IL-12 (rHuIL-12) In Relapsed/Refractory Diffuse Large B- Cell Lymphoma (DLBCL) Undergoing Salvage Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544724	Keine Ergebnisse
55	NCT03450343; Oral Azacitidine Plus Salvage Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450343	Keine Ergebnisse
56	NCT02086604; Brentuximab Vedotin and Lenalidomide for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086604	Keine Ergebnisse
57	NCT02391116; Phase II Copanlisib in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391116	Dublette
58	NCT02998476; A Phase 2 Safety and Efficacy Study of INCB050465 in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (CITADEL-202); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998476	Keine Ergebnisse
59	NCT03373019; Chidamide Combined With R-GDP in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373019	Keine Ergebnisse

60	NCT02532192; A Phase Ib Study of Belinostat With RDHAP Chemotherapy (Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatinum) in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532192	Keine Ergebnisse
61	NCT02728882; Study Evaluating the Efficacy and Safety With CAR-T for Recurrent or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728882	Keine Ergebnisse
62	NCT01014208; Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014208	Andere Therapielinie
63	NCT02733380; Chidamide Combined With VDDT Regimen in the Relapse and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733380	Keine Ergebnisse
64	NCT03410004; Chidamide for Patients With Relapse or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410004	Keine Ergebnisse
65	NCT00216164; Rituximab and Gemcitabine for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216164	Keine Ergebnisse
66	NCT01118845; Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118845	Andere Therapielinie
67	NCT02486952; MabThera (Rituximab) in Combination With CHOP (or CHOP-like) Chemotherapy in Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486952	Andere Therapielinie
68	NCT00042666; A Study of Oral LY317615 in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphomas.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042666	Keine Ergebnisse
69	NCT02038933; Study of Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) That Have Either Failed or Are Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant (CheckMate 139); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038933	Andere Population
70	NCT02729896; A Study Evaluating Safety and Efficacy of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin (Pola), and Atezolizumab (Atezo) in Participants With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab, Atezo, and Pola in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896	Keine Ergebnisse
71	NCT02082977; A Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK2816126 in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, Transformed Follicular Lymphoma, Other Non-	Keine Ergebnisse

	Hodgkin's Lymphomas, Solid Tumors and Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082977	
72	NCT01453205; A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453205	Andere Therapielinie
73	NCT01472887; SAR3419 as Single Agent in Relapsed-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472887	Keine Ergebnisse
74	NCT02366663; BEAM vs. 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)/BEAM With ASCT for Relapsed DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366663	Keine Ergebnisse
75	NCT01226849; Feasibility Study Of Adding Bortezomib to R-ICE Chemotherapy To Treat Relapsed/ Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226849	Keine Ergebnisse
76	NCT01959698; Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959698	Keine Ergebnisse
77	NCT03488251; PK,PD, Safety and Tolerability of Multiple Dose Regimens of MT-3724 With Gemcitabine and Oxaliplatin for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (MT-3724_NHL_002); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488251	Keine Ergebnisse
78	NCT01653067; STORM: Temozolimumus, Rituximab and DHAP for Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653067	Keine Ergebnisse
79	NCT01693614; Safety and Efficacy of BKM120 in Relapsed and Refractory NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693614	Andere Population
80	NCT03401853; Rituximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853	Keine Ergebnisse
81	NCT03321643; Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643	Keine Ergebnisse
82	NCT02758925; CyBeR Association in Relapsed/Refractory DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758925	Keine Ergebnisse
83	NCT02252146; Dose Escalation Study in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL and MyD88 L265P Mutation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252146	Andere Population

84	NCT02549651; MEDI4736 Alone and in Combination With Tremelimumab or AZD9150 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory DLBCL (D4190C00023); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549651	Keine Ergebnisse
85	NCT00968331; Study of Lenalidomide(Revlimid) Plus Rituximab (Revlirit Regimen) in Elderly Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968331	Keine Ergebnisse
86	NCT01325701; Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701	Andere Therapielinie
87	NCT02653989; Efficacy and Safety Study of MDV9300 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653989	Keine Ergebnisse
88	NCT02564744; Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability Debio 1562 in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory DLBCL and Other Forms of NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564744	Keine Ergebnisse
89	NCT01238692; A Phase II Study of Oral Panobinostat (LBH589) and Rituximab to Treat Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238692	Andere Population
90	NCT03145064; Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Subjects With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145064	Keine Ergebnisse
91	NCT01197560; Study of Lenalidomide to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197560	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
92	NCT00066508; Bortezomib in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Is Refractory To Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066508	Keine Ergebnisse
93	NCT03135262; A Study of Obinutuzumab in Combination With Idasanutlin and Venetoclax in Participants With Relapsed or Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) or Rituximab in Combination With Idasanutlin and Venetoclax in Participants With R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262	Keine Ergebnisse
94	NCT02412267; Study of Ofatumomab in Combination With ICE-chemotherapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412267	Keine Ergebnisse
95	NCT02340936; Clinical Trial to Determinate Dose, Security and Efficacy of Lenalidomide and Rituximab (LR)-ESHAP in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340936	Keine Ergebnisse

96	NCT01165112; Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Etoposide, and Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165112	Andere Population
97	NCT00392496; Sunitinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse or Mediastinal Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392496	Andere Therapielinie
98	NCT01120834; Study of 5-azacitidine in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large b Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120834	Andere Population
99	NCT01431209; Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell or Peripheral T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431209	Keine Ergebnisse
100	NCT01499303; Study to Learn if 200mg Test Drug (Fostamatinib) Helps People With Large B-Cell Lymphoma,a Type of Blood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499303	Andere Therapielinie
101	NCT02220842; A Safety and Pharmacology Study of Atezolizumab (MPDL3280A) Administered With Obinutuzumab or Tazemetostat in Participants With Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842	Keine Ergebnisse
102	NCT02624986; A Study of Idasanutlin in Combination With Obinutuzumab in Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) and in Combination With Rituximab in R/R Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Participants; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986	Keine Ergebnisse
103	NCT02611323; A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323	Keine Ergebnisse
104	NCT02445248; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
105	NCT01354392; AZD1152 in Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354392	Andere Population
106	NCT01369784; Prognostic Value of Clinical and Biological Factors in Patients With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369784	Andere Therapielinie
107	NCT03259529; Safety and Efficacy of Bendamustine, Gemcitabine, Rituximab, Nivolumab (BeGeRN) in Patients With r/r DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259529	Keine Ergebnisse

108	NCT00823719; Phase II Study of Ofatumumab Plus Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) or Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatin (DHAP) Chemotherapy Regimen in Relapsed/ Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823719	Andere Therapielinie
109	NCT02399085; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide With MOR00208 in Patients With R-R DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399085	Keine Ergebnisse
110	NCT00703664; Bortezomib and Vorinostat in Treating Patients With Recurrent Mantle Cell Lymphoma or Recurrent and/or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703664	Keine Ergebnisse
111	NCT02955628; RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628	Keine Ergebnisse
112	NCT00242996; Rituximab, Cyclophosphamide, and G-CSF Followed By Combination Chemotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Autologous Stem Cell Transplant Followed By Rituximab and GM-CSF for Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242996	Keine Ergebnisse
113	NCT03383406; A Phase II Trial of Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine, and Methotrexate (IVAM) Chemotherapy for Refractory or Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383406	Keine Ergebnisse
114	NCT03349346; Idelalisib With Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (RICE) in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349346	Keine Ergebnisse
115	NCT02987400; Combination of Obinutuzumab and Venetoclax in Relapsed or Refractory DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987400	Keine Ergebnisse
116	NCT02692248; Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248	Keine Ergebnisse
117	NCT00568815; Rituximab Combined With ESHAP in Patients With Relapse or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568815	Keine Ergebnisse
118	NCT00851552; Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Rituximab in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851552	Andere Therapielinie
119	NCT02405078; Pilot Project for Creation of the Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Response Prediction Model; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405078	Keine Ergebnisse

120	NCT00829205; Se-Methyl-Seleno-L-Cysteine, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829205	Keine Ergebnisse
121	NCT03151876; Chidamide Combined With Clad/Gem/Bu With AutoSCT in R/R Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151876	Keine Ergebnisse
122	NCT02417285; A Phase 1b Open-label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of CC-122 With Obinutuzumab (GA101) in Relapsed/Refractory DLBCL and iNHL.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417285	Keine Ergebnisse
123	NCT02374424; Phase II Study With Ga101-DHAP as Induction Therapy in Relapsed/Refractory DLBCL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374424	Keine Ergebnisse
124	NCT01523834; Oral Panobinostat Adult Patients DLBCL Relapsed/Refractory Stem Cell Transfusion (ASCT) or Not Eligible for ASCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523834	Keine Ergebnisse
125	NCT02592876; Treatment Study of Denintuzumab Mafodotin (SGN-CD19A) Plus RICE Versus RICE Alone for Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592876	Keine Ergebnisse
126	NCT02226965; PNT2258 for Treatment of Patients With r/r DLBCL (Wolverine); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226965	Keine Ergebnisse
127	NCT02624492; To Determine the Dose of BI 836826-GemOx and the Efficacy of BI 836826-GemOx Versus R-GemOx in Patients With Relapsed/Refractory DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624492	Keine Ergebnisse
128	NCT01278602; R-ESHAP Followed by Autologous Transplantation for Refractory or Relapsed Diffused Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278602	Keine Ergebnisse
129	NCT02542111; A Study of Bortezomib Plus GDP in the Treatment of Refractory and Relapsed Non-GCB DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542111	Keine Ergebnisse
130	NCT02229981; Early Phase Evaluation of ABC294640 in Patients With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma or Kaposi Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229981	Keine Ergebnisse
131	NCT00301301; A Retrospective Review of Gemcitabine, Methylprednisolone Cisplatin (GEM-P) With or Without Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301301	Keine Ergebnisse

132	NCT03153462; Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153462	Keine Ergebnisse
133	NCT00504751; Phase II Study of "VIPER" Chemotherapy in Rel/Ref DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504751	Andere Therapielinie
134	NCT00054665; PS-341 Alone and PS-341 Plus EPOCH Chemotherapy to Treat Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054665	Andere Therapielinie
135	NCT03352765; Rituximab, Bendamustine and Melphalan Chemotherapy Followed by Reinfusion of One's Own Stem Cell for Treatment of B-cell Lymphoma in Elderly Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352765	Keine Ergebnisse
136	NCT00655837; Trial to Define the Safety and Tolerability of SGN-40, Rituximab, and Gemcitabine in Patients With DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655837	Keine Ergebnisse
137	NCT01691898; A Study of Pinatuzumab Vedotin (DCDT2980S) Combined With Rituximab or Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) Combined With Rituximab or Obinutuzumab in Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898	Andere Therapielinie
138	NCT02060656; Phase II Study Comparing LR-GEM to R-GEM-P in Second-line Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma (LEGEND); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060656	Keine Ergebnisse
139	NCT02825836; BTK Inhibitor in B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825836	Keine Ergebnisse
140	NCT03233854; CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory CD19 Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma or B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854	Keine Ergebnisse
141	NCT02471911; KPT-330 Plus RICE for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471911	Keine Ergebnisse
142	NCT03255018; Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Gray-Zone Lymphoma (GZL), Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL), and Other Extranodal Diffuse Large B-cell Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255018	Keine Ergebnisse
143	NCT01030900; Phase II Trial of Alemtuzumab (Campath) and Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab (DA-EPOCH-R) in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell and Hodgkin Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030900	Keine Ergebnisse
144	NCT00209014; Phase II Trial of Thalidomide in Refractory/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Hodgkin's Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209014	Keine Ergebnisse

145	NCT01148108; Study of Canfosamide in Refractory or Relapsed Mantle Cell, Diffuse Large B Cell Lymphoma and Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01148108	Keine Ergebnisse
146	NCT02572453; Onalespib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Anaplastic Large Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572453	Keine Ergebnisse
147	NCT02413489; An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489	Andere Population
148	NCT00169195; Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin (R-GEMOX) for Refractory/Relapsed B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00169195	Andere Population
149	NCT02051257; Memory Enriched T Cells Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257	Keine Ergebnisse
150	NCT02112526; ACP-196, a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112526	Keine Ergebnisse
151	NCT02257567; A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567	Keine Ergebnisse
152	NCT03356054; Phase I-II Study in CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Refractory to First Line Chemotherapy or in First Relapse; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356054	Keine Ergebnisse
153	NCT02706405; JCAR014 and Durvalumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706405	Keine Ergebnisse
154	NCT03103971; huJCAR014 CAR-T Cells in Treating Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971	Keine Ergebnisse
155	NCT02992522; Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522	Keine Ergebnisse
156	NCT03418038; Ascorbic Acid and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418038	Keine Ergebnisse

157	NCT03277729; A Phase I/II Study to Evaluate the Safety of Cellular Immunotherapy Using Autologous T Cells Engineered to Express a CD20-Specific Chimeric Antigen Receptor for Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729	Keine Ergebnisse
158	NCT01955499; Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499	Keine Ergebnisse
159	NCT03038672; Nivolumab With or Without Varlilumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038672	Keine Ergebnisse
160	NCT01562990; Phase Ib/II Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544/R-GEMOX Combination in Diffuse Large B-cell Lymphoma at First or Second Relapse; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562990	Keine Ergebnisse
161	NCT02401048; A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048	Keine Ergebnisse
162	NCT01991184; A Study of GDC-0853 in Patients With Resistant B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991184	Keine Ergebnisse
163	NCT01897012; Alisertib and Romidepsin in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell or T-Cell Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897012	Keine Ergebnisse
164	NCT02950220; Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220	Keine Ergebnisse
165	NCT01434472; High-Dose Y-90-Ibritumomab Tiuxetan Added to Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplant Regimen for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434472	Keine Ergebnisse
166	NCT02348216; A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating Axicabtagene Ciloleucel in Subjects With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02348216	Andere Population
167	NCT03479268; Pevonedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268	Keine Ergebnisse
168	NCT03015896; Nivolumab and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015896	Keine Ergebnisse

169	NCT02568553; Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553	Keine Ergebnisse
170	NCT03223610; Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610	Keine Ergebnisse
171	NCT01865617; Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617	Keine Ergebnisse
172	NCT01851551; Phase 1/2 Study of VSLI Plus Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851551	Keine Ergebnisse
173	NCT00902525; Zevalin Twice in Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902525	Keine Ergebnisse
174	NCT02362997; Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362997	Keine Ergebnisse
175	NCT01944943; Phase II Study of Vismodegib in Patients With Refractory or Relapsed B-cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944943	Keine Ergebnisse
176	NCT01562977; Study to Evaluate Efficacy and Tolerance of R-GemOx in DLBCL and MCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562977	Keine Ergebnisse
177	NCT03272633; Irradiated Donor Cells Following Stem Cell Transplant in Controlling Cancer in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272633	Keine Ergebnisse
178	NCT00445341; Flavopiridol to Treat Relapsed Mantle Cell Lymphoma or Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445341	Andere Therapielinie
179	NCT02650999; Phase I/II Study of Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell Therapy for Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999	Keine Ergebnisse
180	NCT00867087; Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867087	Andere Therapielinie
181	NCT03106428; A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Patients With Selected Relapsed/Refractory Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106428	Keine Ergebnisse
182	NCT00511043; PTK787 in Refractory or Relapsed Diffuse Large Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511043	Keine Ergebnisse

183	NCT01397825; MLN8237 in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab +/- Vincristine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397825	Andere Population
184	NCT02981745; Study of Safety,Efficacy and Pharmacokinetics of CT-1530 in Patients With Relapsed or Refractory B Cell Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, and Waldenstrom's Macroglobulinemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981745	Keine Ergebnisse
185	NCT00073957; Y 90 Ibritumomab Tiuxetan &Rituximab Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073957	Andere Therapielinie
186	NCT01415765; MLN4924 Compared With MLN4924 Plus Chemotherapy for Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415765	Keine Ergebnisse
187	NCT00303953; PXD101 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303953	Andere Population
188	NCT01078922; Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Non Hodgkin Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078922	Andere Population
189	NCT02747732; Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732	Keine Ergebnisse
190	NCT03276468; Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468	Keine Ergebnisse
191	NCT01101581; Study of Veltuzumab and 90Y-Epratuzumab in Relapsed/Refractory, Aggressive NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101581	Keine Ergebnisse
192	NCT03460977; PF-06821497 Treatment Of Relapsed/Refractory SCLC, Castration Resistant Prostate Cancer, and Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460977	Keine Ergebnisse
193	NCT02488512; Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 90Y-Dotatoc in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell and Mantle Cell Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488512	Keine Ergebnisse
194	NCT03309878; Mogamulizumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309878	Keine Ergebnisse
195	NCT03456726; Study of Tazemetostat in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma With EZH2 Gene Mutation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456726	Keine Ergebnisse

196	NCT01796470; Entospletinib in Combination With Idelalisib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470	Keine Ergebnisse
197	NCT02374333; Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	Keine Ergebnisse
198	NCT00086840; CCI-779 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086840	Keine Ergebnisse
199	NCT00383565; FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383565	Andere Therapielinie
200	NCT00275431; Phase II Safety and Efficacy Study of Single-agent AT-101 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275431	Keine Ergebnisse
201	NCT02623920; Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920	Keine Ergebnisse
202	NCT02431988; Evaluation of CAR19 T-cells as an Optimal Bridge to Allogeneic Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431988	Keine Ergebnisse
203	NCT03467373; A Study of RO7082859 in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Chemotherapy in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373	Keine Ergebnisse
204	NCT02702141; A Safety Study of SGN-CD19B in Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702141	Keine Ergebnisse
205	NCT02142530; Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142530	Keine Ergebnisse
206	NCT03132584; Cyclophosphamide and Alemtuzumab In Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132584	Keine Ergebnisse
207	NCT01435720; Safety and Tolerability Study of SNS01-T in Relapsed or Refractory B Cell Malignancies (Multiple Myeloma, B Cell Lymphoma, or Plasma Cell Leukemia (PCL)); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435720	Keine Ergebnisse
208	NCT00867529; Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529	Andere Population

209	NCT01722305; Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma or Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Intraocular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722305	Keine Ergebnisse
210	NCT02953509; Trial of Hu5F9-G4 in Combination With Rituximab in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953509	Keine Ergebnisse
211	NCT01799889; Entospletinib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799889	Andere Population
212	NCT01403636; A Study of Investigational SAR245409 in Patients With Certain Lymphoma or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403636	Andere Population
213	NCT02168907; CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907	Keine Ergebnisse
214	NCT02281279; Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279	Keine Ergebnisse
215	NCT00109824; Decitabine With or Without Valproic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109824	Keine Ergebnisse
216	NCT02109224; Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224	Keine Ergebnisse
217	NCT03458260; Study of Pixantrone in CD20+ Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458260	Keine Ergebnisse
218	NCT01812005; Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812005	Keine populationspezifischen Ergebnisse
219	NCT00490009; Phase 2 Study of Bexxar in Relapsed/Refractory DLCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490009	Andere Therapielinie
220	NCT00671112; Everolimus and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671112	Keine Ergebnisse
221	NCT00006383; Liposomal Vincristine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006383	Keine Ergebnisse

222	NCT02393157; Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157	Keine Ergebnisse
223	NCT00086944; Oblimersen, Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086944	Keine Ergebnisse
224	NCT02631044; Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044	Keine Ergebnisse
225	NCT02303392; Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392	Keine Ergebnisse
226	NCT00644189; Oral Clofarabine for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644189	Andere Therapielinie
227	NCT00110071; Iodine I 131 Tositumomab and Fludarabine Phosphate in Treating Older Patients Who Are Undergoing an Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071	Andere Population
228	NCT00290472; CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472	Andere Population
229	NCT01748721; MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721	Keine Ergebnisse
230	NCT02952508; Study of CLR 131 in Relapsed or Refractory Select B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952508	Keine Ergebnisse
231	NCT03185494; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185494	Keine Ergebnisse
232	NCT03097770; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD20; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097770	Keine Ergebnisse
233	NCT01864889; Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	Keine Ergebnisse
234	NCT00006695; Monoclonal Antibody Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating	Andere Population

	Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006695	
235	NCT01029366; CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	Andere Population
236	NCT01735604; Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients With Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604	Andere Population
237	NCT01158274; RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274	Keine Ergebnisse
238	NCT02721407; Anti-CD22 CAR-T Therapy for CD19-refractory or Resistant Lymphoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407	Keine Ergebnisse
239	NCT01842672; Mitoxantrone and Clofarabine for Treatment of Recurrent NHL or Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672	Keine Ergebnisse
240	NCT00022555; Bryostatın 1 Plus Vincristine in Treating Patients With Recurrent or Refractory HIV-Related Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022555	Keine Ergebnisse
241	NCT00275080; Vorinostat and Decitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080	Keine Ergebnisse
242	NCT01719250; Buparlisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719250	Keine Ergebnisse
243	NCT01232556; A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab For Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Patients Who Are Not Candidates For Intensive High-Dose Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232556	Keine Ergebnisse
244	NCT00082784; Bortezomib and Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent B-Cell Neoplasms; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784	Keine Ergebnisse
245	NCT00006708; S0019 Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006708	Keine Ergebnisse
246	NCT02819583; CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583	Keine Ergebnisse

247	NCT01939327; Safety and Efficacy of Revlimid® (Lenalidomide) With Mabthera® (Rituximab) in Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939327	Keine Ergebnisse
248	NCT02851589; Study Evaluating the Efficacy and Safety of PCAR-019 in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589	Keine Ergebnisse
249	NCT01658319; Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319	Keine Ergebnisse
250	NCT00933985; Obatoclax Mesylate, Vincristine Sulfate, Doxorubicin Hydrochloride, and Dexrazoxane Hydrochloride in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933985	Keine Ergebnisse
251	NCT01231919; MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919	Keine Ergebnisse
252	NCT03162536; Safety, PK, PD, and Antitumor Activity of ARQ 531 in Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536	Keine Ergebnisse
253	NCT00101205; Oxaliplatin, Ifosfamide and Etoposide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101205	Keine Ergebnisse
254	NCT00156013; Clofarabine for Relapsed or Refractory T-Cell or B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156013	Andere Population
255	NCT01678443; Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443	Andere Therapielinie
256	NCT02914938; A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914938	Keine Ergebnisse
257	NCT03147885; Selinexor Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced B Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885	Keine Ergebnisse
258	NCT02240719; Everolimus and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719	Keine Ergebnisse
259	NCT00103272; 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272	Andere Population

260	NCT00101270; Oxaliplatin and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270	Keine Ergebnisse
261	NCT00994500; Vorinostat and Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500	Keine Ergebnisse
262	NCT00532259; CT-011 MAb in DLBCL Patients Following ASCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532259	Andere Therapielinie
263	NCT00217412; Vorinostat With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412	Keine Ergebnisse
264	NCT02685670; Competitive Transfer of α CD19-TCRz-CD28 and α CD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670	Keine Ergebnisse
265	NCT00601718; Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718	Andere Population
266	NCT01261247; Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247	Keine populationspezifischen Ergebnisse
267	NCT00006473; Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473	Keine Ergebnisse
268	NCT01075321; Everolimus and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321	Keine Ergebnisse
269	NCT00073918; Iodine I 131 Tositumomab, Etoposide and Cyclophosphamide Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918	Andere Therapielinie
270	NCT00058461; Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461	Keine Ergebnisse
271	NCT00304005; VNP40101M in Treating Patients With Richter Syndrome or Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Lymphoproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304005	Keine Ergebnisse

272	NCT01685606; Study of Infusion of Blood Cells (Lymphocytes) to Stimulate the Immune System to Fight Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685606	Andere Population
273	NCT02071888; Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Hematological Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071888	Keine Ergebnisse
274	NCT03019666; Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666	Keine Ergebnisse
275	NCT02652910; Memory-enriched CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910	Keine Ergebnisse
276	NCT00005811; Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811	Keine Ergebnisse
277	NCT00089076; MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076	Andere Population
278	NCT00005631; Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Large Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005631	Keine Ergebnisse
279	NCT00343798; A Pilot Study to Evaluate the Co-Infusion of Ex Vivo Expanded Cord Blood Cells With an Unmanipulated Cord Blood Unit in Patients Undergoing Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798	Keine Ergebnisse
280	NCT01789255; Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255	Andere Population
281	NCT00138164; Denileukin Diftitox in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138164	Keine Ergebnisse
282	NCT01326702; Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702	Andere Population
283	NCT00077194; FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077194	Keine Ergebnisse
284	NCT00059904; Rituximab and Interleukin-2 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Intermediate- or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059904	Keine Ergebnisse

285	NCT00078858; Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858	Keine Ergebnisse
286	NCT00112723; Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723	Andere Population
287	NCT01110135; Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135	Andere Population
288	NCT00062296; Epirubicin and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062296	Keine Ergebnisse
289	NCT01760655; Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655	Keine Ergebnisse
290	NCT02153580; Cellular Immunotherapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia or B-Cell Prolymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580	Keine Ergebnisse
291	NCT01273766; Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766	Andere Population
292	NCT00119392; Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392	Andere Population
293	NCT00006669; Rituximab Followed by Combination Chemotherapy in Treating Patients With Refractory or Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006669	Keine Ergebnisse
294	NCT00058019; Ixabepilone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058019	Andere Population
295	NCT02892695; PCAR-119 Bridge Immunotherapy Prior to Stem Cell Transplant in Treating Patients With CD19 Positive Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695	Keine Ergebnisse

296	NCT00791011; Phase 1b Lymphoma Study of AMG 655 in Combination With Bortezomib or Vorinostat; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00791011	Keine Ergebnisse
297	NCT02961816; Panobinostat Combined With High-Dose Gemcitabine/Busulfan/Melphalan With Autologous Stem Cell Transplant for Patients With Refractory/Relapsed Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02961816	Keine Ergebnisse
298	NCT01116154; Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154	Keine Ergebnisse
299	NCT00053105; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053105	Keine Ergebnisse
300	NCT00003575; Interleukin-12 Following Chemotherapy in Treating Patients With Refractory HIV-Associated Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003575	Keine Ergebnisse
301	NCT00006125; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Intermediate-Grade or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006125	Keine Ergebnisse
302	NCT01943682; Safety Study of CPX-351 in Children With Relapsed Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943682	Keine Ergebnisse
303	NCT00789776; Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation, and Donor Bone Marrow Transplant Followed by Donor Natural Killer Cell Therapy, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776	Keine Ergebnisse
304	NCT03259503; Olaparib Combined With High-Dose Chemotherapy for Refractory Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259503	Keine Ergebnisse
305	NCT02420795; Study of Oral ONC201 in Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420795	Keine Ergebnisse
306	NCT00089011; Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011	Andere Population
307	NCT00078949; Comparison of Two Salvage Chemotherapy Regimens Before Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Maintenance Rituximab in Treating Patients With	Andere Population

	Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078949	
308	NCT00040846; Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846	Andere Population
309	NCT01231412; Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412	Andere Population
310	NCT00438880; Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880	Andere Therapielinie
311	NCT01199562; Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562	Keine Ergebnisse
312	NCT01251575; Sirolimus, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-versus-Host Disease in Treating Patients With Blood Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575	Keine Ergebnisse
313	NCT03372837; Phase III Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Recurrent/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372837	Keine Ergebnisse
314	NCT00097929; An Investigational Drug Study With Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma (0683-013); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097929	Andere Population
315	NCT00435916; Study of SGN-40 in Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435916	Andere Population
316	NCT01423539; A Study of Navitoclax in Addition to Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NAVIGATE); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423539	Keine Ergebnisse
317	NCT00667615; Trial of Vorinostat in Combination With Cyclophosphamide, Etoposide, Prednisone and Rituximab for Elderly Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667615	Andere Population
318	NCT00799513; Trial on Lenalidomide Given as Maintenance Therapy for Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799513	Andere Therapielinie

319	NCT01479842; Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842	Andere Population
320	NCT02597387; Clinical Trial of Mitoxantrone HCL Liposome Injection in Patients With Relapsed DLBCL and PT/NKCLs; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597387	Keine Ergebnisse
321	NCT00436280; Chemotherapy for Patients With Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436280	Keine Ergebnisse
322	NCT00491491; Zevalin-beam for Aggressive Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491491	Keine Ergebnisse
323	NCT02323230; A Study of DPX-Survivac Vaccine Therapy in Patients With Recurrent Survivin-expressing DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323230	Keine Ergebnisse
324	NCT01193842; Vorinostat and Combination Chemotherapy With Rituximab in Treating Patients With HIV-Related Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Other Aggressive B-Cell Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193842	Andere Therapielinie
325	NCT03035331; Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035331	Keine Ergebnisse
326	NCT01527045; Donor Atorvastatin Treatment in Preventing Severe Acute GVHD After Nonmyeloablative Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527045	Keine Ergebnisse
327	NCT01028716; Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028716	Keine Ergebnisse
328	NCT01397591; Ofatumumab and Bortezomib in Subjects With Relapsed CD20+Diffuse Large B Cell, Follicular, or Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397591	Andere Population
329	NCT00278382; Sorafenib in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278382	Keine Ergebnisse
330	NCT01686165; Belinostat and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Patients W/Relapsed Aggressive B-Cell NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686165	Andere Population
331	NCT00054639; Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639	Andere Therapielinie
332	NCT00028613; Radiolabeled Monoclonal Antibody in Treating Patients With Previously Treated Large Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028613	Keine Ergebnisse

333	NCT00052923; Stem Cell Transplantation With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Progressive B-Cell Diffuse Large Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052923	Keine Ergebnisse
334	NCT00016094; S0108 Bevacizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016094	Keine Ergebnisse
335	NCT00538187; Obatoclox and Bortezomib in Treating Patients With Aggressive Relapsed or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538187	Keine Ergebnisse
336	NCT00131937; Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Recurrent Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131937	Andere Therapielinie
337	NCT01769222; Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222	Andere Population
338	NCT01318317; Genetically Engineered Lymphocyte Therapy After Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk, Intermediate-Grade, B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318317	Keine Ergebnisse
339	NCT00042913; Epratuzumab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042913	Keine Ergebnisse
340	NCT01815749; Genetically Modified T-cell Infusion Following Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749	Keine Ergebnisse
341	NCT00918333; Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333	Keine populationspezifischen Ergebnisse
342	NCT01177371; High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371	Keine Ergebnisse
343	NCT01131208; Biomarkers in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Combination Chemotherapy With or Without Rituximab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131208	Keine Ergebnisse
344	NCT00898157; Study of Biomarkers Using Tissue Samples From Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Combination Chemotherapy With or Without Rituximab on	Keine Ergebnisse

	Clinical Trial ECOG-E4494; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898157	
345	NCT00002649; Interleukin-2 or Observation Following Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002649	Andere Population
346	NCT02086591; A Phase II Study of Doxycycline in Relapsed NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086591	Andere Population
347	NCT02483000; Anti-CD20 Radioimmunotherapy Before Chemotherapy and Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483000	Keine Ergebnisse
348	NCT00288067; Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067	Andere Population
349	NCT01045928; Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928	Keine Ergebnisse
350	NCT01959477; Dose Monitoring of Busulfan and Combination Chemotherapy in Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477	Keine Ergebnisse
351	NCT02037256; Bortezomib and Filgrastim in Promoting Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256	Keine Ergebnisse
352	NCT01558778; Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778	Keine Ergebnisse
353	NCT01805037; Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037	Keine Ergebnisse
354	NCT00561756; Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561756	Keine Ergebnisse
355	NCT01159067; Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067	Keine Ergebnisse
356	NCT01588015; Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015	Andere Population

357	NCT00795769; Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769	Andere Population
358	NCT03246906; Comparison of Triple GVHD Prophylaxis Regimens for Nonmyeloablative or Reduced Intensity Conditioning Unrelated Mobilized Blood Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246906	Keine Ergebnisse
359	NCT00408681; Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681	Andere Population
360	NCT01044745; Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745	Keine Ergebnisse
361	NCT00891072; Gossypol, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891072	Keine Ergebnisse
362	NCT00566228; Two Different Methods of Collecting Stem Cells For an Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Diffuse Large Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566228	Keine Ergebnisse
363	NCT00489203; Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203	Keine Ergebnisse
364	NCT01233921; Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921	Andere Population
365	NCT00987493; Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987493	Keine Ergebnisse
366	NCT00458731; Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731	Keine Ergebnisse
367	NCT01076270; Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270	Andere Population
368	NCT00799461; Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term	Andere Population

	Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461	
369	NCT00017381; Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381	Keine Ergebnisse
370	NCT00118170; Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170	Keine Ergebnisse
371	NCT01129193; AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193	Anderer Population
372	NCT00856388; Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388	Anderer Population
373	NCT00105001; Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil With or Without Sirolimus in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001	Anderer Population
374	NCT00010192; Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010192	Keine Ergebnisse
375	NCT00499811; Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma and Liver Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499811	Keine Ergebnisse
376	NCT00769288; FAU in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769288	Keine Ergebnisse
377	NCT01035463; Lenalidomide Maintenance Therapy After High Dose BEAM With or Without Rituximab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01035463	Anderer Studientyp
378	NCT00348985; PXD101 and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348985	Keine Ergebnisse
379	NCT00293345; 3-AP and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345	Keine Ergebnisse
380	NCT00354185; PXD101 and 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354185	Keine Ergebnisse

381	NCT00089271; 17-DMAG in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089271	Keine Ergebnisse
382	NCT00096005; Tanespimycin and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096005	Keine Ergebnisse
383	NCT00077155; Cilengitide (EMD 121974) in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077155	Keine Ergebnisse
384	NCT00003970; Genetic Testing Plus Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003970	Keine Ergebnisse
385	NCT00049504; Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504	Andere Population
386	NCT00608361; Dasatinib in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphomas That Are Metastatic or Cannot Be Removed By Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361	Keine Ergebnisse
387	NCT01769911; Genetically Modified Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911	Keine Ergebnisse
388	NCT00536601; High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601	Keine Ergebnisse
389	NCT00416923; Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923	Keine Ergebnisse
390	NCT01839916; Donor T Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916	Keine Ergebnisse
391	NCT00898872; SWOG-9245 Collecting and Storing Tissue Samples From Patients With Relapsed or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma After Treatment on a Southwest Oncology Group Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898872	Keine Ergebnisse
392	NCT01427881; Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881	Andere Population
393	NCT01529827; Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827	Andere Population

394	NCT01093586; Donor Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586	Keine Ergebnisse
395	NCT00534118; Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118	Keine Ergebnisse
396	NCT00006251; Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251	Keine Ergebnisse
397	NCT00004241; 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Advanced Epithelial Cancer, Malignant Lymphoma, or Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004241	Keine Ergebnisse
398	NCT00118352; Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352	Andere Population
399	NCT00060112; Oblimersen and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumor or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060112	Keine Ergebnisse
400	NCT00014235; Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235	Keine Ergebnisse
401	NCT00890747; Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747	Andere Population
402	NCT00101244; SB-715992 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101244	Keine Ergebnisse
403	NCT00019708; Geldanamycin Analogue in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019708	Keine Ergebnisse
404	NCT00098891; MS-275 and Isotretinoin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098891	Keine Ergebnisse
405	NCT03128359; High Dose Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft Versus Host Disease in Patients With Hematological Malignancies Undergoing	Keine Ergebnisse

	Myeloablative or Reduced Intensity Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128359	
406	NCT00054483; Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483	Keine Ergebnisse
407	NCT00025415; Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415	Keine Ergebnisse
408	NCT00450385; Genes in Predicting Outcome of Patients With DLBCL Treated With Rituximab and Combination Chemotherapy (R-CHOP); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450385	Andere Therapielinie
409	NCT00012051; Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplant With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012051	Keine Ergebnisse
410	NCT00002941; Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002941	Keine Ergebnisse
411	NCT00064246; Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan and Rituximab in Treating Patients With Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064246	Keine Ergebnisse
412	NCT02652715; Salvia Hispanica Seed in Reducing Risk of Disease Recurrence in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652715	Keine Ergebnisse
413	NCT01273090; Imetelstat Sodium in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273090	Keine Ergebnisse
414	NCT01408043; Etoposide, Filgrastim, and Plerixafor in Improving Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043	Keine Ergebnisse
415	NCT01258998; Study of Akt Inhibitor MK2206 in Patients With Relapsed Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998	Andere Population
416	NCT00003210; Interleukin-12 in Treating Patients With Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003210	Keine Ergebnisse
417	NCT00058305; Bryostatin 1 Plus Vincristine in Treating Patients With Progressive or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma After Bone Marrow or Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058305	Keine Ergebnisse

418	NCT01419795; Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795	Andere Population
419	NCT01652014; Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014	Keine Ergebnisse
420	NCT00003196; Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196	Keine Ergebnisse
421	NCT01523223; Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematolymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223	Andere Population
422	NCT00028665; Cyclophosphamide W/or W/Out Rituximab and Peripheral Stem Cell Transplantation in Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028665	Keine Ergebnisse
423	NCT00003166; Bryostatatin and Vincristine in B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166	Keine Ergebnisse
424	NCT00072514; Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514	Andere Population
425	NCT01053494; Massage Therapy Given by Caregiver in Treating Quality of Life of Young Patients Undergoing Treatment for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053494	Keine Ergebnisse
426	NCT00004057; Paclitaxel Plus L-778,123 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004057	Keine Ergebnisse
427	NCT00004858; Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004858	Keine Ergebnisse
428	NCT00060372; Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372	Andere Population
429	NCT01475058; CD19 CAR T Cells for B Cell Malignancies After Allogeneic Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058	Keine Ergebnisse

430	NCT00243087; Investigation of Safety, Tolerability and Maximum Tolerated Dose (MTD) of BI 2536 in Patients With Recurrent Advanced Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243087	Keine Ergebnisse
431	NCT00002663; Biological Therapy in Treating Patients at High-Risk or With Lymphoma, Lymphoproliferative Disease, or Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002663	Keine Ergebnisse
432	NCT00521430; Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430	Andere Population
433	NCT00006368; Yttrium Y 90 SMT 487 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006368	Keine Ergebnisse
434	NCT00003294; Chemotherapy Given With Amifostine and Filgrastim in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294	Keine Ergebnisse
435	NCT00019513; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019513	Keine Ergebnisse
436	NCT00002471; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute B-Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002471	Keine Ergebnisse
437	NCT00062114; Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan and Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062114	Keine Ergebnisse
438	NCT00007956; Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007956	Keine Ergebnisse
439	NCT00003073; Chemotherapy in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Meningeal Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003073	Keine Ergebnisse
440	NCT00788125; Dasatinib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Young Patients With Metastatic or Recurrent Malignant Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788125	Keine Ergebnisse
441	NCT00052442; 10-Propargyl-10-Deazaaminopterin in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052442	Andere Population
442	NCT00002725; Bryostatins-1 in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002725	Keine Ergebnisse

443	NCT00004101; Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004101	Keine Ergebnisse
444	NCT00003245; Irinotecan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003245	Keine Ergebnisse
445	NCT00004086; Radiolabeled Monoclonal Antibody, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004086	Keine Ergebnisse
446	NCT00047021; Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047021	Keine Ergebnisse
447	NCT00589381; Fenretinide Lym-X-Sorb™ in Treating Patients With Recurrent or Resistant Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589381	Keine Ergebnisse
448	NCT00003414; Graft-Versus-Host Disease in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma or Hodgkin's Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003414	Keine Ergebnisse
449	NCT00007865; Combination Chemotherapy Plus Rituximab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007865	Keine Ergebnisse
450	NCT00622388; Ofatumumab in Patients With Relapsed/Progressive Diffused Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Ineligible for or Relapse/Progression After Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00622388	Andere Therapielinie
451	NCT00329030; Rituxan vs Bexxar When Combined With Carmustine, Etoposide, Cytarabine and Melphalan (BEAM) With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (BMT CTN 0401); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329030	Keine populationspezifischen Ergebnisse
452	NCT00225212; Rituximab After Autologous Stem Cell Transplant for Relapsed B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00225212	Andere Population
453	NCT01314014; Imexon for Relapsed Follicular and Aggressive Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01314014	Andere Population
454	NCT01118013; Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies or Secondary Myelodysplasia Previously Treated With High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118013	Keine populationspezifischen Ergebnisse
455	NCT03558750; Rituximab, Lenalidomide, and Nivolumab in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Germinal Center Type Diffuse Large B Cell Lymphoma or Primary Central	Keine Ergebnisse

	Nervous System Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558750	
456	NCT03571828; Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of AMG 562 in Subjects With r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571828	Keine Ergebnisse
457	NCT03520920; BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Patients With Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520920	Keine Ergebnisse
458	NCT03484702; Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702	Keine Ergebnisse
459	NCT02777736; CNS Prophylaxis in Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777736	Keine Ergebnisse
460	NCT00842595; Efficacy , Safety of Treatment R NIMP for Relapsed Aggressive Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842595	Keine Ergebnisse
461	NCT03079947; Effectiveness of Circulating DNA for Predicting the Relapse and Overall Survival in NHL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03079947	Keine Ergebnisse
462	NCT01481272; Ofatumumab With IVAC Salvage Chemotherapy in Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481272	Keine Ergebnisse
463	NCT00137995; R-ICE Versus R-DHAP in Patients Aged 18-65 With Relapse Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00137995	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
464	NCT02329080; New Combination of Chemoimmunotherapy for Systemic B-cell Lymphoma With Central Nervous System Involvement; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329080	Keine Ergebnisse
465	NCT03527147; Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527147	Keine Ergebnisse
466	NCT00294632; Lenalidomide and Rituximab in the Treatment of Relapsed Mantle Cell Lymphoma (MCL) and Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00294632	Keine Ergebnisse
467	NCT01321541; Comparison of Pixantrone + Rituximab With Gemcitabine + Rituximab in Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma or Follicular Grade 3 Lymphoma Who Have Relapsed After Therapy and Are Not Eligible for Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321541	Keine Ergebnisse

468	NCT00607854; Safety of Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®) in Combination With a Fludarabine-based Reduced Intensity Conditioning (RIC) Regimen (ZEVALLO 2007); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607854	Keine Ergebnisse
469	NCT01606605; Treatment Resistance Related With Gene Expression Profile of Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606605	Keine Ergebnisse
470	NCT00022971; Combination Antibody Therapy for Relapsed Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022971	Keine Ergebnisse
471	NCT03123718; High-dose Intravenous Methotrexate Versus Intrathecal Methotrexate for Central Nervous System Prophylaxis in DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123718	Keine Ergebnisse
472	NCT00980304; R Retreatment in 1st Relapsed DLBCL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980304	Keine Ergebnisse
473	NCT03547115; A Phase 1 Study of Voruciclib in Subjects With B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547115	Keine Ergebnisse
474	NCT02499003; GOAL: GA101 Plus Pixantrone for Relapsed Aggressive Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02499003	Keine Ergebnisse
475	NCT02983097; Therapy of Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide + Rituximab, Dexamethasone, High-dose ARA-C and CisP; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983097	Keine Ergebnisse
476	NCT02134782; Yoga Fatigue Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134782	Keine Ergebnisse
477	NCT00003957; Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003957	Keine Ergebnisse
478	NCT02446457; Study of Rituximab Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Relapsed Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446457	Keine Ergebnisse
479	NCT00837174; Relapsed and/or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837174	Keine Ergebnisse
480	NCT00569283; Donor Natural Killer Cell Infusion in Preventing Relapse or Graft Failure in Patients Who Have Undergone Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569283	Keine Ergebnisse
481	NCT00695409; Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Rituximab, and High-Dose Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With	Keine Ergebnisse

	Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00695409	
482	NCT01300026; AMG 319 Lymphoid Malignancy FIH; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300026	Keine Ergebnisse
483	NCT00003887; Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887	Keine Ergebnisse
484	NCT01947140; Pralatrexate + Romidepsin in Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01947140	Keine Ergebnisse
485	NCT00310128; Combination Chemotherapy Followed by Rituximab and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Relapsed or Refractory AIDS-Related Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00310128	Keine Ergebnisse
486	NCT00004916; Ifosfamide, Teniposide, and Paclitaxel in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004916	Keine Ergebnisse
487	NCT02992483; Phase I Study of MIK665, a Mcl-1 Inhibitor, in Patients With Refractory or Relapsed Lymphoma or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992483	Keine Ergebnisse
488	NCT01307592; Gemcitabine Hydrochloride, Rituximab, Oxaliplatin, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory, Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01307592	Keine Ergebnisse
489	NCT00889408; DT2219ARL for Relapsed or Refractory CD19 (+), CD 22 (+) B-Lineage Leukemia Or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889408	Keine Ergebnisse
490	NCT01786135; A Safety Study of SGN-CD19A for B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786135	Keine Ergebnisse
491	NCT02238522; Phase 1 Study Evaluating ZEN003365 in Relapsed/Refractory Lymphoproliferative Malignancies or Relapsed/Refractory AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238522	Keine Ergebnisse
492	NCT00069966; Pixantrone, Cytarabine, Methylprednisolone, and Cisplatin in Treating Patients With Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in First Relapse; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069966	Keine Ergebnisse
493	NCT00863369; Bortezomib and Gemcitabine in Treating Patients With Relapsed B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00863369	Keine Ergebnisse

Thema:

Klinische Studien zur Therapie des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) (ICTRP)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	NCT03440567; elumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440567	Keine Ergebnisse
02	NCT03422523; Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy ARGO; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03422523	Keine Ergebnisse
03	NCT03401853; Rituximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401853	Keine Ergebnisse
04	NCT03391466; A Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucele Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma ZUMA-7; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391466	Keine Ergebnisse
05	NCT03372837; Phase III Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Recurrent/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372837	Keine Ergebnisse
06	CTRI/2017/12/010783; Study of Selinexor in patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19957	Andere Intervention
07	NCT03349346; Idelalisib With Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (RICE) in Children and Adolescents; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03349346	Keine Ergebnisse
08	NCT03367143; Lenalidomide Plus ICE in the Treatment of Refractory and Relapsed DLBCL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367143	Keine Ergebnisse
09	NCT03376958; Treatment of Relapsed /Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03376958	Keine Ergebnisse
10	EUCTR2016-001058-16-DK; A Phase II Trial of Idelalisib in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16	Keine Ergebnisse
11	NCT03321643; Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory	Keine Ergebnisse

	Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321643	
12	NCT03340766; Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340766	Keine Ergebnisse
13	NCT03287817; CD19/22 CAR T Cells (AUTO3) for the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287817	Keine Ergebnisse
14	NCT03349450; DPX-Survivac and Checkpoint Inhibitor in DLBCL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03349450	Keine Ergebnisse
15	NCT03233854; CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory CD19 Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma or B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03233854	Keine Ergebnisse
16	EUCTR2016-004682-11-GB; A Phase I/II study to evaluate AUTO3 in adults with Diffuse Large B Cell Lymphoma who have previously received approved treatment(s) and subsequently progressed.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11	Keine Ergebnisse
17	NCT03150329; Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150329	Keine Ergebnisse
18	NCT03136497; A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136497	Keine Ergebnisse
19	NCT03123393; TAK-659 in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123393	Keine Ergebnisse
20	NCT02976857; A Phase 1 Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in DLBCL Subjects; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976857	Keine Ergebnisse
21	NCT02951156; Avelumab In Combination Regimens That Include An Immune Agonist, Epigenetic Modulator, CD20 Antagonist and/or Conventional Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (R/R DLBCL) Javelin DLBCL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951156	Keine Ergebnisse
22	EUCTR2016-002480-34-DE; A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obinutuzumab in Combination with Idasanutlin and Venetoclax in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma and Obinutuzumab or Rituximab in combination with Idasanutlin and Venetoclax in patients with relapsed or refractory or diffuse large B-Cell lymphoma;	Keine Ergebnisse

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34	
23	NCT02926833; A Study Evaluating KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02926833	Keine Ergebnisse
24	EUCTR2016-001058-16-SE; A Phase II Trial of Idelalisib in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16	Keine Ergebnisse
25	EUCTR2016-001760-10-AT; Phase II single-arm study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in recurrent or not responding diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10	Keine Ergebnisse
26	NCT02874404; TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874404	Keine Ergebnisse
27	NCT02825836; BTK Inhibitor in B Cell Malignancies; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825836	Keine Ergebnisse
28	NCT02780830; AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02780830	Keine Ergebnisse
29	EUCTR2014-004689-11-HU; Open-label, randomised trial to evaluate the efficacy and safety of MOR00208 with bendamustine versus rituximab with bendamustine in adult patients with a cancer of B cells, a type of white blood cell responsible for producing antibodies, which has returned after a period of improvement or that has proved resistant, or does not respond to, treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11	Keine Ergebnisse
30	NCT02674750; Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CUDC-907 in Patients With RR DLBCL, Including Patients With MYC Alterations; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674750	Keine Ergebnisse
31	NCT02658968; Study of Betalutin for Treatment of Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (LYMRIT-37-05); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658968	Keine Ergebnisse
32	NCT02597387; Clinical Trial of Mitoxantrone HCL Liposome Injection in Patients With Relapsed DLBCL and PT/NKCLs; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02597387	Keine Ergebnisse
33	NCT02572453; Onalespib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Anaplastic Large Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02572453	Keine Ergebnisse

34	NCT02570542; Impact of CD34+ Cell Dose on Progression-free Survival Following High-Dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570542	Keine Ergebnisse
35	EUCTR2015-002100-83-DE; Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83	Keine Ergebnisse
36	EUCTR2014-004794-16-BE; To determine the dose of BI 836826-GemOx and the efficacy of BI 836826-GemOx versus R-GemOx in patients with relapsed/refractory DLBCL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16	Keine Ergebnisse
37	NCT02564744; Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability Debio 1562 in Combination With Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory DLBCL and Other Forms of NHL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564744	Keine Ergebnisse
38	EUCTR2015-001671-51-CZ; A study to compare the safety and efficacy of Brentuximab Vedotin when given with Bendamustine and Rituximab, compared to Bendamustine and Rituximab only in patients with relapsed or refractory CD-30 positive diffuse large B cell lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51	Keine Ergebnisse
39	NCT02443077; Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02443077	Keine Ergebnisse
40	NCT02445248; Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
41	EUCTR2014-003588-39-GB; Torch: A study to determine the safety and efficacy of the drug AZD2014 and to investigate additional toxicities in combination with rituximab in relapsed or refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39	Keine Ergebnisse
42	NCT02413489; An Efficacy and Safety Proof of Concept Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413489	Keine Ergebnisse
43	NCT02399085; A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide With MOR00208 in Patients With R-R DLBCL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02399085	Keine Ergebnisse

44	NCT02391116; Phase II Copanlisib in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02391116	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
45	NCT02366663; Combination Chemotherapy or 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan and Combination Chemotherapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366663	Keine Ergebnisse
46	NCT02282358; Study of Mocetinostat in Selected Patients With Mutations of Acetyltransferase Genes in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282358	Keine Ergebnisse
47	NCT02227251; A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227251	Anderer Studientyp
48	EUCTR2014-001949-25-DE; Study of Phase I/II of the combination of L19IL2 with Rituximab in Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001949-25	Keine Ergebnisse
49	EUCTR2014-001620-29-ES; Clinical trial to evaluate the treatment with a drug (lenalidomide) with the usually prescribed chemotherapy in patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma (sort of blood cancer) which did not respond to previous treatments and who can not receive high-dose chemotherapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29	Keine Ergebnisse
50	NCT02219737; Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02219737	Keine Ergebnisse
51	EUCTR2013-004014-17-IT; Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT).; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17	Keine Ergebnisse
52	EUCTR2013-004341-17-BE; Safety and Efficacy of ibrutinib in combination with lenalidomide and rituximab in patients with previously treated Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17	Keine Ergebnisse
53	NCT02142049; Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142049	Keine Ergebnisse

54	NCT02077166; Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077166	Keine Ergebnisse
55	NCT02055820; A Phase Ib, Open-Label Study Evaluating The Safety And Pharmacokinetics Of GDC-0199 (ABT-199) In Combination With Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine And Prednisone (Chop) In Patients With B-Cell Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) and DLBCL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02055820	Andere Population
56	EUCTR2012-004083-21-GB; A Study on the Effect of Tazemetostat (study drug) in Patients with Advanced Solid Tumors or with B Cell Lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21	Keine Ergebnisse
57	EUCTR2011-005150-62-BE; Study to determine the recommended dose, the safety and the efficacy of lenalidomide administered in association with obinutuzumab (GA101) for the treatment of relapsed/refractory B-cell Lymphoma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62	Keine Ergebnisse
58	NCT01805557; Phase II Randomized Study With R-DHAP +/- Bortezomib as Induction Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Patients Eligible to Transplantation. BR-DHAP Versus R-DHAP.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01805557	Keine Ergebnisse
59	EUCTR2012-002620-32-GB; A randomised study to test the effectiveness of LEnalidomide plus rituximab, GEmcitabine and methylprednisolone (LR-GEM) in comparison to rituximab, gemcitabine, methylprednisolone and cisplatiN (R-GEM-P) in treatment of Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL) for the second time (when it has relapsed or grown despite the first treatment); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002620-32	Keine Ergebnisse
60	EUCTR2012-000924-16-IT; Phase II randomized study with R-DHAP +/- Bortezomib as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT). BR-DHAP + BEAM + ASCT versus R-DHAP + BEAM + ASCT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16	Keine Ergebnisse
61	NCT01693614; Safety and Efficacy of BKM120 in Relapsed and Refractory NHL; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693614	Andere Population
62	EUCTR2011-005150-62-FR; Study to determine the recommended dose, the safety and the efficacy of lenalidomide administered in	Keine Ergebnisse

	association with obinutuzumab (GA101) for the treatment of relapsed/refractory B-cell Lymphoma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62	
63	NCT01676558; A Phase II Study of 131I-rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL); http://clinicaltrials.gov/show/NCT01676558	Keine Ergebnisse
64	EUCTR2012-000933-37-GR; Ofatumumab for lymphoma therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000933-37	Keine Ergebnisse
65	NCT01562990; Phase Ib/II Study of the Efficacy and Safety of the R-CMC544/R-GEMOX Combination in Diffuse Large B-cell Lymphoma at First or Second Relapse; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01562990	Keine Ergebnisse
66	NCT01555541; Study of Intensive Consolidation and Stem Cell Mobilization Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in High-risk Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01555541	Keine Ergebnisse
67	EUCTR2011-005781-38-DE; Study to investigate the efficacy and safety of the antibody blinatumomab in patients with lymph gland cancer which is rapidly progressing and either is reoccurring or did not respond to any other therapy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38	Andere Population
68	NCT01453205; A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01453205	Andere Therapielinie
69	EUCTR2009-013483-38-SE; Study of lenalidomide to evaluate safety and effectiveness in patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013483-38	Keine Ergebnisse
70	ISRCTN66315383; A study of GCS-100 in combination with chemo-immunotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma which have relapsed or are refractory to treatment; http://isrctn.com/ISRCTN66315383	Andere Therapielinie
71	EUCTR2008-004087-40-GB; A Phase 2 Study of GCS-100 in Combination with Chemo-immunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004087-40	Keine Ergebnisse
72	EUCTR2007-004190-26-BE; An open-label, single-arm, multi-center phase 2 trial with ofatumumab in patients with relapsed	Andere Therapielinie

	Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) ineligible for transplant or relapsed after autologous transplant; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004190-26	
73	EUCTR2006-002584-70-FR; A Phase II Multicenter, Open-Label Study of YM155 in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002584-70	Andere Therapielinie
74	EUCTR2006-002113-12-IT; Open label, uncontrolled, pilot, phase II study of histone-deacetylase inhibitor ITF2357 administered orally to subjects aged over 60 years with primary or secondary DLBCL refractory/ relapsed after conventional chemotherapy with or without prior immunotherapy - ND; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002113-12	Keine Ergebnisse
75	EUCTR2006-001985-17-FR; An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study of Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin plus Oral Enzastaurin as Treatment for Patients with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma - N/A; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17	Andere Population
76	ACTRN12606000373572; Outpatient Ifosfamide, Etoposide plus Rituximab (R-IE) for salvage in patients > 60 years with relapsed or refractory CD20 positive diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for stem cell transplant study; http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000373572.aspx	Keine Ergebnisse
77	ACTRN12606000350527; Outpatient-based fractionated Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (ICE) chemotherapy supported with pegfilgrastim for salvage and stem cell mobilisation in transplant eligible patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma; http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000350527.aspx	Keine Ergebnisse
78	EUCTR2005-002344-26-BE; GEMCITABINE-OXALIPLATINE PLUS RITUXIMAB (R-GEMOX) IN REFRACTORY/RELAPSED PATIENTS WITH CD20 POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, NON ELIGIBLE FOR HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY AUTOTRANSPLANTATION - R-GEMOX; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002344-26	Andere Population
79	EUCTR2004-001907-36-GB; A Phase II Clinical Trial of Oral Suberoylanilide Hydroxamic Acid (L-001079038) in Patients with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - L-001079038 in Relapsed DLBCL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001907-36	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet

80	NCT03558750; Rituximab, Lenalidomide, and Nivolumab in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Germinal Center Type Diffuse Large B Cell Lymphoma or Primary Central Nervous System Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03558750	Keine Ergebnisse
81	NCT03484819; Copanlisib and Nivolumab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03484819	Keine Ergebnisse
82	EUCTR2017-002261-22-ES; 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; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002261-22-ES	Keine Ergebnisse
83	NCT03305445; Nivolumab/Ipilimumab-Primed Immunotransplant for DLBCL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03305445	Keine Ergebnisse
84	NCT03273582; DPX-Survivac and Checkpoint Inhibitor in DLBCL; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273582	Keine Ergebnisse
85	NCT02628405; R-ICE and Lenalidomide in Treating Patients With First-Relapse/Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02628405	Keine Ergebnisse
86	NCT02600897; A Study of Obinutuzumab, Polatuzumab Vedotin, and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600897	Keine Ergebnisse
87	NCT02257567; A Study of Polatuzumab Vedotin (DCDS4501A) in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Bendamustine in Participants With Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02257567	Keine Ergebnisse
88	NCT01959698; Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma; http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959698	Keine Ergebnisse

Thema:

Klinische Studien zur Therapie des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL) (EU-CTR)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2011-005781-38; An Open Label, Multicenter, Exploratory Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Bispecific T-Cell Engager (BiTE) Blinatumomab in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38	Andere Population
02	2008-004087-40; A Phase 2 Study of GCS-100 in Combination with Chemo-immunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004087-40	Keine Ergebnisse
03	2016-001058-16; A Phase II Trial of Idelalisib in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16	Keine Ergebnisse
04	2007-004190-26; An open-label, single-arm, multi-center phase 2 trial with ofatumumab in patients with relapsed/progressive Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) ineligible for transplant or relapsed/progression after autologous transplant; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004190-26	Andere Therapielinie
05	2014-004509-34; Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CUDC-907 With and Without Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory MYC-Altered Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004509-34	Keine Ergebnisse
06	2006-002584-70; A Phase II Multicenter, Open-Label Study of YM155 in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002584-70	Andere Therapielinie
07	2011-002865-39; An open label, multicenter phase II study of intravenous SAR3419, an anti-CD19 antibody-maytansine conjugate, in combination with rituximab in patients with relapsed or refractory Diffuse Large B Cell lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002865-39	Andere Therapielinie
08	2011-003657-26; An open label non-randomized phase 2 study evaluating SAR3419, an anti-CD19 antibody – maytansine conjugate, administered as single agent by intravenous infusion to patients with relapsed or refractory CD19+ diffuse large B cell lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003657-26	Andere Therapielinie

09	2014-003588-39; Torch: A phase II study to determine the safety and efficacy of the dual mTORC inhibitor AZD2014 and to investigate additional toxicities in combination with rituximab in relapsed refractory DLBCL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39	Keine Ergebnisse
10	2011-003849-18; A MULTI-CENTER, PHASE IB/II, OPEN LABEL, SINGLE ARM STUDY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN PLUS RITUXIMAB (R-CMC544) ALTERNATING WITH GEMCITABINE-OXALIPLATIN PLUS RITUXIMAB (R-GEMOX) IN PATIENTS AGED FROM 18 TO 80 YEARS WITH CD20 AND CD22 POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL) IN RELAPSE AFTER/REFRACTORY TO 1ST OR 2ND LINE TREATMENT, WHO ARE NO CANDIDATES FOR AUTOLOGOUS TRANSPLANT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003849-18	Keine Ergebnisse
11	2010-022812-37; A phase 2 trial of AZD1152 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022812-37	Keine Ergebnisse
12	2015-001671-51; A RANDOMIZED, OPEN LABEL, PHASE 2 STUDY OF RITUXIMAB AND BENDAMUSTINE WITH OR WITHOUT BRENTUXIMAB VEDOTIN FOR RELAPSED OR REFRACTORY CD30-POSITIVE DIFFUSE LARGE B CELL LYMPHOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51	Keine Ergebnisse
13	2014-001620-29; Phase II clinical trial to evaluate the combination of lenalidomide with R-GDP (rituximab, gemcitabine, dexamethasone and cisplatin) in patients diagnosed with refractory diffuse large B-cell lymphoma not candidates for high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell transplantation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29	Keine Ergebnisse
14	2014-004689-11; A Phase II/III, Randomised, Multicentre Study of MOR00208 with Bendamustine versus Rituximab with Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11	Keine Ergebnisse
15	2011-005371-16; Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Fostamatinib in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL);	Keine Ergebnisse

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005371-16	
16	2012-002620-32; A randomised phase II study comparing LEnalidomide plus rituximab, GEmcitabine and methylprednisolone (LR-GEM) to rituximab, gemcitabine, methylprednisolone and cisplatin (R-GEM-P) in second-line treatment of Diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002620-32	Keine Ergebnisse
17	2016-001760-10; Phase II single-arm “window-of-opportunity” study of a combination of obinutuzumab (GA-101) and venetoclax (ABT-199) in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10	Keine Ergebnisse
18	2014-003060-20; A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
19	2010-024446-30; A PHASE II STUDY OF CHEMOTHERAPY, MOZOBIL AND G-CSF AS MOBILIZING THERAPY FOR DOUBLE AUTOLOGOUS TRANSPLANTATION (ASCT) IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B CELL NON HODGKIN LYMPHOMA (DLBCL), PET POSITIVE AFTER TWO R-DHAP; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024446-30	Keine Ergebnisse
20	2016-002205-19; A Phase 2, Multicenter, International, Open-Label, Safety and Efficacy Study of INCB050465 in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002205-19	Keine Ergebnisse
21	2013-004341-17; A Multicenter Open-Label, Phase 1b/2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Combination with Lenalidomide and Rituximab in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17	Keine Ergebnisse
22	2012-000924-16; Phase II randomized study with R-DHAP +/- Bortezomib as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT). BR-DHAP + BEAM + ASCT versus R-DHAP + BEAM + ASCT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16	Keine Ergebnisse

23	2008-003729-18; A phase II trial to evaluate the safety and activity of single-agent lenalidomide given as maintenance therapy after response to second-line therapy in patients with relapsed diffuse large B cell lymphoma, not eligible for high-dose chemotherapy and autologous transplantation [Lenalidomide and DLBCL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003729-18	Keine Ergebnisse
24	2010-024194-39; ENSAYO DE FASE III, MULTICÉNTRICO, ABIERTO Y ALEATORIZADO PARA COMPARAR LA EFICACIA DE GA101 (RO5072759) EN COMBINACIÓN CON CHOP (G-CHOP) FRENTE A RITUXIMAB Y CHOP (R-CHOP) EN PACIENTES CON LINFOMA DIFUSO DE CÉLULAS B GRANDES (LDCBG) CD20 POSITIVO NO TRATADOS PREVIAMENTE A PHASE III, MULTICENTER, OPEN-LABEL, RANDOMIZED TRIAL COMPARING THE EFFICACY OF GA101 (RO5072759) IN COMBINATION WITH CHOP (G-CHOP) VERSUS RITUXIMAB AND CHOP (R-CHOP) IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH CD20 POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39	Andere Therapielinie
25	2016-004682-11; A Single Arm, Open-Label, Multi-Centre, Phase I/II Study Evaluating the Safety and Clinical Activity of AUTO3, a CAR T Cell Treatment Targeting CD19 and CD22 Followed by Consolidation with Anti PD1 Antibody in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11	Keine Ergebnisse
26	2014-001949-25; A Phase I/II study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Rituximab in relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001949-25	Keine Ergebnisse
27	2016-003255-30; A Phase 2 Open-Label Study to Determine the Effect of Blinatumomab on Minimal Residual Disease in Subjects With High-risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma Post-autologous Hematopoietic Stem-cell Transplantation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30	Keine Ergebnisse
28	2014-004794-16; An open label multicenter Phase Ib/II trial to determine the dose of BI 836826 in combination with gemcitabine and oxaliplatin (GemOx) and the efficacy of BI 836826 – GemOx versus rituximab (R) with GemOx (R- GemOx) in patients with relapsed/refractory diffuse B-cell lymphoma (DLBCL) who are not eligible for, or have relapsed/progressed after autologous/allogenic	Keine Ergebnisse

	stem cell transplant; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16	
29	2013-003749-40; A Phase Ib/II, open label study evaluating the safety and pharmacokinetics of GDC-0199 (ABT-199) in combination with Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in patients with B Cell non-hodgkin's lymphoma (NHL) and DLBCL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40	Keine Ergebnisse
30	2011-001491-20; A phase II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of a salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus (Torisel™) added to the standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma – the STORM trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001491-20	Keine Ergebnisse
31	2015-005390-21; Multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Ibrutinib in combination with rituximab, gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone followed by Ibrutinib maintenance in patients with refractory/relapsed non-GCB diffuse large B-cell lymphoma non candidates to ASCT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21	Keine Ergebnisse
32	2017-002261-22; 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); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22	Keine Ergebnisse
33	2004-001907-36; A Phase II Clinical Trial of Oral Suberoylanilide Hydroxamic Acid (L-001079038) in Patients with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001907-36	Beobachtungsdauer bzw. -zeitpunkt unklar bzw. ungeeignet
34	2014-004848-36; An open-label, single-arm Phase II study in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) to evaluate efficacy and safety of treatment with single agent copanlisib and the impact of biomarkers thereupon; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004848-36	Keine Ergebnisse
35	2007-002917-38; A Randomised, Phase IIb Placebo-controlled Study of R-ICE Chemotherapy (Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide) with and without SGN-40 (anti-CD40 humanized monoclonal antibody) for Second-line Treatment of Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL);	Andere Therapielinie

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002917-38	
36	2011-002565-38; A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002565-38	Keine Ergebnisse
37	2016-003716-12; Phase 2 Study of TAK-659 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma After at Least 2 Prior Lines of Chemotherapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003716-12	Keine Ergebnisse
38	2016-001211-21; Phase I-II study combining Brentuximab Vedotin with second line salvage chemotherapy (R-DHAP) in CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma patients refractory to first line chemotherapy or in first relapse who are eligible for high dose treatment followed by autologous stem cell transplantation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001211-21	Keine Ergebnisse
39	2012-001597-29; Tumor uptake of 89Zirconium-ofatumumab and 89Zirconium-rituximab in diffuse large B cell lymphoma patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001597-29	Keine Ergebnisse
40	2015-004061-87; A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Tolerability of Debio 1562 in Combination with Rituximab in Patients with Relapsed and/or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Other Forms of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) who have stopped responding or have failed to respond to current cancer treatments; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004061-87	Keine Ergebnisse
41	2006-001985-17; An Open-label, Single Arm, Phase 2 Study of Rituximab, Gemcitabine, and Oxaliplatin plus Oral Enzastaurin as Treatment for Patients with Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17	Andere Population
42	2008-007802-12; An Open-label, Single-Arm, Phase 2 Study of Inotuzumab Ozogamicin Plus Rituximab in Subjects With Relapsed/Refractory CD22-Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12	Andere Therapielinie
43	2014-005299-26; An Open Label, Phase 2 Study to Evaluate Efficacy and Safety of Daratumumab in Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26	Keine Ergebnisse

44	2014-001361-28; A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or refractory follicular or diffuse large B-cell lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28	Keine Ergebnisse
45	2004-003801-26; Offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase II Studie:Dosiseskalation von Zevalin und zeitnahe Applikation der Hochdosischemotherapie BEAM gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zur Behandlung von refraktären und rezidierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003801-26	Keine Ergebnisse
46	2009-013483-38; A PHASE 2/3 MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE (REVLIMID®) VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013483-38	Keine Ergebnisse
47	2014-001977-15; A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15	Keine Ergebnisse
48	2016-002904-15; PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15	Keine Ergebnisse
49	2013-004014-17; Phase II study with Ga101-DHAP as induction therapy in relapsed/refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) patients before High-Dose chemotherapy BEAM with autologous stem cell transplantation (ASCT); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17	Keine Ergebnisse
50	2012-002208-41; An open-label phase II study of BKM120 in patients with relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma, mantle cell lymphoma and follicular lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002208-41	Keine Ergebnisse

51	2014-004688-19; A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19	Keine Ergebnisse
52	2012-000933-37; Phase II trial of ofatumumab combined with ESHAP as salvage therapy before autologous stem cell transplantation, for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) previously treated with a rituximab based regimen; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000933-37	Keine Ergebnisse
53	2017-001468-39; Phase 1b trial evaluating idelalisib in children and adolescents with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma or mediastinal B-cell lymphoma in combination with RICE; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001468-39	Keine Ergebnisse
54	2016-004718-90; A Phase 2b Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of the Combination of Ublituximab + TGR-1202 with or without Bendamustine and TGR-1202 alone in Patients with Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90	Keine Ergebnisse
55	2015-001999-22; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH POLATUZUMAB VEDOTIN AND LENALIDOMIDE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22	Keine Ergebnisse
56	2011-004377-84; A randomized, open-label, multicenter, phase II trial evaluating the safety and activity of pinatuzumab vedotin (DCDT2980S) in combination with rituximab or polatuzumab vedotin (DCDS4501A) in combination with rituximab and a non-randomized phase Ib/II evaluation of polatuzumab vedotin in combination with obinutuzumab in patients with relapsed or refractory B-cell Non Hodgkin's Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84	Andere Therapielinie
57	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); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86	Keine Ergebnisse

58	2016-005061-31; A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31	Keine Ergebnisse
59	2012-001790-86; A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed after Therapy with CHOP-R or an Equivalent Regimen and are Ineligible for Stem Cell Transplant; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86	Andere Population
60	2011-005150-62; A Phase Ib/II study of OBINUTUZUMAB combined with LENALIDOMIDE for the treatment of relapsed/refractory follicular and Aggressive (DLBCL and MCL) B-cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62	Keine Ergebnisse
61	2009-016378-34; An Open Label, Phase 1/2 Study of MEDI-551, a Humanized Monoclonal Antibody Directed Against CD19, in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Advanced B-Cell Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34	Keine Ergebnisse
62	2016-002480-34; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34	Keine Ergebnisse
63	2015-002100-83; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83	Keine Ergebnisse
64	2011-001246-14; Phase II multicentric study to evaluate the efficacy and the safety of Bendamustine in adjunct to Etoposide, Aracytabin and Melphalan (BeEAM) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in refractory/relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma patients;	Keine Ergebnisse

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001246-14	
65	2005-004630-41; A Phase 3 Clinical Study to Investigate the Prevention of Relapse in Lymphoma Using Daily Enzastaurin; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004630-41	Keine Ergebnisse
66	2012-005138-12; Randomized phase II study of treatment with R-CHOP vs Bortezomib-R-CAP for young patients with poor IPI diffuse large B-cell lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005138-12	Keine Ergebnisse
67	2015-002731-17; A Phase 1b-2, Open-Label, Dose Escalation and Expansion Study Evaluating the Safety and Efficacy of Entospletinib (ENTO [GS-9973]) combined with Vincristine (VCR) in Adult Subjects with Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002731-17	Keine Ergebnisse
68	2009-009256-20; Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20	Andere Therapielinie
69	2011-001616-57; A Phase 2 study of SAR245409 in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma, follicular lymphoma, or chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001616-57	Andere Population
70	2004-000480-10; Pixantrone (BBR 2778) versus Other Chemotherapeutic Agents for Third-line Single Agent Treatment of Patients with Relapsed Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: A Randomized, Controlled, Phase III Comparative Trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10	Andere Population
71	2015-004845-25; A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of obinutuzumab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and rituximab in combination with atezolizumab plus polatuzumab vedotin in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25	Keine Ergebnisse
72	2010-019932-11; Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study;	Keine Ergebnisse

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11	
73	2013-003621-28; A Single-Arm, Open-Label Phase 2 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) After Failure of Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) or After At Least Two Prior Multi-Agent Chemotherapy Regimens in Subjects Who Are Not Candidates for ASCT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28	Keine Ergebnisse
74	2007-003539-22; Two repeated doses of Yttrium-90 labeled Ibritumomab-Tiuxetan (Zevalin) as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphoma: a phase II study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003539-22	Keine Ergebnisse
75	2010-020820-23; A Phase 1/2 Study of CAT-8015 in Adult Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020820-23	Andere Population
76	2016-002044-16; A Phase 2/3 Multi-center Study of Evaluate the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Subjects with Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Non Hodgkin Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16	Keine Ergebnisse
77	2009-010824-25; Open-label, Multicenter Phase I/II Study: Salvage Therapy of Progressive and Relapsed Aggressive Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide (Revlimid®) with Rituximab, Dexamethason, High-dose ARA-C and Cisplatinum (R2-DHAP); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25	Keine Ergebnisse
78	2015-003286-28; A Phase I/ II Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Nivolumab in Combination with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed Refractory Non Hodgkin Lymphomas with CD30 Expression; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28	Keine Ergebnisse
79	2012-004083-21; An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21	Keine Ergebnisse
80	2012-005580-27; MULTI-CENTER, PHASE II STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF HAPLOIDENTICAL BONE MARROW TRANSPLANTATION USING REDUCED INTENSITY CONDITIONING (RIC)	Keine Ergebnisse

	REGIMEN AND POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE, IN PATIENTS WITH POOR PROGNOSIS LYMPHOMAS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005580-27	
81	2005-002344-26; GEMCITABINE-OXALIPLATINE PLUS RITUXIMAB (R-GEMOX) IN REFRACTORY/RELAPSED PATIENTS WITH CD20 POSITIVE DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA, NON ELIGIBLE FOR HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY FOLLOWED BY AUTOTRANSPLANTATION; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002344-26	Andere Population
82	2012-002602-52; Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with relapsed, indolent or aggressive Non-Hodgkin's lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52	Keine Ergebnisse
83	2011-000609-32; A Multicenter, Phase 1-2 Study of MLN8237, an Oral Aurora A Kinase Inhibitor, in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma Treated With Rituximab and Vincristine; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000609-32	Keine Ergebnisse
84	2014-000227-24; A Study of Thiotepa, Ifosphamide, Etoposide and Rituximab for the treatment of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000227-24	Keine Ergebnisse
85	2008-007305-36; Estudio fase II prospectivo, abierto, multicéntrico de Gemcitabina, Oxaliplatino y Dexametasona + Rituximab en pacientes con linfomas agresivos (difuso de células grandes B y del manto) en recaída o resistencia no subsidiarios de ser sometidos a quimioterapia intensa y trasplante autólogo de progenitores hemocitopoyéticos; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007305-36	Keine Ergebnisse
86	2006-002141-37; Phase II study on the feasibility and efficacy of R-DHAP + HD-MTX, combined with intrathecal rituximab, followed by autologous stem cell transplantation in patients with a recurrent aggressive B-cell lymphoma with CNS localisation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002141-37	Andere Population
87	2011-000175-13; A phase II study of oral Panobinostat in adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transfusion (ASCT) or in adult patients who are not eligible for ASCT;	Keine Ergebnisse

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000175-13	
88	2006-003243-23; A Phase II Study of OXALIPLATIN and GEMCITABINE in Combination with IFOSFAMIDE plus RITUXIMAB (R-GIFOX) as 2nd-line Chemotherapy in Relapsed and Primary Refractory Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23	Keine Ergebnisse
89	2016-001860-12; A phase I/II, multicenter, open-label study of MAK683 in adult patients with advanced malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001860-12	Keine Ergebnisse
90	2016-000227-71; A phase I/II study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent and in combination with chemotherapy for pediatric CD22-positive relapsed/refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71	Keine Ergebnisse
91	2009-010777-20; A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Rituximab In Previously Treated Subjects With CD20-Positive B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Who Are Ineligible For Or Have Previously Received An Autologous Stem Cell Transplant; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20	Andere Population
92	2014-004780-21; GOAL trial: Rescue treatment with the monoclonal anti CD20-antibody Obinutuzumab (GA101) in combination with PixantrOne for the treatment of patients with relapsed Aggressive B-cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21	Keine Ergebnisse
93	2009-015974-36; Phase II prospective study on high dose myeloablative therapy, with peripheral stem cell support, in elderly patients (≥ 65 e < 76 years) with aggressive relapsed or refractory non Hodgkin lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015974-36	Keine Ergebnisse
94	2010-020147-12; AN OPEN-LABEL, RANDOMIZED, PHASE 3 STUDY OF INOTUZUMAB OZOGAMICIN ADMINISTERED IN COMBINATION WITH RITUXIMAB COMPARED TO DEFINED INVESTIGATOR'S CHOICE THERAPY IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY CD22-POSITIVE AGGRESSIVE NON-HODGKIN LYMPHOMA WHO ARE NOT CANDIDATES FOR INTENSIVE HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12	Andere Population
95	2014-001240-38; A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE)	Keine Ergebnisse

	Selinexor (KPT-330) in Patients with Refractory and/or Relapsed Richters Transformation (RT); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001240-38	
96	2004-001117-34; A Phase II Multicenter, Open-Label, Clinical And Pharmacokinetic Study Of Aplidin® As A 1-Hour Weekly IV Infusion, In Patients With Relapsed Or Refractory aggressive non-Hodgkin's Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001117-34	Andere Population
97	2006-004500-40; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE-AGENT LENALIDOMIDE (REVLIMID®) IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004500-40	Andere Population
98	2017-001491-35; A Phase I/IIA, Multi-Centre, Open-Label, Dose-Escalation Study with Expansion Arms to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Efficacy of CB-103 Administered Orally in Adult Patients with Advanced or Metastatic Solid Tumours and Haematological Malignancies Characterised by Alterations of the NOTCH Signalling Pathway; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35	Keine Ergebnisse
99	2006-001641-33; Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001641-33	Keine Ergebnisse
100	2013-004635-69; A phase II study of obinutuzumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69	Keine Ergebnisse
101	2006-007083-28; Phase II study on the feasibility and efficacy of consolidation with 90Y-ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma having achieved partial or complete remission after induction with R-PECC chemotherapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007083-28	Keine Ergebnisse
102	2014-003418-10; PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY WITH 90Y-DOTATOC IN RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B CELL AND MANTLE CELL LYMPHOMAS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003418-10	Keine Ergebnisse

103	2016-005039-34; Phase 1-2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of ASTX660 in Subjects with Advanced Solid Tumors and Lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005039-34	Keine Ergebnisse
104	2007-005506-42; HIGH-DOSE SEQUENTIAL CHEMOTHERAPY AND RITUXIMAB (R-HDS) IN HIV+ PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA (NHL) REFRACTORY OR RELAPSED AFTER 1st LINE TREATMENT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005506-42	Keine Ergebnisse
105	2018-001246-34; A phase 1B/2, open-label, single arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-ALL and B-NHL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34	Keine Ergebnisse
106	2016-002972-29; Pilot study on the infusion of differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) conjugated with the co-stimulatory regions 4-1BB and CD3z (ARI-0001 cells) in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29	Keine Ergebnisse
107	2007-003657-87; Reduced intensity conditioning with high-dose rituximab followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells for the treatment of relapsed/refractory B-cell non Hodgkin's lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003657-87	Keine Ergebnisse
108	2015-002406-37; A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002406-37	Keine Ergebnisse
109	2017-001912-13; A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleuceel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13	Keine Ergebnisse
110	2004-002692-16; A Phase II Multicenter, Open-Label, Clinical And Pharmacokinetic Study Of Aplidin® As A 1-Hour Weekly IV Infusion, In Patients With Relapsed Or Refractory Indolent Non-Hodgkins Lymphoid Neoplasms; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002692-16	Andere Population

111	2011-003495-36; A multicenter pilot phase II study for the preliminary evaluation of feasibility, activity and safety of the administration of Bendamustine and Ofatumumab in combination in marginal zone B-cell lymphomas (MZL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003495-36	Andere Population
112	2004-000243-23; An Open-Label Therapeutic Exploratory Clinical Trial of HuMax-CD4, a Fully Human Monoclonal Anti-CD4 Antibody, in Patients with refractory or relapsed Non-Cutaneous CD4+ T-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000243-23	Keine Ergebnisse
113	2012-000735-27; A phase II study of SGN-35 (brentuximab vedotin) of patients with relapsed or refractory Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000735-27	Keine Ergebnisse
114	2017-002849-30; A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30	Keine Ergebnisse
115	2006-002811-29; A Multi-center Phase 2 Open-label Study of (RS)-10-Propargyl-10-Deazaaminopterin (pralatrexate) with Vitamin B12 and Folic Acid Supplementation in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002811-29	Keine Ergebnisse
116	2008-006035-12; A Phase 2 study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006035-12	Andere Population
117	2016-001396-69; An Open Label Phase II Study of Tipifarnib in Subjects with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001396-69	Keine Ergebnisse
118	2013-005240-28; OPEN LABEL, PHASE IIA MULTICENTER STUDY OF DASATINIB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA (PTCL) RELAPSED/REFRACTORY OR NOT AMENABLE TO CONVENTIONAL THERAPY-PTCL-DASA01; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005240-28	Keine Ergebnisse
119	2010-020363-21; An open-label, phase 2/3, treatment-option protocol of brentuximab vedotin in patients with progression of	Keine Ergebnisse

	Hodgkin lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020363-21	
120	2011-004151-39; Open-Label, Multi-Center, Phase 2 Study of Anti-CCR4 Monoclonal Antibody KW 0761 (mogamulizumab) in Subjects with Previously Treated Peripheral T-cell Lymphoma (PTCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004151-39	Andere Population
121	2006-006228-21; A PHASE II, MULTICENTER, OPEN-LABEL TRIAL EVALUATING THE ACTIVITY AND TOLERABILITY OF ROMIDEPSIN (DEPSIPEPTIDE, FK228) IN PROGRESSIVE OR RELAPSED PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA FOLLOWING PRIOR SYSTEMIC THERAPY; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006228-21	Keine Ergebnisse
122	2016-004484-39; An open-label, first-in-human, dose-escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and maximum tolerated dose and / or recommended Phase II dose of the ATR inhibitor BAY 1895344 in patients with advanced solid tumors and lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39	Keine Ergebnisse
123	2011-001240-29; A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001240-29	Keine Ergebnisse
124	2013-003561-34; A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003561-34	Andere Population
125	2004-000607-17; A Phase II Multi-Dose Study of SGN-30 (anti-CD30 mAb) in Patients with Refractory or Recurrent Hodgkin's Disease or Anaplastic Large Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000607-17	Andere Population
126	2008-005843-40; A Multicenter, Open-Label Trial of Belinostat in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005843-40	Andere Population
127	2007-007698-22; A PHASE IB/II STUDY OF ESCALATING DOSES OF REVLIMID IN ASSOCIATION WITH R-CHOP (R2-CHOP) IN THE TREATMENT OF B-CELL LYMPHOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007698-22	Andere Population

128	2007-005477-54; Treosulfan-based conditioning and Rapamycin-based GvHD prophylaxis prior to un-manipulated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a mismatched donor in patients with high risk haematological malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005477-54	Keine Ergebnisse
129	2011-001534-42; Treosulfan and 4 Gy TBI based conditioning with Rapamycin-based GvHD prophylaxis for allogeneic stem cell transplantation in patients with haematological malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001534-42	Keine Ergebnisse

Thema:

Klinische Studien zur Therapie des rezidivierten oder refraktären diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL) (PharmNETBund)

Nr.	Studie	Ausschlussgrund
01	2016-003579-22; A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA, MARGINAL ZONE LYMPHOMA AND WALDENSTROEM MACROGLOBULINEMIA	Keine Ergebnisse
02	2017-000439-14; A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies	Keine Ergebnisse
03	2016-002904-15; PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)	Keine Ergebnisse
04	2016-002347-41; Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin lymphoma (cHL) after failure of first-line therapy, followed by brentuximab + bendamustine (Bv + B) for participants with a suboptimal response. CheckMate 744: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation	Andere Population

05	2016-000894-19; A Phase 2, Open-label, Single-arm, Two-cohort Study of Nivolumab in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) or Relapsed/Refractory Primary Testicular Lymphoma (PTL)	Keine Ergebnisse
06	2016-002480-34; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	Keine Ergebnisse
07	2014-004509-34; Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CUDC-907 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Including Patients With MYC Alterations	Keine Ergebnisse
08	2015-005053-12; A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma	Andere Population
09	2014-004689-11; A Phase II/III, Randomised, Multicentre Study of MOR00208 with Bendamustine versus Rituximab with Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT)	Keine Ergebnisse
10	2012-004083-21; An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B cell Lymphomas and Tazemetostat in Combination With Prednisolone in Subjects With Diffuse Large B Cell Lymphoma	Keine Ergebnisse
11	2016-000125-38; Open-label, Non-randomized Phase 2 Study With Safety Run-in Evaluating Efficacy and Safety of PQR309 in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma	Keine Ergebnisse
12	2015-003516-21; A Phase 1/2, open label, multicenter study to assess the safety and tolerability of durvalumab (anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination therapy in subjects with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. The "FUSION NHL 001" Study.	Keine Ergebnisse
13	2014-002950-38; A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)	Andere Population

14	2015-002100-83; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	Keine Ergebnisse
15	2015-002406-37; A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS)	Keine Ergebnisse
16	2014-004688-19; A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL)	Keine ausreichenden Ergebnisse
17	2014-004848-36; An open-label, single-arm Phase II study in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) to evaluate efficacy and safety of treatment with single agent copanlisib and the impact of biomarkers thereupon.	Keine Ergebnisse
18	2013-003369-33; JeRiCHO (JAK-inhibition in recurrent classical Hodgkin Lymphoma): Eine Phase II, unverblindete, prospektive, nichtrandomisierte, multizentrische klinische Studie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom (HL)	Andere Population
19	2014-004036-19; GHSG-AFM13 Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase II Studie mit AFM13 bei Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Hodgkin Lymphom	Andere Population
20	2014-001949-25; A Phase I/II study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Rituximab in relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	Keine Ergebnisse
21	2014-000576-26; A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB (R) IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA	Andere Population
22	2013-003561-34; A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma	Andere Population
23	2013-000232-10; Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-	Andere Population

	Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind	
24	2012-002659-41; A Phase IIa, Open-Label, Multicenter Study of Single-Agent MOR00208, an Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	Keine ausreichenden Ergebnisse
25	2012-004476-19; An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion	Andere Population
26	2012-001891-13; Lenalidomide in conjunction with methotrexate, leucovorin, cytarabine and rituximab for the treatment of relapsed or refractory CD20-positive aggressive lymphomas: an open-label, multicenter phase I/II trial	Keine Ergebnisse
27	2012-002602-52; Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with relapsed, indolent or aggressive Non-Hodgkin's lymphomas	Andere Population
28	2011-003545-18; Eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische, internationale Phase-III-Studie zu Alisertib (MLN8237) oder Behandlung nach Wahl des Prüfarztes (ausgewählte Monotherapie) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem peripherem T-Zell-Lymphom	Keine Ergebnisse
29	2011-002565-38; A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL	Keine Ergebnisse
30	2011-005781-38; Offene, multizentrische, exploratorische Phase 2 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem, diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Keine populations-spezifischen Ergebnisse
31	2011-005795-42; An Open-label, Multicenter Phase 1/2 Study of JNJ-40346527, an FMS Inhibitor, in Subjects with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	Andere Population
32	2010-023407-95; A randomized study comparing maintenance therapy with subcutaneous rituximab continued until progression with observation only in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin's lymphoma who completed and responded to rituximab-based immunochemotherapy induction and initial 2-year rituximab maintenancetherapy administered subcutaneously	Keine Ergebnisse
33	2010-021086-73; HD-R3i - Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Phase I/II-Studie mit RAD001 (everolimus) in Kombination mit DHAP als	Andere Population

	Induktionstherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom	
34	2011-001240-29; A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma	Andere Population
35	2009-011277-33; A therapy and pharmacokinetics study of temsirolimus in patients with refractory and recidivated primary CNS lymphoma	Andere Population
36	2009-015498-11; A Randomized Phase 4 Study Comparing 2 Intravenous Temsirolimus (TEMSR) Regimens in Subjects With Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma	Andere Population
37	2009-014844-13; Phase I/II clinical trial with Bendamustine and Temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma that are not eligible for high dose chemotherapy and stem cell transplantation.	Keine Ergebnisse
38	2008-003389-25; A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF LENALIDOMIDE (REVLIMID®) VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA	Andere Population
39	2008-000678-19; Feasibility and efficacy of Lenalidomide maintenance after salvage immuno-chemotherapy induction in relapsed or refractory mantle cell lymphoma - a phase II study of the European MCL Network	Keine Ergebnisse
40	2005-005144-62; Efficacy and safety of Rituximab, high-dose ARA-C and Dexamethasone (R-HAD) alone or in combination with Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma A randomized Phase III Trial of the European MCL Network	Keine Ergebnisse
41	2008-003016-35; A phase II study of oral Panobinostat in adult patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's Lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant	Andere Population
42	2008-001833-87; Use of Palifermin to reduce the duration, frequency and severity of oral mucositis after high dose therapy with BEAM and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malign lymphoma, phase IV study	Keine Ergebnisse
43	2006-004500-40; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE-AGENT LENALIDOMIDE (REVLIMID®) IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR	Andere Population

	REFRACTORY AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA	
44	2005-003949-14; Pilot study of bortezomib under rituximab standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and at least 2 prior therapies	Andere Population
45	2005-005777-30; A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of VELCADE with Rituximab or Rituximab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory, Rituximab Naive or Sensitive Follicular B-cell Non Hodgkin's Lymphoma	Andere Population
46	2008-005843-40; A Multicenter, Open-Label Trial of Belinostat in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma	Andere Population
47	2008-006035-12; A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL)	Andere Population
48	2008-006034-10; A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL)	Andere Population
49	2007-000219-27; An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma	Andere Population
50	2005-003836-22; A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Galiximab in Combination with Rituximab Compared with Rituximab in Combination with Placebo for the Treatment of Subjects with Relapsed or Refractory, Follicular Non Hodgkin's Lymphoma	Andere Population
51	2004-004774-85; A Multicenter Study to Evaluate the Effect of Rituximab (IDEC-102) on Primary Humoral Response, Recall Response, and Maintenance of Acquired Immunity to Specific Antigens	Keine ausreichenden Ergebnisse
52	2014-003893-17; Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Bortezomib mit nachfolgender Erhaltungstherapie mit Ibrutinib zur Behandlung von Patienten mit wiederauftretendem oder therapieresistentem Mantelzell-Lymphom; eine multizentrische Phase I/II Studie	Keine Ergebnisse
53	2016-003579-22; A PHASE II STUDY EXPLORING THE SAFETY AND EFFICACY OF ATEZOLIZUMAB ADMINISTERED IN COMBINATION WITH OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB ANTI-CD20 THERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE	Dublette

	CELL LYMPHOMA, MARGINAL ZONE LYMPHOMA AND WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA	
54	2017-000439-14; A Phase 1 Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Malignancies	Dublette
55	2016-002904-15; PHASE 1B/PHASE 3 MULTICENTER STUDY OF AVELUMAB (MSB0010718C) IN COMBINATION REGIMENS THAT INCLUDE AN IMMUNE AGONIST, EPIGENETIC MODULATOR, CD20 ANTAGONIST AND/OR CONVENTIONAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA (DLBCL)	Dublette
56	2016-002347-41; Risk-based, response-adapted, Phase II open-label trial of nivolumab + brentuximab vedotin (N + Bv) for children, adolescents, and young adults with relapsed/refractory (R/R) CD30 + classic Hodgkin lymphoma (cHL) after failure of first-line therapy, followed by brentuximab + bendamustine (Bv + B) for participants with a suboptimal response. CheckMate 744: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation	Dublette
57	2016-000894-19; A Phase 2, Open-label, Single-arm, Two-cohort Study of Nivolumab in Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) or Relapsed/Refractory Primary Testicular Lymphoma (PTL)	Dublette
58	2016-002480-34; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN AND VENETOCLAX IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY OR DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	Dublette
59	2014-004509-34; Open-Label, Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CUDC-907 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Including Patients With MYC Alterations	Dublette
60	2015-005053-12; A Phase III, Randomized, Open-label, Clinical Trial to Compare Pembrolizumab with Brentuximab Vedotin in Subjects with Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma	Dublette

61	2014-004689-11; A Phase II/III, Randomised, Multicentre Study of MOR00208 with Bendamustine versus Rituximab with Bendamustine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL) Who Are Not Eligible for High-Dose Chemotherapy (HDC) and Autologous Stem-Cell Transplantation (ASCT)	Dublette
62	2012-004083-21; An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B cell Lymphomas and Tazemetostat in Combination With Prednisolone in Subjects With Diffuse Large B Cell Lymphoma	Dublette
63	2016-000125-38; Open-label, Non-randomized Phase 2 Study With Safety Run-in Evaluating Efficacy and Safety of PQR309 in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma	Dublette
64	2015-003516-21; A Phase 1/2, open label, multicenter study to assess the safety and tolerability of durvalumab (anti-PD-L1 antibody) as monotherapy and in combination therapy in subjects with lymphoma or chronic lymphocytic leukemia. The "FUSION NHL 001" Study	Dublette
65	2014-002950-38; A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051)	Dublette
66	2015-002100-83; A PHASE Ib/II STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF OBINUTUZUMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND OBINUTUZUMAB OR RITUXIMAB IN COMBINATION WITH IDASANUTLIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	Dublette
67	2015-001088-38; A Phase III, randomized, double-blind, controlled, multicenter study of intravenous PI3K inhibitor copanlisib in combination with standard immunochemotherapy versus standard immunochemotherapy in patients with relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-4	Andere Population
68	2015-002406-37; A Phase 2 Study of Pembrolizumab (MK 3475) in Subjects with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma (rrPMBCL) or Relapsed or Refractory Richter Syndrome (rrRS)	Dublette
69	2014-004688-19; A Phase II, Single-Arm, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide Combined with MOR00208 in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (R-R DLBCL)	Dublette

70	2014-004780-21; GOAL-Studie: Obinutuzumab (GA101) in Kombination mit PixantrOne zur Behandlung von Patienten mit rezidiviertem Aggressiven B-Zell Lymphom .	Keine Ergebnisse
71	2013-003893-29; A Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of copanlisib in combination with rituximab in patients with relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma (iNHL) - CHRONOS-3	Andere Population
72	2014-004848-36; An open-label, single-arm Phase II study in patients with relapsed orrefractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) to evaluate efficacy and safety of treatment with single agent copanlisib and the impact of biomarkers thereupon.	Dublette
73	2013-003369-33; JeRiCHO (JAK-inhibition in recurrent classical Hodgkin Lymphoma): Eine Phase II, unverblindete, prospektive, nichtrandomisierte, multizentrische klinische Studie mit dem JAK-Inhibitor Ruxolitinib für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom (HL)	Dublette
74	2014-004036-19; GHSG-AFM13 Eine offene, randomisierte, multizentrische Phase II Studie mit AFM13 bei Patienten mit rezidiviertem oder therapieresistentem Hodgkin Lymphom	Dublette
75	2014-001949-25; A Phase I/II study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Rituximab in relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	Dublette
76	2014-000576-26; A PHASE II, OPEN-LABEL STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF GDC-0199 (ABT- 199) PLUS BENDAMUSTINE PLUS RITUXIMAB (BR) IN COMPARISON WITH BR ALONE OR GDC-0199 PLUS RITUXIMAB (R) IN PATIENTS WITH RELAPSED AND REFRACTORY FOLLICULAR NON-HODGKIN'S LYMPHOMA	Dublette
77	2012-001790-86; A Randomized Multicenter Study Comparing Pixantrone + Rituximab with Gemcitabine + Rituximab in Patients with Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Who Have Relapsed after Therapy with CHOP-R or an Equivalent Regimen and are Ineligible for Stem Cell Transplant	Andere Population
78	2013-003561-34; A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib, in Subjects with Relapsed/Refractory Marginal Zone Lymphoma	Dublette
79	2013-000232-10; Eine einarmige Studie für Brentuximab Vedotin bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom, die nicht für Stammzelltransplantation oder Kombinations-Chemotherapie geeignet sind	Dublette

80	2012-002659-41; A Phase IIa, Open-Label, Multicenter Study of Single-Agent MOR00208, an Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody, in Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	Dublette
81	2012-004476-19; An Open-label, Single arm, Multicenter Phase 2 Study of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor PCI-32765 (Ibrutinib) in Patients with Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma with 17p Deletion	Dublette
82	2012-001891-13; Lenalidomide in conjunction with methotrexate, leucovorin, cytarabine and rituximab for the treatment of relapsed or refractory CD20-positive aggressive lymphomas: an open-label, multicenter phase I/II trial	Dublette
83	2012-002602-52; Open-label, uncontrolled Phase II trial of intravenous PI3K inhibitor BAY 80-6946 in patients with relapsed, indolent or aggressive Non-Hodgkin's lymphomas	Dublette
84	2011-001491-20; A phase II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of a salvage therapy consisting of the mTOR inhibitor Temsirolimus (Torisel(TM)) added to the standard therapy of Rituximab and DHAP for the treatment of patients with relapsed or refractory diffuse large cell B-Cell lymphoma - the STORM trial	Keine Ergebnisse
85	2011-003545-18; Eine randomisierte, zweiarmige, offene, multizentrische, internationale Phase-III-Studie zu Alisertib (MLN8237) oder Behandlung nach Wahl des Präfarztes (ausgewählte Monotherapie) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem peripherem T-Zell-Lymphom	Dublette
86	2011-002565-38; A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL	Dublette
87	2011-005781-38; Offene, multizentrische, exploratorische Phase 2 Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen T-Zell-Aktivators (BiTE) Blinatumomab bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem, diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL)	Dublette
88	2011-005795-42; An Open-label, Multicenter Phase 1/2 Study of JNJ-40346527, an FMS Inhibitor, in Subjects with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma	Dublette
89	2010-023407-95; A randomized study comparing maintenance therapy with subcutaneous rituximab continued until progression with observation only in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin's lymphoma who completed and responded to rituximab-based immunochemotherapy induction and initial 2-year rituximab maintenancetherapy administered subcutaneously	Dublette

90	2010-021086-73; HD-R3i - Eine prospektive, randomisierte, placebokontrollierte, internationale, multizentrische Phase I/II-Studie mit RAD001 (everolimus) in Kombination mit DHAP als Induktionstherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin Lymphom	Dublette
91	2011-001240-29; A Phase 1/2 Study of Brentuximab Vedotin (SGN-35) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large-Cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma	Dublette
92	2009-015498-11; A Randomized Phase 4 Study Comparing 2 Intravenous Temozolomid (TEMZ) Regimens in Subjects With Relapsed, Refractory Mantle Cell Lymphoma	Dublette
93	2009-014844-13; Phase I/II clinical trial with Bendamustine and Temozolomid in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma that are not eligible for high dose chemotherapy and stem cell transplantation.	Dublette
94	2009-013351-30; A phase I/II trial to evaluate the safety, feasibility and efficacy of the addition of temozolomid (Temozolomid(TM)) to a regimen of bendamustine and rituximab for the treatment of patients with follicular lymphoma or mantle cell lymphoma in first to third relapse	Andere Population
95	2009-010824-25; Open-label, Multicenter Phase I/II Study: Salvage Therapy of Progressive and Relapsed Aggressive Non-Hodgkin-Lymphoma by Combination of Lenalidomide (Revlimid®) with Rituximab, Dexamethason, High-dose ARA-C and Cisplatin (R2-DHAP)	Keine Ergebnisse
96	2008-003389-25; A PHASE 2, MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY OF LENALIDOMIDE (REVLIMID®) VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA	Dublette
97	2008-000678-19; Feasibility and efficacy of Lenalidomide maintenance after salvage immuno-chemotherapy induction in relapsed or refractory mantle cell lymphoma - a phase II study of the European MCL Network	Dublette
98	2006-006228-21; A PHASE II, MULTICENTER, OPEN-LABEL TRIAL EVALUATING THE ACTIVITY AND TOLERABILITY OF ROMIDEPSIN (DEPSIPEPTIDE, FK228) IN PROGRESSIVE OR RELAPSED PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA FOLLOWING PRIOR SYSTEMIC THERAPY	Andere Population
99	2005-005144-62; Efficacy and safety of Rituximab, high-dose ARA-C and Dexamethason (R-HAD) alone or in combination with Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma A randomized Phase III Trial of the European MCL Network	Dublette

100	2008-003016-35; A phase II study of oral Panobinostat in adult patients with relapsed/refractory classical Hodgkin's Lymphoma after high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplant	Dublette
101	2008-001833-87; Use of Palifermin to reduce the duration, frequency and severity of oral mucositis after high dose therapy with BEAM and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malign lymphoma, phase IV study	Dublette
102	2006-004500-40; A PHASE II, MULTICENTER, SINGLE-ARM, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY AND EFFICACY OF SINGLE-AGENT LENALIDOMIDE (REVLIMID®) IN SUBJECTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY AGGRESSIVE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA	Dublette
103	2005-003949-14; Pilot study of bortezomib under rituximab standard therapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and at least 2 prior therapies	Dublette
104	2005-005777-30; A Randomized, Open-Label, Multicenter Study of VELCADE with Rituximab or Rituximab Alone in Subjects with Relapsed or Refractory, Rituximab Naive or Sensitive Follicular B-cell Non Hodgkin's Lymphoma	Dublette
105	2008-005843-40; A Multicenter, Open-Label Trial of Belinostat in Patients with Relapsed or Refractory Peripheral T-Cell Lymphoma	Dublette
106	2007-005537-11; Phase I/II intra-patient dose escalation study of vorinostat in children with relapsed solid tumor, lymphoma or leukemia	Andere Population
107	2010-022180-35; Ofatumumab in relapsed nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma	Andere Population
108	2008-006035-12; A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL)	Dublette
109	2008-006034-10; A pivotal study of SGN-35 in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma (HL)	Dublette
110	2007-000219-27; An Open-Label, Randomized, Phase 3 Study of Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Administered in Combination With Rituximab Compared to a Defined Investigator's Choice Therapy in Subjects With Relapsed or Refractory, CD22- Positive, Follicular B-Cell Non Hodgkin's Lymphoma	Dublette
111	2005-003836-22; A Phase III, Randomized, Double-Blind Study of Galiximab in Combination with Rituximab Compared with Rituximab in Combination with Placebo for the Treatment of Subjects with Relapsed or Refractory, Follicular Non Hodgkin's Lymphoma	Dublette

112	2004-004774-85; A Multicenter Study to Evaluate the Effect of Rituximab (IDEC-102) on Primary Humoral Response, Recall Response, and Maintenance of Acquired Immunity to Specific Antigens	Dublette
113	2004-003801-26; Offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase II Studie:Dosisescalation von Zevalin und zeitnahe Applikation der Hochdosischemotherapie BEAM gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zur Behandlung von refraktären und rezidivierten aggressiven Non-Hodgkin-Lymphomen	Keine Ergebnisse
114	2014-003060-20; A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Nicht zutreffend - Studie wurde eingeschlossen
115	2014-001977-15; A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	Andere Intervention
116	2014-003060-20; A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	Dublette
117	2014-001977-15; A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	Dublette
118	2017-003377-34; An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma	Keine Ergebnisse
119	2017-002848-32; Eine Phase-I/II-Studie mit MB-CART19.1 zur Beurteilung der Sicherheit und Machbarkeit sowie zur Dosisfindung bei Patienten mit wiederkehrenden oder therapie-unempfindlichen CD19 positiven B-Zell Erkrankungen.	Keine Ergebnisse
120	2016-004808-60; Behandlung von Patienten mit RV-SFG.CD19.CD28.4 retroviralem Vektor transduzierten T-Lymphozyten bei rezidivierenden oder refraktären CD19+ Leukämien und Lymphomen. Eine monozentrische Studie (Phase I/II)	Keine Ergebnisse
121	2017-003377-34; An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma	Dublette
122	2017-002848-32; Eine Phase-I/II-Studie mit MB-CART19.1 zur Beurteilung der Sicherheit und Machbarkeit sowie zur	Dublette

	Dosisfindung bei Patienten mit wiederkehrenden oder therapieunempfindlichen CD19 positiven B-Zell Erkrankungen.	
123	2016-004808-60; Behandlung von Patienten mit RV-SFG.CD19.CD28.4 retroviralem Vektor transduzierten T-Lymphozyten bei rezidivierenden oder refraktären CD19+ Leukämien und Lymphomen. Eine monozentrische Studie (Phase I/II)	Dublette

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-64 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 4-64 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-64 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCTL019C2201 (**JULIET**)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel dieser Studie ist die Evaluation der Wirksamkeit einer Tisagenlecleucel-Therapie in der Hauptkohorte (d. h. Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus US-Herstellung [Novartis-Fertigungsstätte in Morris Plains, USA] behandelt wurden), definiert als Gesamtansprechrate (Overall response rate, ORR). Die ORR umfasst das Gesamtansprechen (Complete response, CR) bzw. das Teilansprechen (Partial response, PR), basierend auf der Lugano-Klassifikation und bewertet durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee, IRC).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen ≥ 18 Jahre mit rezidivierendem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).</p> <p>Patienten wurden in zwei Kohorten eingeschlossen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hauptkohorte: Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus US-Produktion (hergestellt von der Novartis-Produktionsstätte in Morris Plains, USA) behandelt wurden. • Kohorte A: Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus EU-Produktion (hergestellt vom Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland) behandelt wurden. <p>Die Studie besteht aus den folgenden aufeinanderfolgenden Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (Präparation des Zellprodukts und lymphozytendepletierende Chemotherapie), Behandlung und primäre Nachverfolgung, sekundäre Nachverfolgung (falls zutreffend) und Nachverfolgung bis zum Überleben. Die Gesamtdauer der Studie beträgt fünf Jahre. Die Wirksamkeit wird bis zum Zeitpunkt der Progression bewertet; die Sicherheit wird während der gesamten Studienlaufzeit bewertet. Im Rahmen einer gesonderten Studie werden Patienten bis zu 15 Jahre nach der letzten Tisagenlecleucel-Infusion auf verzögerte Unerwünschte Ereignisse (UE) hin überwacht (gemäß den Anforderungen der Gesundheitsbehörden). Ungefähr 100 Patienten sollten eingeschlossen werden, um 80 Patienten in der Hauptkohorte zu behandeln. Neben dieser Hauptkohorte gibt es eine zusätzliche Kohorte (Kohorte A), die den Einfluss der Fertigungsstätte auf die klinischen Ergebnisse evaluiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ungefähr 18 Patienten sollten in diese zusätzliche Kohorte eingeschlossen werden, um 15 Patienten zu behandeln. Diese Kohorte dient der Bewertung des klinischen Profils (Sicherheit und Wirksamkeit, Pharmakokinetik [PK]) von Tisagenlecleucel, das am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland, hergestellt wurde. Gemäß Amendment 5 des Prüfplans, sollen ungefähr zehn zusätzliche japanische Patienten eingeschlossen werden, um mindestens sechs zusätzliche Patienten zu behandeln (insgesamt dann neun behandelte Patienten in Japan).</p> <p>Zu Beginn der Studie erfolgte eine Run-in Phase zur Sicherheit, bei der mindestens drei Patienten eingeschlossen wurden, um das Sicherheitsprofil des von Novartis hergestellten Zellprodukts Tisagenlecleucel zu bewerten. Diese ersten Patienten wurden sukzessive in die Studie eingeschlossen, der minimale Abstand zwischen den Tisagenlecleucel-Infusionen betrug 14 Tage. Nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der Tisagenlecleucel-Infusion wurden den Gesundheitsbehörden Produktcharakteristika und ein vollständiges Sicherheitsprofil von diesen Patienten übermittelt.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das Studienprotokoll wurde viermal geändert:</p> <p>Amendment 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufnahme einer Zwischenanalyse, nachdem ca. 50 Patienten behandelt und über sechs Monate nachverfolgt wurden. • Aufnahme einer Run-in-Phase zur Sicherheit mit drei Patienten zur Bewertung des Sicherheitsprofils und der Produkteigenschaften von Tisagenlecleucel. • Aufnahme explorativer Endpunkte. • Modifikation der Eignungskriterien zur Sicherstellung einer homogenen Population. <p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ergänzung einer histologischen Bestätigung eines Rezidivs durch zentrale pathologische Begutachtung vor Einschluss zur Bestätigung, dass die Patienten ein Rezidiv haben. • Präzisierung der „r/r-Erkrankung nach ≥ 2 Chemotherapielinien ...“ zu „r/r-Erkrankung nach ≥ 2 Chemotherapielinien inklusive Rituximab und Anthracyclin...“, um sicherzustellen, dass die Patienten zuvor eine Standardbehandlung erhalten haben. • Aktualisierung der angenommenen Toxizitäten, um detaillierte Empfehlungen zur Behandlung eines Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) zu geben. • Ergänzungen hinsichtlich des Sicherheitsmonitorings der Leber. • Aktualisierung und Präzisierung der Pharmakokinetik (PK) und damit zusammenhängender Ziele und Endpunkte zur besseren Definierbarkeit spezifischer Analysen. <p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung, dass eine PET-CT innerhalb von vier Wochen vor der Infusion, jedoch vor der lymphozytendepletierenden (LD) Therapie erfolgen muss. • Präzisierung, dass mindestens ein weiteres Röhrchen (<i>Sentinel vial</i>) zusammen mit dem Leukapherese-Produkt eingeschickt werden muss. <p>Amendment 4:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Durchführung einer PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 für die primäre Analyse des Ansprechens gemäß der Lugano-Klassifizierung. Die bildgebenden Verfahren wurden nicht neu aufgenommen, da bereits im Original-Prüfprotokoll ein PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 implementiert war. • Niedrigere Dosen von Tisagenlecleucel als solche, die im Prüfprotokoll angegebenen Dosisbereich liegen, wurden nicht länger zur Infusion freigegeben (vorläufige Dosisexpansionsanalysen deuten darauf hin, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten von niedrigen Dosen einen klinischen Nutzen haben). • Aufnahme der Kohorte A, um die Wirksamkeit und Sicherheit sowie das <i>in-vivo</i>-zelluläre PK-Profil von Tisagenlecleucel zu bewerten, das am Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie in Leipzig, Deutschland, hergestellt wird. • Aktualisierung des CRS-Behandlungsalgorithmus mit zusätzlichen Details, um die Prüfer bei einem geeigneten CRS-Management zu unterstützen. <p>Bei den Änderungen nimmt man an, dass sie keine Auswirkungen auf die Interpretation der Studienergebnisse hatten.</p> <p>Nach dem Cut-off Datum wurde ein weiteres Amendment eingereicht (Amendment 5), das die Aufnahme von zusätzlichen japanischen Patienten in die Hauptkohorte erlaubte.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Haupteinschlusskriterien:</u> Die Studie schloss Erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) DLBCL nach ≥ 2 Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, ein mit einer Lebenserwartung ≥ 12 Wochen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Patienten zeigten eine messbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses, ausreichende Organfunktion und einen Performance-Status gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group von 0 oder 1 beim Screening. Für jeden Patienten ging das Aphareseprodukt nicht-mobilisierter Zellen von der Fertigungsstätte ein und wurde akzeptiert.</p> <p><u>Hauptausschlusskriterien:</u> Hauptausschlusskriterien sind eine vorherige Behandlung mit Anti-CD19/Anti-CD3 oder jedwede andere Anti-CD19-Therapie, Behandlung mit einem gentherapeutischen Produkt, aktive maligne Beteiligung des Zentralen Nervensystems, vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT), Eignung für eine und Einwilligung zu einer autologen SZT (autoSZT), Chemotherapie (außer lymphozytendepletierender [LD] Chemotherapie) innerhalb von zwei Wochen vor der Infusion, Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening, vorherige Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Infusion, aktive Replikation von oder vorherige Infektion mit Hepatitis B oder aktive Hepatitis C, HIV-positive Patienten, unkontrollierte, akute lebensbedrohliche bakterielle, virale oder mykotische Infektionen (z. B. Blutkultur positiv ≤ 72 Stunden vor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Infusion) sowie instabile Angina pectoris und/oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening. Weitere im Prüfplan aufgeführte Kriterien fanden Anwendung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Novartis Studienzentren: 27 Zentren in zehn Ländern: USA (zwölf Zentren); Kanada (zwei Zentren), Österreich (ein Zentrum), Deutschland (zwei Zentren), Italien (ein Zentrum), Frankreich (ein Zentrum), Niederlande (ein Zentrum), Australien (zwei Zentren), Norwegen (ein Zentrum), Japan (zwei Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tisagenlecleucel (autologe T-Zellen, transduziert mit einem CD19-TCR-ζ/4-1BB Vektor), verabreicht als einzelne intravenöse Infusionsdosis. Tisagenlecleucel-Dosis gemäß Protokoll: $5,0 \times 10^8$ Tisagenlecleucel (akzeptabler Dosisbereich $1,0 \times 10^8 - 5,0 \times 10^8$). Die Behandlung für den Patienten bestand praktisch aus einzelnen Chargen, die mit einer individuellen Zellkulturidentifikationsnummer versehen wurden. Tisagenlecleucel wurde als einzelne Infusion verabreicht. Zum Zeitpunkt des Cut-offs der aktuellen primären Analyse haben 81 Patienten Tisagenlecleucel erhalten und wurden mindestens drei Monate nach der Infusion an Tag 1 nachbeobachtet oder haben die Studie vorzeitig beendet.
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	<u>Primäres Ziel:</u> Evaluation der Wirksamkeit einer Tisagenlecleucel-Therapie in der Hauptkohorte (d. h. Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus US-Herstellung [Novartis-Fertigungsstätte in Morris Plains, USA] behandelt wurden), definiert als Gesamtansprechrate (Overall response rate, ORR). Die ORR beinhaltet das Gesamtansprechen (Complete response, CR) bzw. Teilansprechen (Partial response, PR) basierend auf der Lugano-Klassifikation und bewertet durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (<i>Independent Review Committee, IRC</i>). <u>Sekundäre Ziele:</u> Sekundäre Ziele sind die Evaluation der Sicherheit von Tisagenlecleucel, Zeit-Response Analysen (<i>Time-to-response, TTR</i>), die Dauer des Gesamtansprechens (<i>Duration of remission, DOR</i>), Ereignisfreies Überleben (<i>Event-free survival, EFS</i>), Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-free survival, PFS</i>), Gesamtüberleben (<i>Overall survival, OS</i>) sowie die Wirksamkeit und Sicherheit in histologischen und molekularen Subgruppen. Weitere sekundäre Ziele sind die Evaluation von <i>in-vivo</i> -zellulären kinetischen Profilen (Spiegel, Expansion und Persistenz) von Tisagenlecleucel (zusammengefasst gemäß klinischen Ansprechens), Immunogenität, Vorhandensein replikationskompetenter Lentiviren, Wirksamkeit und Sicherheit in Kohorte A und Evaluation der ORR aller behandelten Patienten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In zwei retrospektiven Studien mit r/r DLBCL-Patienten, die Zweit- und Drittlinien-Therapien erhalten haben, lag die beobachtete ORR bei 14 % bzw. 20 %. In einer prospektiven klinischen Studie mit Ibrutinib bei Patienten, die im Median drei vorherige Therapielinien hatten, lag die ORR im ABC-Subtyp bei 40 % und im GC-Subtyp bei 5 %, was eine Gesamt-ORR von 21,7 % ergibt.</p> <p>Basierend auf der Nullhypothese $ORR \leq 20\%$ und einer Alternativhypothese $ORR > 20\%$ würden 80 Patienten in der primären Analyse eine kumulative Power von 94 % liefern, um mittels des Lan-DeMets Ansatzes im sequentiellen Design mit O'Brien-Fleming Grenzen und einem exakten Konfidenzintervall bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzniveau von 0,025 statistische Signifikanz zu zeigen, sofern die zugrundeliegende ORR 38 % beträgt. In diesem Setting würde eine ORR von 30 % (=24/80) zur Zielerreichung erforderlich sein.</p> <p>Unter der Annahme, dass 20 % der eingeschlossenen Patienten aus Gründen wie z. B. Tisagenlecleucel-Produktionsproblemen oder einer Verschlechterung des Patientenzustands keine Infusion erhalten, müssten ungefähr 100 Patienten eingeschlossen werden, um sicherzustellen, dass 80 Patienten behandelt werden und in die primäre Analyse eingehen können.</p> <p>Jeweils mindestens 25 Patienten der GC- und ABC-DLBCL-Subtypen werden behandelt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Dem aktuellen Zwischenbericht (10. Oktober 2017; Cut-off 8. März 2017) geht kein weiterer Zwischenbericht voraus.</p> <p>Die gesamte Studie kann zu jeder Zeit aus jedem Grund vom Sponsor Novartis beendet werden oder falls eines der Abbruchkriterien zutrifft.</p> <p>Es wird angenommen, dass UE in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und dass diese auch schwerwiegend sein können. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl an SUE bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang zu Tisagenlecleucel stehen, würden eine Abbruchregel darstellen. Die Überprüfung dieser Unerwünschten Ereignisse und jegliche Entscheidung den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DMC (<i>Data Monitoring Committee</i>) gefällt und von der Ethikkommission auf Zentrumsebene bewertet.</p> <p>Eine vorzeitige Beendigung der Studie kann durch die Gesundheitsbehörden veranlasst werden, falls Probleme mit der Herstellung des Genprodukts oder mit der Sicherheit gemäß der Einschätzung des Prüfers auftauchen. Zusätzlich kann die Rekrutierung nach Einschätzung des Sponsors gestoppt werden, Gründe hierfür können langsame Rekrutierungsgeschwindigkeit, Protokollverstöße oder nicht adäquate Datenaufzeichnung sein.</p> <p>Kriterien für einen Abbruch oder ein Pausieren der Studie: Vor der Run-In-Phase zur Sicherheit, falls eines der folgende Ereignisse zutrifft.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der Tisagenlecleucel-Therapie zugeordnet werden kann, wie. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls zu Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität führen bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Therapie steht. <p>Nach der Run-In-Phase zur Sicherheit wird die Studie pausiert, falls eines der folgende Ereignisse eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der Tisagenlecleucel-Therapie zugeordnet werden kann, wie Hohes Fieber, Hypotension, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls zu Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität führen bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Therapie steht. • Ein Patient entwickelt unkontrollierte T-Zell Proliferationen später als acht Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion, die nicht handhabbar ist. • Irgendein Patient entwickelt nachweisbare replikationskompetente Lentiviren während der Studie. • Der Sponsor, das DMC oder eine andere Aufsichtsbehörde entscheiden, dass die weitere Teilnahme an der Studie die Patientensicherheit gefährden könnte. • Der Sponsor entscheidet sich, die Entwicklung der Intervention dieser Studie zu beenden. <p>Gründe für den vorzeitigen Ausschluss eines Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patienten können jederzeit freiwillig ihre Teilnahme an der Studie beenden. • Der Kontakt zum Patienten geht verloren (<i>Lost to follow-up</i>). • Der Prüfarzt ist der Ansicht, dass eine weitere Teilnahme schädlich für den Patienten sein könnte. <p>Der Patient entwickelt eine Erkrankung, die einer Tisagenlecleucel-Therapie entgegensteht.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	

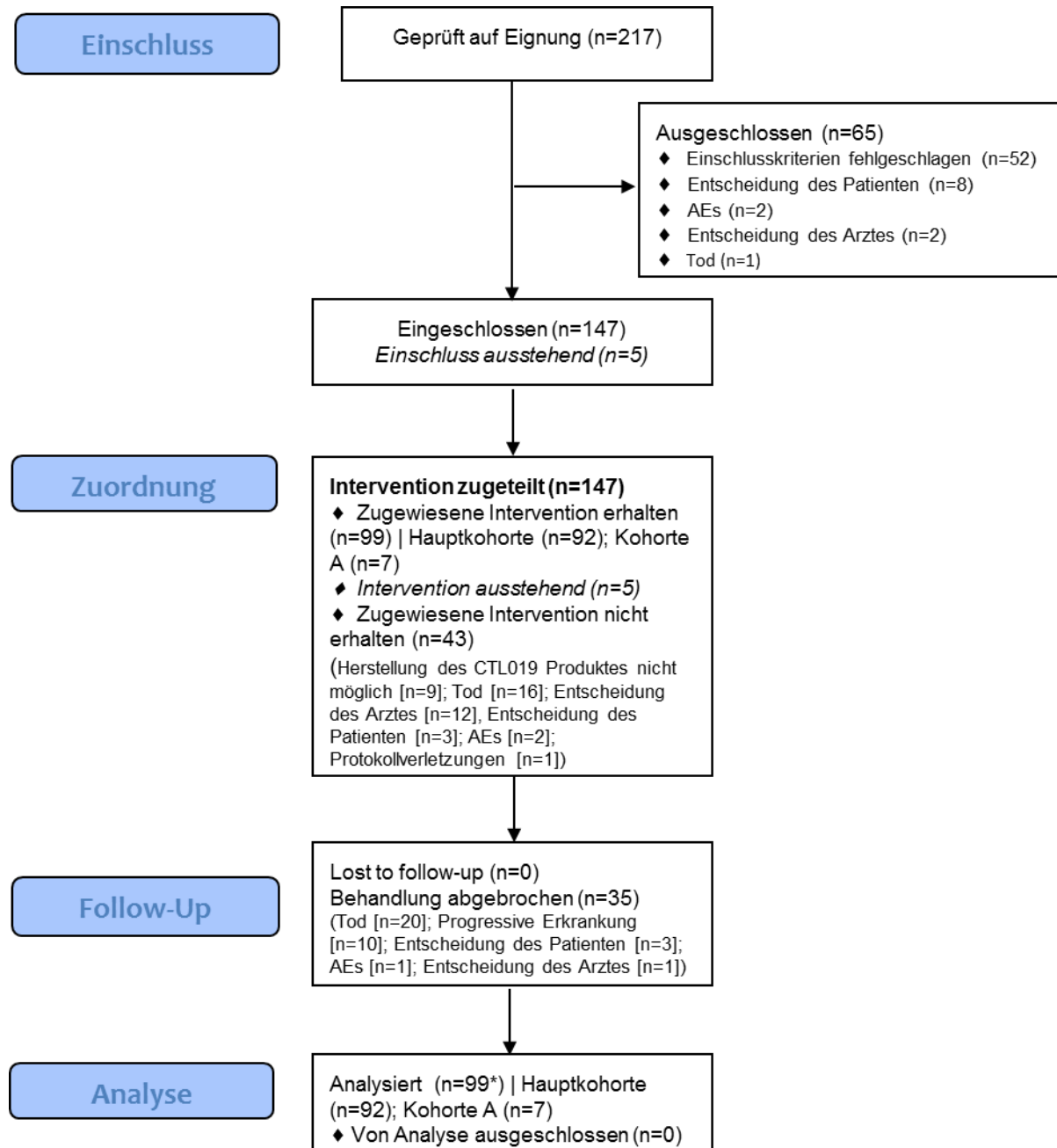
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
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?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><i>Bewertungskriterien:</i></p> <p><u>Wirksamkeit:</u> Hierzu zählen Bewertungen des Tumors: ORR (inklusive CR und PR), DOR, EFS, PFS, OS, TTR.</p> <p><u>Sicherheit:</u> Hierzu zählt der Anteil an Patienten mit Unerwünschten Ereignissen (UE), Schwerwiegenden UE (SUE), UE von besonderem Interesse (Adverse events of special interest, AESI), der Anteil an Todesfällen und Immunogenitäts-Ereignissen und CRS. Weitere Sicherheitsbewertungen betreffen die klinische Chemie, Schwangerschaft, kardiale Bildgebung, Patienten-berichtete Endpunkte (<i>Patient reported outcomes</i>), Vitalzeichen und Ressourceneinsatz.</p> <p><u>Zelluläre Kinetik:</u> Die Konzentration von CD3+CTL019+-Zellen und Tisagenlecleucel-Transgenspiegel wurden im peripheren Blut (und im Knochenmark und in der zerebrospinalen Flüssigkeit [CSF], sofern vorhanden) bestimmt. Das Ausmaß der Tisagenlecleucel-Expansion im Blut und die Persistenz von Tisagenlecleucel im Blut, Knochenmark und im CSF wurden bestimmt.</p> <p><u>Biomarker:</u> Biomarker-Analysen waren von explorativer Natur und beinhalteten die molekulare Charakterisierung von Biopsiematerial, das zu Studienbeginn entnommen wurde, und die Korrelation mit dem klinischen Ansprechen. Im Weiteren beinhalteten sie die Analyse der Korrelation von Biomarkermessungen mit den wichtigsten Resultaten zur Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Identifikation von Biomarkern zur Vorhersage des Ansprechens auf die Tisagenlecleucel-Behandlung.</p> <p><i>Statistische Methoden:</i></p> <p>Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt durch Prüfung der Nullhypothese, dass die ORR $\leq 20\%$ ist, gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5%. Die ORR wurde mit dem zweiseitigen 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall dargestellt. Die Studie erreichte den primären Endpunkt, wenn die unteren Grenzen des zweiseitigen 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls für die ORR größer als 20 % waren.</p> <p>Die Analyse der sekundären und explorativen Endpunkte war deskriptiv (z. B. Mittelwerte, Standardabweichungen). Kumulative Inzidenzfunktionen, Kaplan-Meier -Kurven und Zeit-Ereignis-Mediane wurden – sofern angemessen – für die Zeit-Ereignis-Variablen (DOR, EFS, TTR und OS) gezeigt.</p> <p>Die folgenden Analysesets wurden für die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Screened Set umfasst alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung, die gescreent wurden. • Das Enrolled Set umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Das Einschlussdatum wurde definiert als der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Einschlusskriterien erfüllte und das Leukapherese-Produkt des Patienten aus den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde. Im Falle einer Protokollabweichung (Protocol deviation, PD), etwa wenn Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, werden die Patienten im „Enrolled Set“ berücksichtigt, wenn das Leukapherese-Produkt

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Patienten von den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. • Das Efficacy Analysis Set (EAS) besteht aus dem Teil der Patienten des FAS, die mindestens drei Monate vor dem Cut-off-Datum eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. • Das Safety-Set umfasst alle Patienten, die die Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben (das Safety Set und das FAS sind in dieser Studie identisch). • Das Per-Protocol Set besteht aus dem Teil der Patienten des EAS oder des FAS, die keine Abweichungen von den wichtigsten Anforderungen des Studienprotokolls zeigten. • Das Pharmacokinetic Analysis Set besteht aus den Patienten, von denen mindestens eine auswertbare Probe zur PK-Konzentrationsmessung vorhanden ist. <p>Das Tocilizumab Pharmacokinetic Analysis Set besteht aus dem Teil der Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis Tocilizumab erhalten haben und mindestens eine Tocilizumab-PK-Probe zur Konzentrationsanalyse zur Verfügung gestellt haben.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><i>Bewertung der Wirksamkeit in molekularen Subgruppen.</i></p> <p>Die klinischen Endpunkte zur Wirksamkeit (ORR, PFS, OS, EFS und DOR) wurden für jede histologische und molekulare Subgruppe deskriptiv zusammengefasst, sofern mindestens fünf Patienten in jeder der Gruppen waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologische Subgruppen: DLBCL, nicht gesondert spezifiziert, transformierte Lymphome und andere. • Molekulare Subgruppen: GC (Keimzentrumszellen), ABC (Aktivierte B-Zellen) und andere. <p>Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit:</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden in die Analysen eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <40 Jahre, ≥40 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Rasse: kaukasisch, asiatisch, afro-amerikanisch, andere • Ethnische Zugehörigkeit: Hispanisch oder lateinamerikanisch, andere • Vorheriger Response Status: Refraktär bezogen auf die letzte Therapielinie, Rezidiv bezogen auf die letzte Therapielinie • IPI (Internationaler Prognostischer Index) bei Einschluss: <2 Risikofaktoren, ≥2 Risikofaktoren • Anzahl an vorherigen Therapielinien anti-neoplastischer Therapie: ≤2 Linien, 3-4 Linien, ≥4 Linien • Krankheitsstadium bei Baseline: I/II, III/IV <p>Subgruppenanalysen waren rein explorativ und wurden nur durchgeführt, wenn mindestens fünf Patienten in einer Subgruppe waren. Bei einer zu geringen Anzahl an Patienten wurde das Gruppieren von Klassen in Erwägung gezogen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. b) 147 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und 99 Patienten davon erhielten eine oder mehrere Tisagenlecleucel-Infusionen (Hauptkohorte [n=92]; Kohorte A [n=7]). Bei fünf Patienten steht die Infusion derzeit aus. c) 99 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	43 Patienten erhielten keine Tisagenlecleucel-Infusion. Gründe: Herstellungsprobleme [n=9]; Tod [n=16]; Entscheidung des Arztes [n=12], Entscheidung des Patienten [n=3]; UE [n=2]; Protokollverletzungen [n=1]. 35 Patienten schieden nach der Tisagenlecleucel-Infusion im Verlauf der Studie aus. Gründe: Tod [n=20]; progressive Erkrankung [n=10]; Entscheidung des Patienten [n=2]; UE [n=1]; Entscheidung des Arztes [n=1].
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • First-Patient-First-Visit (FPFV): 29. Juli 2015 • Cut-off-Datum der Zwischenauswertung: 8. März 2017
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Dies ist ein Zwischenbericht. Die Studie läuft noch.
a: nach CONSORT 2010.		

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



* Alle Patienten, die eine Infusion Tisagenlecleucel erhalten haben wurden in die Analyse mit einbezogen

Tabelle 4-65 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Schuster et al.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die monozentrische Fallserienstudie untersucht die Wirksamkeit, Toxizität, Ausbreitung und Beständigkeit von chimären Antigen-Rezeptoren für das B-Lymphozyten-Antigen CD19 bei Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom im Alter zwischen 25 und 77 Jahren (n=14) oder Patienten mit refräktärem bzw. rezidivierendem follikularem Lymphom im Alter zwischen 43 und 72 Jahren (n=14) für die keine kurativen Behandlungsmöglichkeiten bestehen und für die eine begrenzte Prognose (Überlebenszeit von vorraussichtlich <2 Jahren) besteht..
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine Fallserienstudie der Phase III, die einerseits vom Review Board des Hospital of the University of Pennsylvania und andererseits durch die schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten zur Teilnahme genehmigt wurde. Die Studie, das Studienprotokoll, die Datenerhebung sowie die Analyse der Daten wurden an der University of Pennsylvania unabhängig durchgeführt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom waren für die Studienteilnahme geeignet, wenn sie nach den primären Therapien einen Krankheitsrückfall hatten oder die Krankheit nach der autologen Stammzellentransplantation teilweise noch bestand oder wenn sie nicht für die autogene oder allogene Stammzell-transplantation geeignet waren. Patienten mit refräktärem bzw. rezidivierendem follikularem Lymphom waren geeignet, wenn sie innerhalb eines Zeitraums von unter zwei Jahren nach der Zweitlinien-Immunochemotherapie ein messbares Fortschreiten der Krankheit zeigten (ausgenommen die monoklonale Antikörper-Monotherapie)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde finanziell unter anderem durch Novartis als Sponsor unterstützt. Die Studie wurde am Hospital of the University of Pennsylvania durchgeführt.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die behandelten Patienten erhielten protokollspezifische Dosen von CTL019-Zellen als Infusionen zwischen dem 11. März 2014 und dem 2. August 2016.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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>Primäres Zielkriterium der Studie war die Ansprechrate aller Patienten nach drei Monaten. Die Evaluation erfolgte unter Anwendung der „1999 International Working Group response criteria“ unter Bestätigung mittels F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie. Die Ansprechrate bei großzelligem B-Zell-Lymphom und bei refräktärem bzw. rezidivierendem follikularem Lymphom wurde als sekundäres Zielkriterium separat analysiert.</p> <p>Progressionsfreies Überleben und die Remissionsdauer wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode mit 95%-Konfidenzniveau geschätzt.</p> <p>Blut- und Knochenmarkproben wurden zu vorgesehenen Zeitpunkten entnommen.</p> <p>Allgemeine Zielsetzung: Wirksamkeit, Toxizität, Ausbreitung und Beständigkeit von chimären Antigen-Rezeptoren für das B-Lymphozyten-Antigen CD19.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
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	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Bei der Ansprechrate aller Patienten nach drei Monaten erfolgte die Evaluation unter Anwendung der „1999 International Working Group response criteria“ unter Bestätigung durch F-Fluorodeoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie. Die Ansprechraten wurden mit einem 95%-Konfidenzintervall berechnet. Die Stichprobe basierte näherungsweise auf einer Ansprechrate von 50 % mit einem 95%-Konfidenzintervall mit einer wirklichen Ansprechrate von über 30 %. Das Progressionsfreie Überleben und die Remissionsdauer wurden mittels der Kaplan-Meier-Methode mit 95% -Konfidenzintervall geschätzt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Blut- und Knochenmarkproben wurden zu vorgesehenen Zeitpunkten entnommen.
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,	a), b) und c): Nicht zutreffend, da nicht randomisiert. (14 Patienten mit follikulärem Lymphom und 14 Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Zehn der 38 eingeschlossenen Patienten wurden nicht nach dem Studienprotokoll behandelt. Vier der zehn wurden wegen eines rapiden Fortschreitens der Krankheit ausgeschlossen. Weitere fünf Patienten wurden wegen ungenügender T-Zellezahl ausgeschlossen, ein Patient zog seine Einverständniserklärung zurück.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Behandlung zwischen dem 11. März 2014 und dem 2. August 2016.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.
a: nach CONSORT 2010.		

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

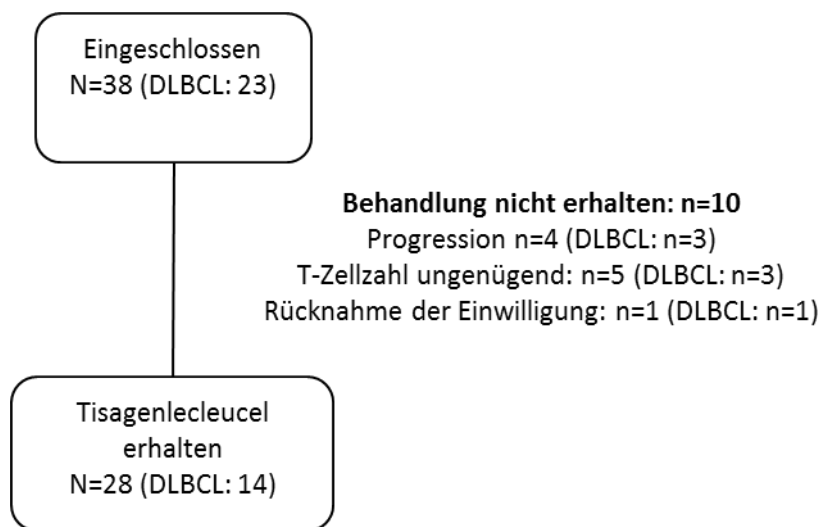


Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CORAL (NCT 00137995; Van den Neste 2016)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienziel	

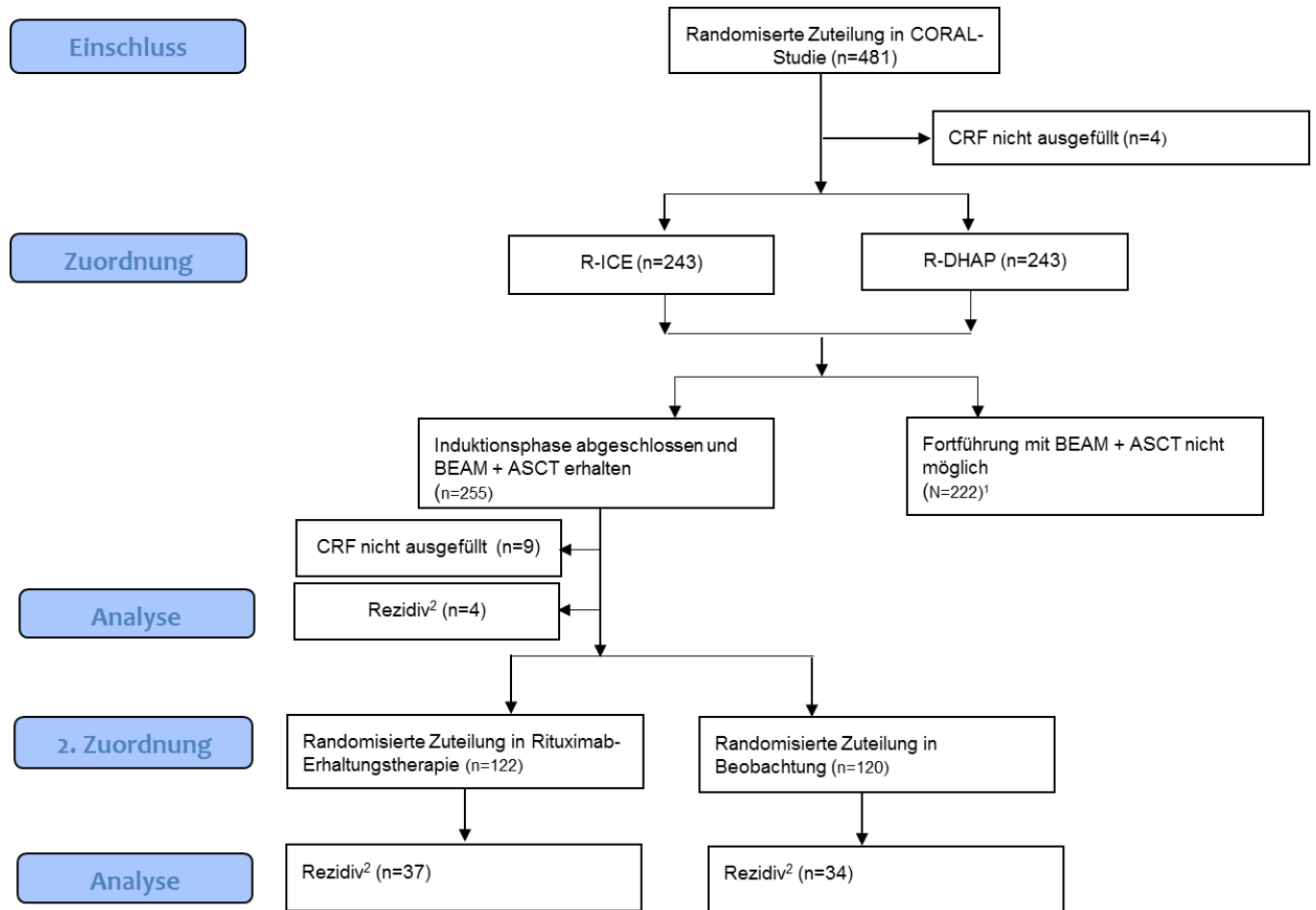
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie verglich die Wirksamkeit von drei Zyklen Rituximab-Ifosfamid, Etoposid und Carboplatin (R-ICE) oder Rituximab-Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (R-DHAP), gefolgt von ASCT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit rezidivierendem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf die 75 in der CORAL-Studie eingeschlossenen Patienten, die nach ASCT ein Rezidiv hatten, entweder vor (n=4) oder nach Randomisierung auf Rituximab-Erhaltungstherapie (n=37) oder in den Beobachtungsarm (n=34).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Multizentrische, randomisierte Studie der Phase III. Alle Patienten hatten eine schriftliche Einwilligungserklärung sowohl zur Teilnahme als auch zur Zurverfügungstellung von Gewebematerial für biologische Studien gegeben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Angaben zu den Einschlusskriterien wurden zuvor berichtet.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Lymphoma Study Association Keine Angaben zu beteiligten Zentren.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Angaben zur Behandlung wurden zuvor berichtet.
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	Angaben zur Beurteilung des Ansprechens wurden zuvor berichtet. Allgemeine Zielsetzung: Tumorbilologie, Ansprechen bei Drittlinientherapie, Gesamtüberleben (OS), prognostische Faktoren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Die Patientencharakteristika bei Rezidiv, Zeit zwischen ASCT und Versagen, Art der Drittlinientherapie, Ansprechen auf die Drittlinienbehandlung, Ansprechen gemäß CORAL-Erhaltungsarm (Rituximab oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Beobachtung) und OS wurden retrospektiv nach einem Amendment gesammelt. Keine weiteren Angaben.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf die 75 in der CORAL-Studie eingeschlossenen Patienten, die nach ASCT ein Rezidiv hatten, entweder vor (n=4) oder nach Randomisierung auf Rituximab-Erhaltungstherapie (n=37) oder in den Beobachtungsarm (n=34).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben.
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	Keine Angaben. Keine Angaben.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Keine Angaben.
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?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Methoden: Die Prüfer wurden gebeten, den Status ihrer Patienten zu aktualisieren. Die Patienten-Charakteristika bei Rezidiv, Zeit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zwischen ASCT und Versagen, Art der Drittlinientherapie, Ansprechen auf die Drittlinienbehandlung, Ansprechen gemäß CORAL-Erhaltungsarm (Rituximab-Erhaltungstherapie oder Beobachtung) und OS wurden retrospektiv nach einem Amendment gesammelt. IPI wurde basierend auf den Charakteristika bei Rezidiv nach ASCT (tIPI) berechnet. Drittlinienbehandlungen wurden in Hauptkategorien gruppiert (vollständige Beschreibung siehe Van Den Neste et al.). Alle Patienten erhielten zuvor Rituximab als Erst- und/oder Zweitlinienbehandlung; Daten zur Anwendung von Rituximab in der Drittlinie wurden nicht aufgezeichnet.</p> <p>Auswertungen und Analysen:</p> <p>Das Ansprechen der Patienten wurde von den Prüfern mit konventionellen Methoden beurteilt, einschließlich CT-Scans gemäß der <i>International-Working-Group</i>-Kriterien. PFS und Ereignisfreies Überleben (EFS) nach der Drittlinien-Behandlung wurden nicht berücksichtigt, da erwartet wurde, dass diese Ergebnisse weniger verlässlich sein würden; tatsächlich zeigte der anfängliche CORAL-Bericht, dass über 90 % der Todesfälle lymphombezogen waren. So wird nur das OS angegeben, definiert als die Zeit vom Zeitpunkt des Rezidivs nach ASCT bis zum Tod. Das mediane Follow-up war über 32,8 Monate (Bereich 24,3–45,8 Monate).</p> <p>Zur Beurteilung der Tumorbiologie war Material für die Histologie nur in einer Subgruppe von Patienten verfügbar. Immunhistochemie und Fluoreszenz-<i>in-situ</i>-Hybridisierung wurden, wie in der Literatur beschrieben, durchgeführt und zentral ausgewertet. Die Ursprungszelle wurde nach dem von Hans et al veröffentlichten Algorithmus definiert.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um das OS zu schätzen. Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test oder χ^2-Test wurde verwendet, um die Patientencharakteristika zu vergleichen.</p> <p>Cox-Regressionsanalyse wurde verwendet, um die Hazard Ratio (HR) zwischen verschiedenen Patientenkategorien zu berechnen. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig; p-Werte <0,05 wurden als signifikant angesehen. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA) durchgeführt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe 7b.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	a) 255 Patienten hatten die Induktionsphase abgeschlossen und BEAM + ASCT erhalten, 242 wurden randomisiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) 242 Patienten entweder in Rituximab-Erhaltungstherapie (n=122) oder Beobachtung (n=120) c) In die vorliegenden Analyse wurden 75 Patienten einbezogen, die in der CORAL-Studie ein Rezidiv nach ASCT hatten, entweder vor (n=4) oder nach Randomisierung auf Rituximab-Erhaltungstherapie (n=37) oder in den Beobachtungsarm (n=34).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht randomisiert in Rituximab-Erhaltungstherapie oder Beobachtung. - Case Report Form nicht ausgefüllt (n=9) - Rezidiv (n=4)* *In die Analyse eingeschlossen. Subanalyse aller Patienten mit Rezidiv nach Induktionsphase.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juli 2003 und Juni 2008.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.
a: nach CONSORT 2010.		

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



Vollständiges Diagramm der Patientenverteilung. CRF = Case-Report Form; FU = Follow-up.
¹Das Ergebnis dieser Patienten wurde publiziert; ²Population, der in die aktuelle Analyse eingeschlossenen Patienten (n = 75).

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Neste et al., CORAL | NCT00137995

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Studie verglich die Wirksamkeit von drei Zyklen Rituximab-Ifosfamid, Etoposid und Carboplatin (R-ICE) oder Rituximab-Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin (R-DHAP), gefolgt von ASCT mit oder ohne Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit rezidivierendem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf die verbleibenden 203 Patienten, die nicht mit einer laut Prüfplan geforderten ASCT weitergemacht haben und Kandidaten für eine Drittlinientherapie waren.
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Subanalyse einer multizentrischen, randomisierten Studie der Phase III. Siehe auch 3b. Alle Patienten hatten eine schriftliche Einverständniserklärung sowohl zur Teilnahme als auch zur Zurverfügungstellung von Gewebematerial für biologische Studien gegeben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Insgesamt wurde bei 222 Patienten die geplante Transplantation nicht gemäß Protokoll durchgeführt, dies war aufgrund eines Ereignisses, das zwischen Zyklus 1 und geplanter ASCT zum Ausschluss führte. Sie wurden im Vergleich zur CORAL-Strategie als „Ausfall“ eingestuft und (nach Protokolländerung) mittels eines speziellen Formulars mit dem Datum, Grund des Ausscheidens, Lokalisation der Erkrankung und neuen Behandlungen prospektiv aufgezeichnet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Angaben zu den Einschlusskriterien wurden zuvor berichtet.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Lymphoma Study Association Keine Angaben zu beteiligten Zentren.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Angaben zur Behandlung wurden zuvor berichtet
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	Angaben zur Beurteilung des Ansprechens wurden zuvor berichtet.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angaben.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf die verbleibenden 203 Patienten, die nicht mit einer laut Prüfplan geforderten ASCT weitergemacht haben und Kandidaten für eine Drittlinientherapie waren.

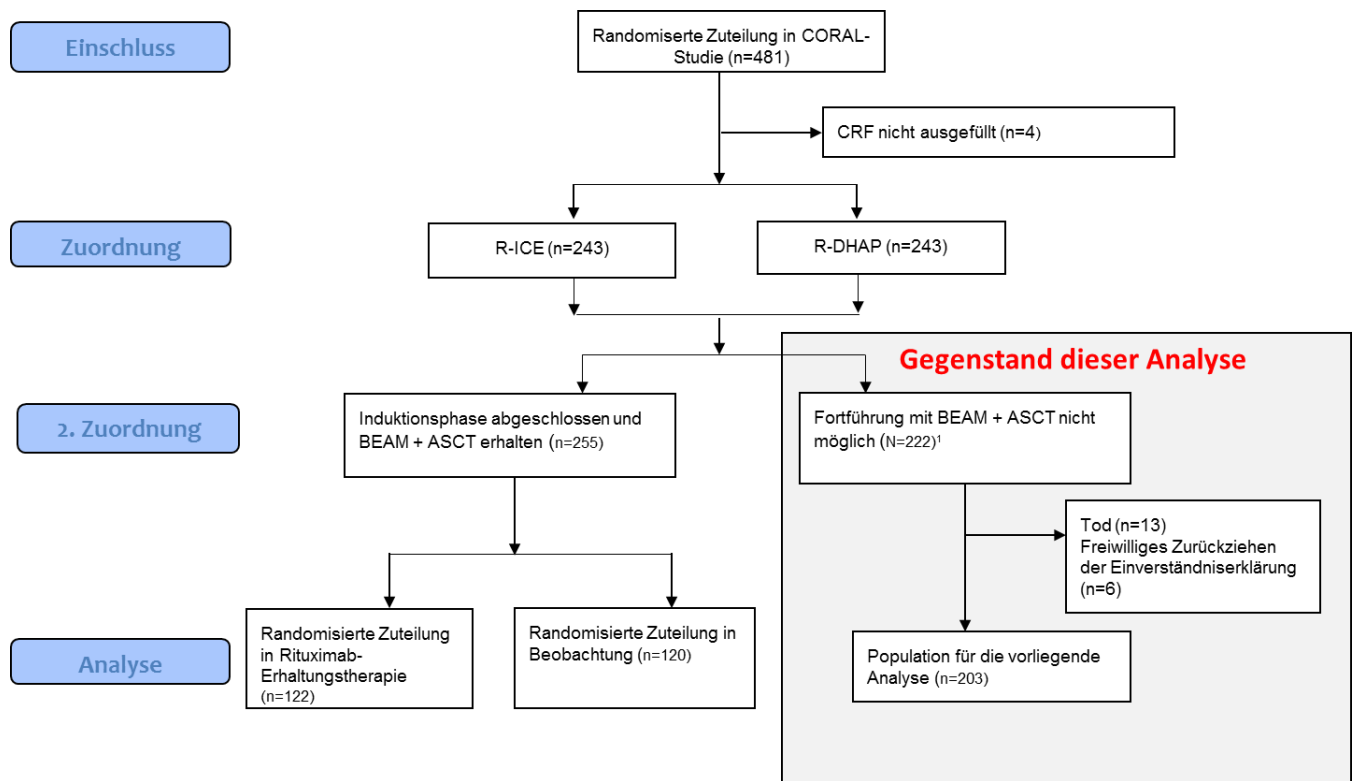
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend für Subgruppenanalyse.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend für Subgruppenanalyse.
9	Randomisierung, 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	Nicht zutreffend für Subgruppenanalyse.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend für Subgruppenanalyse.
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?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Methoden: Die Prüfarzte wurden gebeten, den Status ihrer Patienten zu aktualisieren. Patientencharakteristika, Zeit zwischen Einschluss in die CORAL-Studie und Versagen, Art der Drittlinientherapie, Ansprechen auf die Drittlinientherapie, Ansprechen per Studienarm (R-ICE oder R-DHAP) und OS wurden aufgezeichnet. Der IPI wurde basierend auf Ausfallkriterien der CORAL-Therapie („tertiärer IPI“) berechnet. Drittlinienbehandlungen wurden nach Hauptkategorien gruppiert. Alle Patienten waren zuvor in erster und/oder zweiter Linie mit Rituximab behandelt worden. Behandlungen und Analysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Ansprechen wurde mit konventionellen Methoden untersucht, einschließlich CT-Scan nach den Kriterien der <i>International Working Group</i>. Progressionsfreies Überleben (PFS) und Ereignisfreies Überleben (EFS) nach der Drittlinien-Behandlung wurden nicht berücksichtigt, weil erwartet wurde, dass diese Ergebnisse weniger verlässlich sein würden; der erste CORAL-Bericht zeigte, dass über 90 % der Todesfälle mit Lymphomen assoziiert waren. Somit wird nur das OS gezeigt, es ist definiert als die Zeit ab dem Tag, an dem der Patient nach der CORAL-Induktion als Ausfall eingestuft wurde, bis zum Tod. Alle Patienten mit verfügbaren Überlebensdaten wurden in die Analyse aufgenommen; die mediane Follow-up-Zeit war 30,1 Monate.</p> <p>Histologisches Material zur Beurteilung der Tumorbiologie war von Patienten nur in einer Subgruppe verfügbar. Immunhistochemie (IHC) und Fluoreszenz-<i>in-situ</i>-Hybridisierung (FISH) wurden wie zuvor publiziert durchgeführt und wurden zentral überprüft. Die Ursprungszelle (COO) wurde gemäß des von Hans et al. publizierten Algorithmus definiert.</p> <p>Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um das OS zu schätzen. Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test oder der χ^2-Test wurde verwendet, um die Patienteneigenschaften zu vergleichen. Eine Cox-Regressionsanalyse wurde verwendet, um die Hazard Ratio (HR) zwischen verschiedenen Patientenkategorien zu berechnen. Alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig; $p < 0,05$ wurde als signifikant betrachtet. Alle Analysen wurden mit der Software SAS 9.2 durchgeführt (SAS Institute, Cary, NC, USA).</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Siehe 7b.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht für die Subgruppenanalyse zutreffend. b) 222 Patienten: Fortführung mit BEAM+ASCT nicht möglich. c) 203 Patienten wurden in die vorliegende Analyse einbezogen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	19 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen: - Tod (n=13) - Freiwilliges Zurückziehen der Einverständniserklärung (n=6)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Juli 2003 und Juni 2008.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.

a: nach CONSORT 2010.

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



COSORT-Diagramm der Patientenverteilung. CRF = Case-Report Form; FU = Follow-up.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Crump et al. 2017

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Größte gepoolte Analyse auf Patientenebene. Zweck: Bewertung des Ansprechens und der Gesamtüberlebensraten (OS; Overall survival) bei Patienten mit refraktärem NHL (Non-Hodgkin Lymphom), inklusive dem DLBCL-transformierten follikulärem Lymphom (TFL) und dem primären mediastinalen B-Zell-Lymphom (PMBCL).
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Gepoolte Auswertung mehrerer klinischer Studien und retrospektiver Datenbankanalysen (auf Basis patientenindividueller Daten).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angabe
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Für die Analyse wurden berücksichtigt: Alle Patienten aus jeder Datenquelle, die die Kriterien eines refraktären DLBCL erfüllten (inklusive TFL und PMBCL) und die eine Folgetherapie erhalten haben. Das refraktäre DLBCL (einschließlich der Subtypen PMBCL und TFL) wurde wie folgt definiert: als progressive Erkrankung (Verabreichung von ≥ 4 Zyklen Erstlinientherapie) oder stabile Erkrankung (Verabreichung von 2 Zyklen einer späteren Therapielinie); als bestes Ansprechen auf Chemotherapie oder Rezidiv ≤ 12 Monate nach ASZT (autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation). Der Einschluss von TFL und PMBCL erfolgte, da beide histologisch ähnlich sind und klinisch wie großzellige Lymphome behandelt werden.</p> <p>Um sich für die Auswahl zu qualifizieren, mussten Patienten entweder einen monoklonaren Anti-CD20-Antikörper oder Antharcylin als Regime erhalten haben. Für die Studien IA/MC, LY.12 und CORAL wurden die Patienten eingeschlossen, sobald sie erstmals die Kriterien für Therapierefraktärität erfüllten. Bei MDAAC hingegen wurden die Patienten eingeschlossen, die beginnend ab Zweitlinientherapie erstmals die Kriterien für Therapierefraktärität erfüllten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausgeschlossen wurden Patienten mit primärem Lymphom des Zentralen Nervensystems. Ausgeschlossen wurden Patienten mit primärem Lymphom des Zentralen Nervensystems.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	USA, Kanada, Frankreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Salvage-Therapie
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	Berichtet wurden das Therapieansprechen (Complete Response; CR) und das Gesamtüberleben. Die Bestimmung des Ansprechens auf eine Therapie für die refraktäre Erkrankung erfolgte durch eine Vorort-Bewertung randomisierter Studien anhand der 1999 International Working Group response criteria. Das Therapieansprechen in den untersuchten Kohorten wurde durch Prüferbewertung bestimmt, dabei kamen ebenfalls die International Working Group criteria zur Anwendung. In den klinischen Studien wurden refraktär eingestufte Patienten über einen Zeitraum von einem Jahr alle drei Monate hinsichtlich des Überlebens bewertet. Danach in der CORAL-Studie über einen Zeitraum von drei Jahren alle sechs Monate und schließlich jährlich in der Studie LY.12 gemäß Protokoll. In den Beobachtungsstudien wurden die Patienten hinsichtlich des Krankheitsansprechens und des Überlebens gemäß den Standardprozessen der jeweiligen Zentren nachbeobachtet. Patienten, die zum Zeitpunkt der Datengewinnung am Leben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts mit dem Patienten zensiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angabe
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Keine Angabe
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Keine Angabe
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.

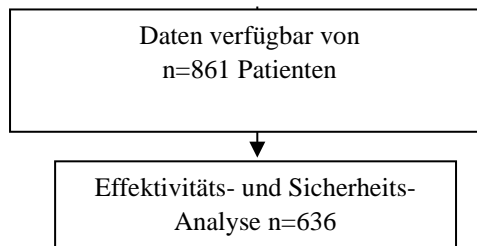
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
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?	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend. Keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Patientenindividuelle Daten, die unter Anwendung der oben erwähnten Kriterien gewonnen wurden, wurden in eine zentrale Datenbank überführt, anhand der dann eine gepoolte Analyse vorgenommen wurde.</p> <p>Daten wurden auf Basis der individuellen Patientenakten gepooled, die Ansprechraten wurden aus den gepoolten Daten mittels eines Random-Effects-Modells geschätzt. Die Kovariaten für das Ansprechen wurden mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test gewonnen, der je nach Einrichtung stratifiziert war. Das Überleben wurde geschätzt, und die Bewertung der Kovariaten erfolgte mit einem nach Datenquelle stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell. Wurden in den Überlebensmodellen Kovariaten verwendet, die nach Start der Therapie für eine refraktäre Erkrankung erhoben wurden, wurde die Überlebenszeit ab dem Tag der Beurteilung der Kovariate errechnet. Um den Effekt der Kovariaten auf das Ansprechen und das Überleben zu bewerten, wurden ein nominaler p-Wert von 0,05 aus den Cochran-Mantel-Haenszel-Tests sowie Cox-Modelle angewandt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die Kovariaten umfassten die IPI-Risiko-Kategorien (niedriges Risiko: 0–1 Punkt; niedrig-mittleres Risiko: 2 Punkte; hoch-mittleres Risiko bis hohes Risiko: 3 Punkte), den ECOG-Performance Status (Eastern Cooperative Oncology Group), das Krankheitsstadium und die Therapielinie vor dem Status <i>refraktär</i>.</p> <p>Für die Beobachtungskohorten wurden die Kovariaten bei Diagnose bestimmt. Für die randomisierten Studienkohorten wurden die Kovariaten per zufälliger Zuordnung (Random assignment) bestimmt. In einigen Fällen wurden die Kovariaten für alle Kohorten auch später im Behandlungsverlauf bestimmt; dies war von der Verfügbarkeit und Zugänglichkeit der Daten oder vom Studiendesign abhängig. Die Bestimmung des Status <i>refraktär</i> kann in zeitlichem Abstand von der Erhebung der Kovariaten stehen. Für die Patientencharakteristika wurde die Kovariate verwendet, die zum nächstmöglichen Zeitpunkt der Bestimmung des Status <i>refraktär</i> gemessen wurde. Für die Subgruppenanalysen wurden die Patienten nur in die Subgruppenanalyse der Kovariaten eingeschlossen, wenn die Kovariate innerhalb von drei Monate nach Bestimmung des Status <i>refraktär</i> gemessen wurde. Die Subgruppen mit refraktären Patienten wurden wie folgt definiert: refraktär auf Erstlinientherapie, refraktär auf Zweitlinientherapie oder Therapie späterer Linie oder Rezidiv zwölf Monate nach ASZT.</p> <p>Die Einstufung der Subgruppen mit refraktären Patienten wurde nach dem ersten Zeitpunkt definiert, als ein Patient die Kriterien für eine refraktäre Erkrankung in den Studienkohorten der IA/MC-, LY.12- und der CORAL-Studie erfüllte. Patienten der Kohorte der MDACC-Studie wurden entweder als refraktär auf Zweitlinientherapie oder Therapie in späterer Linie eingestuft oder als Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten nach ASZT.</p> <p>Die Therapielinie vor dem Status <i>refraktär</i> wurde durch den Zeitpunkt bestimmt, als ein Patient als refraktär eingestuft wurde.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Nicht zutreffend. b) Nicht zutreffend. c) Nicht zutreffend. Keine Randomisierung vorliegend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Keine Angabe.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angabe
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend.

a: nach CONSORT 2010.

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



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.

Nicht zutreffend.

Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Nicht zutreffend.

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben 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 hochBegründung für die Einstufung:

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 (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - 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:
