

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

Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®)

Kite, a Gilead Company

Addendum zu Modul 4A

*Rezidiertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL
nach zwei oder mehr systemischen Therapien*

Stand: 28.11.2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
4.3.2.3.4 Addendum zu Modul 4A – weitere Untersuchungen	6
4.3.2.3.4.1 Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL.....	6
4.3.2.3.4.2 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL	11
4.3.2.3.4.3 Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL.....	14
4.3.2.3.4.4 Bestes Ansprechen – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL.....	18
4.3.2.3.4.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL.....	19

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4-1: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, mITT-Analyse-Set).....	6
Tabelle 4-2: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	11
Tabelle 4-3: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set).....	14
Tabelle 4-4: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set: inferenzstatistische Analyse).....	18
Tabelle 4-5: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set).....	19

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4-1: OS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets.....	12
Abbildung 4-2: OS für die DLBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets	13
Abbildung 4-3: OS für die TFL-Patienten des mITT-Analyse-Sets	13
Abbildung 4-4: OS für die PMBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets.....	14
Abbildung 4-5: DOR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets	16
Abbildung 4-6: DOR für die DLBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets.....	16
Abbildung 4-7: DOR für die TFL-Patienten des mITT-Analyse-Sets.....	17
Abbildung 4-8: DOR für die PMBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets	17

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (engl. Autologous Stem Cell Transplantation)
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. Cytokine Release Syndrome)
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FL	Follikuläres Lymphom
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
mITT	Modified Intention to Treat
NE	Nicht auswertbar (engl. not evaluable)
OS	Gesamtüberleben (engl. Overall Survival)
PD	Progrediente Erkrankung (engl. Progressive Disease)
PMBCL	Primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom (engl. Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma)
PR	Partielles Ansprechen (engl. Partial Response)
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
SPD	Summe der Produkte der Durchmesser (engl. Sum of Products of Diameters)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TFL	Transformiertes follikuläres Lymphom
UE	Unerwünschtes Ereignis

4.3.2.3.4 Addendum zu Modul 4A – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.4.1 Studiendesign und Studienpopulation – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL

Tabelle 4-1: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-1, mITT-Analyse-Set)

	DLBCL N = 77	TFL N = 16	PMBCL N = 8	Gesamt N = 101
Alter in Jahren				
Mittelwert (SD)	57,4 (10,6)	61,5 (8,0)	35,9 (12,2)	56,3 (12,0)
Median (Min; Max)	58,0 (25; 76)	61,5 (48; 76)	31,0 (23; 57)	58,0 (23; 76)
Alter in Jahren, n (%)				
< 65 Jahre	60 (78)	9 (56)	8 (100)	77 (76)
≥ 65 Jahre	17 (22)	7 (44)	0 (0)	24 (24)
Geschlecht, n (%)				
Männlich	50 (65)	13 (81)	5 (63)	68 (67)
Weiblich	27 (35)	3 (19)	3 (38)	33 (33)
Ethnie, n (%)				
Hispanisch oder Latino	16 (21)	2 (13)	0 (0)	18 (18)
Nicht hispanisch oder Latino	61 (79)	14 (88)	8 (100)	83 (82)
Rasse, n (%)				
Asiatisch	0 (0)	1 (6)	2 (25)	3 (3)
Schwarz oder afro-amerikanisch	3 (4)	0 (0)	1 (13)	4 (4)
Weiß	69 (90)	13 (81)	5 (63)	87 (86)
Andere	5 (6)	2 (13)	0 (0)	7 (7)
Land, n (%)				
USA	77 (100)	16 (100)	7 (88)	100 (99)
Israel	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (1)
ECOG-PS, n (%)				
0	28 (36)	10 (63)	4 (50)	42 (42)
1	49 (64)	6 (38)	4 (50)	59 (58)
Lymphomentität, n (%) (nach Beurteilung des Prüfarztes)				
DLBCL	77 (100)	0 (0)	0 (0)	77 (76)
PMBCL	0 (0)	0 (0)	8 (100)	8 (8)
TFL	0 (0)	16 (100)	0 (0)	16 (16)

	DLBCL N = 77	TFL N = 16	PMBCL N = 8	Gesamt N = 101
Erkrankungssubtyp, n (%)				
DLBCL, nicht weiter spezifiziert	75 (97)	0 (0)	0 (0)	75 (74)
DLBCL assoziiert mit chronischer Entzündung	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	0 (0)	0 (0)	8 (100)	8 (8)
Zu DLBCL transformiertes follikuläres Lymphom	0 (0)	16 (100)	0 (0)	16 (16)
Andere	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Lymphomentität, n (%) (zentrale Beurteilung)				
n	64	14	6	84
DLBCL	63 (82)	4 (25)	2 (25)	69 (68)
PMBCL	0 (0)	0 (0)	4 (50)	4 (4)
TFL	0 (0)	9 (56)	0 (0)	9 (9)
Andere	1 (1)	1 (6)	0 (0)	2 (2)
CD19 positiv, n (%)				
n	63	13	6	82
Ja	56 (73)	13 (100)	5 (63)	74 (73)
Nein	7 (9)	0 (0)	1 (13)	8 (8)
CD19 H-Score				
n	63	13	6	82
Mittelwert (SD)	184,6 (103,9)	206,5 (96,6)	175,0 (111,0)	187,4 (102,4)
Median (Min; Max)	210,0 (0; 300)	260,0 (40; 300)	190,0 (0; 300)	210,0 (0; 300)
Erkrankungsstadium, n (%)				
I	2 (3)	0 (0)	2 (25)	4 (4)
II	8 (10)	1 (6)	2 (25)	11 (11)
III	20 (26)	8 (50)	0 (0)	28 (28)
IV	47 (61)	7 (44)	4 (50)	58 (57)
Vorhandensein von B-Symptomen¹, n (%)				
Ja	7 (9)	2 (13)	1 (13)	10 (10)
Nein	70 (91)	14 (88)	7 (88)	91 (90)

	DLBCL N = 77	TFL N = 16	PMBCL N = 8	Gesamt N = 101
S (Beteiligung der Milz), n (%)				
Ja	16 (21)	0 (0)	0 (0)	16 (16)
Nein	61 (79)	16 (100)	8 (100)	85 (84)
E (extranodale Erkrankung), n (%)				
Ja	54 (70)	9 (56)	7 (88)	70 (69)
Nein	23 (30)	7 (44)	1 (13)	31 (31)
X (große Tumormasse), n (%)				
Ja	14 (18)	3 (19)	0 (0)	17 (17)
Nein	63 (82)	13 (81)	8 (100)	84 (83)
Knochenmark-beurteilung zu Studienbeginn, n (%)				
Negativ	68 (88)	11 (69)	7 (88)	86 (85)
Positiv	5 (6)	3 (19)	1 (13)	9 (9)
Nicht beurteilt	4 (5)	2 (13)	0 (0)	6 (6)
IPI, n (%)				
0	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
1	12 (16)	5 (31)	4 (50)	21 (21)
2	26 (34)	3 (19)	2 (25)	31 (31)
3	21 (27)	4 (25)	2 (25)	27 (27)
4	15 (19)	4 (25)	0 (0)	19 (19)
Therapierefraktärität, n (%)				
Gegenüber der Erstlinien-Therapie	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Gegenüber ≥ 2 Therapielinien	59 (77)	13 (81)	6 (75)	78 (77)
Rezidiv nach ASCT	16 (21)	3 (19)	2 (25)	21 (21)
Vorangegangene ASCT, n (%)				
Ja	18 (23)	5 (31)	2 (25)	25 (25)
Nein	59 (77)	11 (69)	6 (75)	76 (75)

	DLBCL N = 77	TFL N = 16	PMBCL N = 8	Gesamt N = 101
Anzahl der vorangegangenen Chemotherapie-Regime, n (%)				
1	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
2	26 (34)	1 (6)	2 (25)	29 (29)
3	22 (29)	5 (31)	3 (38)	30 (30)
4	20 (26)	6 (38)	2 (25)	28 (28)
5	4 (5)	1 (6)	1 (13)	6 (6)
> 5	3 (4)	3 (19)	0 (0)	6 (6)
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern, n (%)				
Ja	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen, n (%)				
Ja	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
Vorherige Platin-basierte Therapie, n (%)				
Ja	67 (87)	14 (88)	8 (100)	89 (88)
Nein	10 (13)	2 (13)	0 (0)	12 (12)
Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT), n (%)				
n	61	13	6	80
SD	10 (16)	2 (13)	2 (25)	14 (18)
PD	51 (84)	11 (69)	4 (50)	66 (83)
Tumorlast (SPD) (mm²)²				
Mittelwert (SD)	4937,4 (4050,1)	6068,6 (6246,8)	3927,1 (2618,5)	5036,6 (4367,7)
Median (Min; Max)	3897,0 (171; 19201)	3173,5 (732; 23297)	3325,5 (1286; 9309)	3723,0 (171; 23297)

DLBCL N = 77	TFL N = 16	PMBCL N = 8	Gesamt N = 101
<p>¹ Unter B-Symptomen werden systemische Symptome wie z. B. Nachtschweiß, Gewichtsabnahme und Fieber verstanden.</p> <p>² Gemessen anhand der SPD aller Zielläsionen zu Studienbeginn</p> <p>Hinweis: Die Angaben in Prozent erfolgen gerundet, dadurch können in der Summe Rundungsfehler auftreten.</p> <p>mITT = modified Intention to Treat; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität; TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); SD = Standard Deviation (Standardabweichung); Min = Minimum; Max = Maximum; n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; CD = Cluster of Differentiation (Unterscheidungsgruppe); IPI = Internationaler Prognostischer Index; ASCT = Autologous Stem Cell Transplantation (autologe Stammzelltransplantation); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); SPD = Sum of Products of Diameters (Summe der Produkte der Durchmesser)</p>			

Das mittlere Alter der Patienten betrug 56,3 Jahre. In der Gruppe der Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) lag dieses bei 57,4 Jahren, in der Gruppe der Patienten mit transformiertem folliculärem Lymphom (TFL) bei 61,5 Jahren und in der Gruppe der Patienten mit primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma, PMBCL) bei 35,9 Jahren. In allen Gruppen wurden mehr Männer als Frauen eingeschlossen. Insgesamt betrug der Anteil an männlichen Patienten 67 %. Über alle Gruppen hinweg waren die meisten Patienten weiß (86 %). Die Mehrheit der Patienten wurde in den USA (99 %) behandelt, nur ein Patient (1 %) aus der PMBCL-Gruppe unterzog sich der Behandlung in Israel. In der DLBCL-Gruppe hatte die Mehrheit der Patienten (64 %) einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 1. In der TFL-Gruppe wiesen dagegen mehr Patienten (63 %) einen ECOG-PS von 0 auf. In der PMBCL-Gruppe war der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bzw. 1 jeweils identisch. Für den Einschluss in die Studie reichte „histologisch bestätigt“ nach Beurteilung des Prüfarztes aus; es wurden jedoch – wenn möglich – die entsprechenden Gewebeproben auch zusätzlich zentral untersucht. Dies war jedoch nicht für alle Patienten möglich.

Zwei Patienten wurden basierend auf der Krankheitsbeurteilung durch den zentralen Begutachter als Patienten mit DLBCL mit kleinem B-Zell-Lymphom eingestuft. Nach Beurteilung des Prüfarztes wurde einer dieser Patienten als Patient mit DLBCL und der andere als Patient mit TFL in die Studie eingeschlossen. Beide Fälle wurden als konkordant bewertet. Sechs Patienten wurden zunächst durch die zentrale Beurteilung als Patienten mit DLBCL eingestuft, der Prüfarzt änderte dies bei 4 Patienten zu TFL und bei 2 Patienten zu PMBCL. Da die Definition von TFL besagt, dass es sich hierbei um Patienten mit folliculärem Lymphom (FL) handelt, bei welchen es im Laufe der Erkrankung zu einer Transformation zu einem hochgradigen DLBCL (TFL) kommt, wurden alle Fälle von TFL als konkordant angesehen. Die zwei Fälle von PMBCL wurden ebenfalls als konkordant betrachtet, da die vom Zentrallabor beurteilte Gewebeprobe von einer anderen Lokalisation als dem primären mediastinalen Tumor stammte.

In der DLBCL-Gruppe befanden sich 61 % der Patienten im Erkrankungsstadium IV, 26 % im Erkrankungsstadium III, 10 % im Erkrankungsstadium II und 3 % im Erkrankungsstadium I. Von den TFL-Patienten befanden sich 44 % im Erkrankungsstadium IV, 50 % im Erkrankungsstadium III und 6 % im Erkrankungsstadium II. Bei den PMBCL-Patienten befanden sich jeweils 25 % der Patienten im Erkrankungsstadium I und II, die weiteren 50 % der Patienten befanden sich alle im Erkrankungsstadium IV.

Insgesamt waren zwei Patienten (2 %) refraktär gegenüber der Erstlinien-Therapie. Diese Patienten stammten beide aus der DLBCL-Gruppe. Die meisten Patienten der DLBCL-Gruppe (77 %) waren refraktär gegenüber zwei oder mehr systemischen Therapien. Ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation, ASCT) hatten 21 % der Patienten. In der TFL- und PMBCL-Gruppe wurden keine Patienten eingeschlossen, die refraktär gegenüber der Erstlinien-Therapie waren. Insgesamt waren 81 % der TFL-Patienten und 75 % der PMBCL-Patienten refraktär gegenüber zwei oder mehr systemischen Therapien. Ein Rezidiv nach einer ASCT wiesen 19 % der TFL-Patienten und 25 % der PMBCL-Patienten auf.

Alle Patienten wurden bereits mit Anthrazyklinen behandelt. Eine vorangegangene Platin-basierte Therapie hatten 87 % der DLBCL-Patienten, 88 % der TFL-Patienten und 100 % der PMBCL-Patienten erhalten. Als Ansprechen auf das letzte Chemotherapie-Regime wurde bei 84 % der DLBCL-Patienten, 69 % der TFL-Patienten und 50 % der PMBCL-Patienten eine progrediente Erkrankung festgestellt.

4.3.2.3.4.2 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL

Tabelle 4-2: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Gesamt (N = 101)
Verstorbene Patienten	38 (49)	4 (25)	2 (25)	44 (44)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (51)	12 (75)	6 (75)	57 (56)
KM-Median OS [95 %-KI], Monate	15,4 [10,4; NE]	NE [10,3; NE]	NE [4,9; NE]	NE [12,8; NE]
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>				
Monat 3	96,1 [88,4; 98,7]	87,5 [58,6; 6,7]	100,0 [NE; NE]	95,0 [88,5; 97,9]
Monat 6	76,6 [65,5; 84,6]	87,5 [58,6; 6,7]	87,5 [38,7; 98,1]	79,2 [69,9; 85,9]
Monat 9	63,6 [51,9; 73,3]	87,5 [58,6; 6,7]	87,5 [38,7; 98,1]	69,3 [59,3; 77,3]
Monat 12	55,8 [44,1; 66,1]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	60,4 [50,2; 69,2]
Monat 15	52,4 [40,4; 63,0]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	57,5 [46,9; 66,7]

Parameter	DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Gesamt (N = 101)
Monat 18	45,5 [31,9; 58,2]	75,0 [46,3; 89,8]	75,0 [31,5; 93,1]	52,2 [40,2; 62,9]

Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien (Cheson *et al.*, 2007) verwendet.

mITT = modified Intention to Treat; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; OS = Overall Survival (Gesamtüberleben); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group

Die mediane Dauer des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) wurde für die gepoolte Analyse des modified Intention to Treat (mITT)-Analyse-Sets bisher nicht erreicht. Die mediane Dauer wurde für die Patienten mit TFL und PMBCL bisher ebenfalls nicht erreicht. Für Patienten mit DLBCL lag die mediane Dauer bei 15,4 Monaten (95 %-Konfidenzintervall [KI]: [10,4; NE]).

Die Wahrscheinlichkeit, nach 3, 6, 9, 12, 15 bzw. 18 Monaten zu überleben, betrug 95,0 %, 79,2 %, 69,3 %, 60,4 %, 57,5 % bzw. 52,2 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für die DLBCL-Patienten betragen die entsprechenden Werte 96,1 %, 76,6 %, 63,6 %, 55,8 %, 52,4 % bzw. 45,5 %. Patienten mit TFL zeigten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 87,5 % nach 3, 6 bzw. 9 Monaten sowie von 75,0 % nach 12, 15 bzw. 18 Monaten. Bei den PMBCL-Patienten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 3 Monaten bei 100,0 %, nach 6 bzw. 9 Monaten bei 87,5 % und nach 12, 15 und 18 Monaten bei 75,0 %.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt:

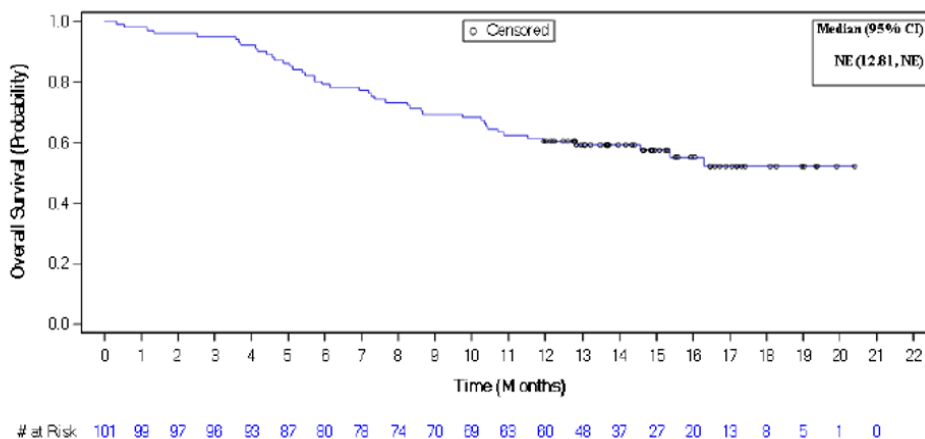


Abbildung 4-1: OS für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

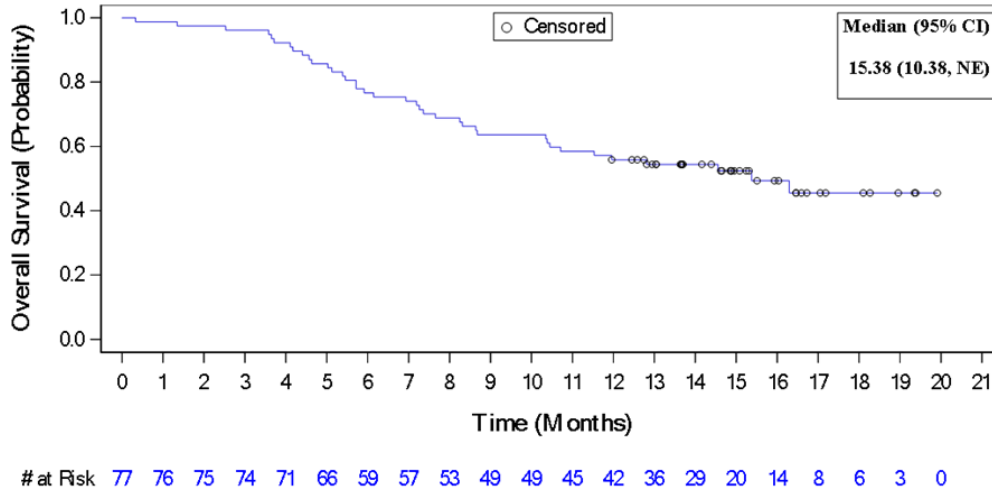


Abbildung 4-2: OS für die DLBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets

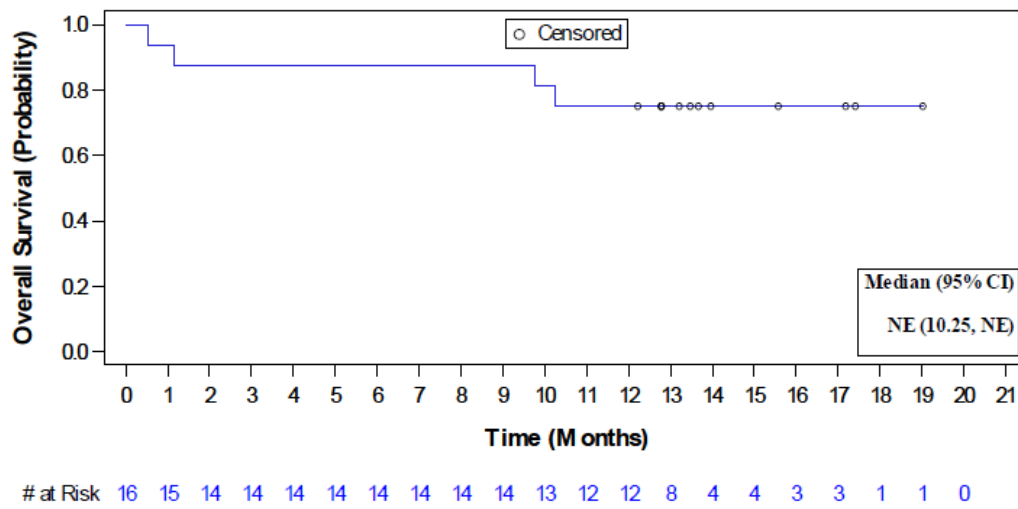


Abbildung 4-3: OS für die TFL-Patienten des mITT-Analyse-Sets

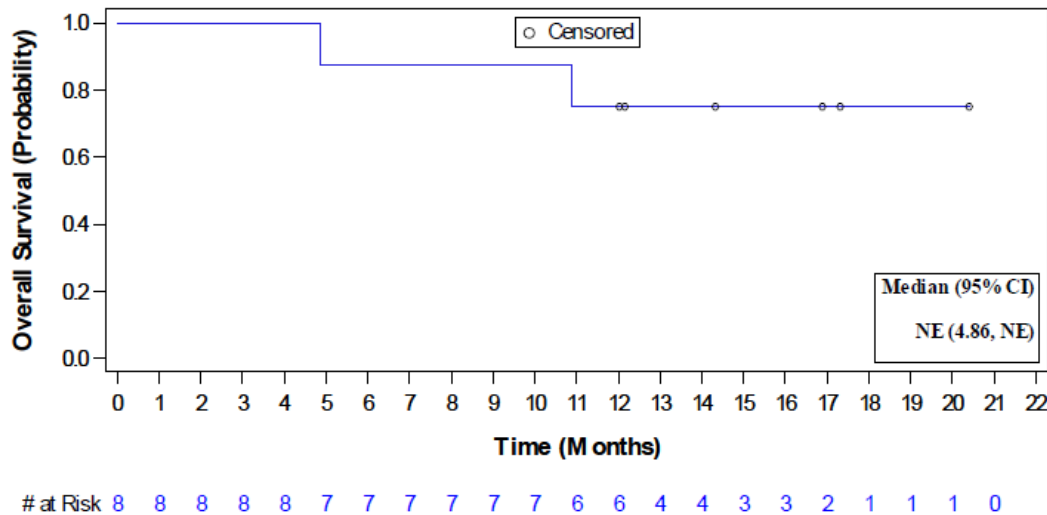


Abbildung 4-4: OS für die PMBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets

4.3.2.3.4.3 Dauer des Ansprechens – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL

Tabelle 4-3: Ergebnisse für „Dauer des Ansprechens“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set)

Parameter	DLBCL (N = 64)	TFL (N = 14)	PMBCL (N = 6)	Gesamt (N = 84)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	29 (45)	9 (64)	5 (83)	43 (51)
KM-Median DOR [95 %-KI], Monate	5,0 [2,1; NE]	NE [2,2; NE]	NE [11,1; NE]	11,1 [3,9; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>				
Krankheitsprogression	34	5	1	40
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	1	0	0	1
<i>Grund für die Zensierung</i>				
Anhaltendes Ansprechen	28	9	5	42
Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie	1	0	0	1
<i>KM-Schätzer [95 %-KI], %</i>				
Monat 3	58,2 [45,0; 69,3]	78,6 [47,2; 92,5]	100,0 [NE; NE]	64,8 [53,4; 74,0]
Monat 6	46,9 [34,2; 58,7]	71,4 [40,6; 88,2]	100,0 [NE; NE]	55,0 [43,6; 65,0]
Monat 9	43,6 [31,1; 55,4]	71,4 [40,6; 88,2]	100,0 [NE; NE]	52,5 [41,2; 62,6]
Monat 12	43,6 [31,1; 55,4]	61,2 [29,4; 82,1]	83,3 [27,3; 97,5]	48,7 [37,2; 59,4]

Parameter	DLBCL (N = 64)	TFL (N = 14)	PMBCL (N = 6)	Gesamt (N = 84)
Mediane Dauer des Follow-ups (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95 %-KI]	11,1 [10,8; 12,1]	11,3 [9,2; 14,2]	11,3 [11,1; 14,3]	11,3 [11,0; 12,1]
Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden und ein objektives Ansprechen aufwiesen. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien (Cheson <i>et al.</i> , 2007) verwendet. mITT = modified Intention to Treat; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität und mit objektivem Ansprechen; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); n = Anzahl der zensierten Patienten; KM = Kaplan-Meier; DOR = Duration of Response (Dauer des Ansprechens); KI = Konfidenzintervall; NE = not evaluable (nicht auswertbar); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group				

Die mediane Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets betrug 11,1 Monate (95 %-KI: [3,9; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,0; 12,1]). Für Patienten mit DLBCL zeigte sich eine mediane DOR von 5,0 Monaten (95 %-KI: [2,1; NE]) mit einer medianen Follow-up-Dauer von 11,1 Monaten (95 %-KI: [10,8; 12,1]). Für Patienten mit TFL war die mediane DOR noch nicht erreicht (95 %-KI: [2,2; NE]). Die mediane Follow-up-Dauer betrug 11,3 Monate (95 %-KI: [9,2; 14,2]). Bei den Patienten mit PMBCL war die mediane DOR ebenfalls noch nicht erreicht (95 %-KI: [11,1; NE]). Die mediane Follow-up-Dauer lag bei 11,3 Monaten (95 %-KI: [11,3; 14,3]).

Die Kaplan-Meier (KM)-Schätzer des Anteils der Patienten mit einem Ansprechen zu Monat 3, 6, 9 und 12 lagen bei 64,8 %, 55,0 %, 52,5 % und 48,7 % für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets. Für Patienten mit DLBCL lagen die KM-Schätzer bei 58,2 % und 46,9 % zu Monat 3 und Monat 6 sowie bei jeweils 43,6 % zu Monat 9 und 12. Bei Patienten mit TFL zeigten sich KM-Schätzer von 78,6 % zu Monat 3, von jeweils 71,4 % zu Monat 6 bzw. 9 sowie von 61,2 % zu Monat 12. Die KM-Schätzer für PMBCL-Patienten betragen jeweils 100,0 % zu Monat 3, 6 und 9 sowie 83,3 % zu Monat 12.

Von den insgesamt 84 Respondern des mITT-Analyse-Sets wurden 43 Patienten zensiert: 1 Patient aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie, 42 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Unter den nicht zensierten Patienten wiesen 40 eine Krankheitsprogression auf und 1 Patient verstarb. Von den 64 Respondern mit DLBCL wurden 29 Patienten zensiert: 1 Patient aufgrund des Erhalts einer neuen Therapie, 28 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens. Eine Krankheitsprogression erlebten 34 der nicht zensierten Patienten und 1 nicht zensierter Patient verstarb. Von den TFL-Patienten wurden 9 Patienten zensiert. Der Grund dafür war ein anhaltendes Ansprechen. Insgesamt wiesen 5 Patienten eine Krankheitsprogression auf. Von den PMBCL-Patienten wurden 5 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens zensiert. Ein Patient erlebte eine Krankheitsprogression.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die DOR der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets ist nachfolgend dargestellt:

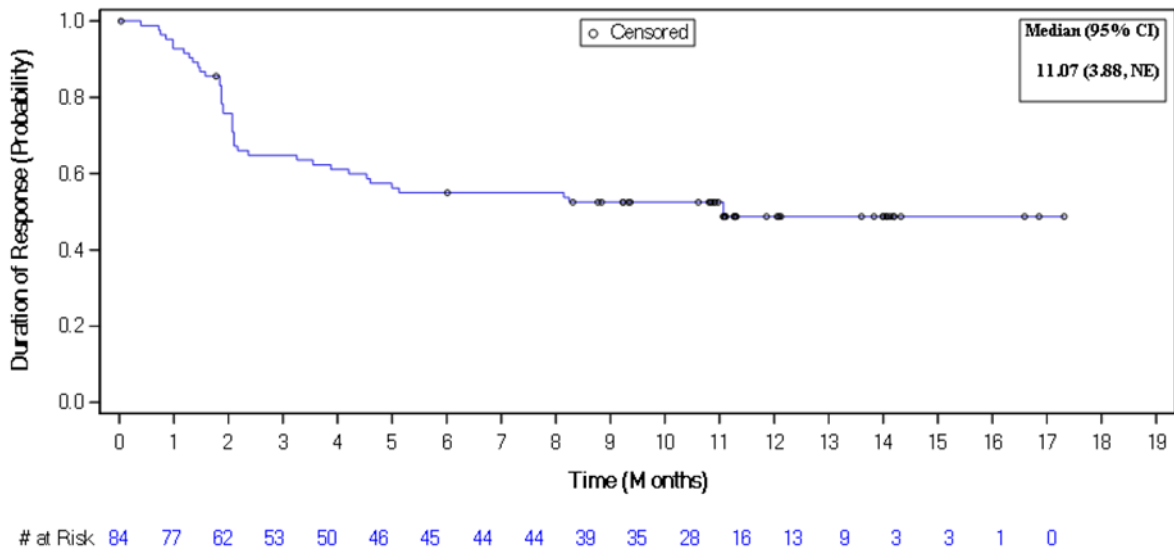


Abbildung 4-5: DOR für die gepoolte Analyse des mITT-Analyse-Sets

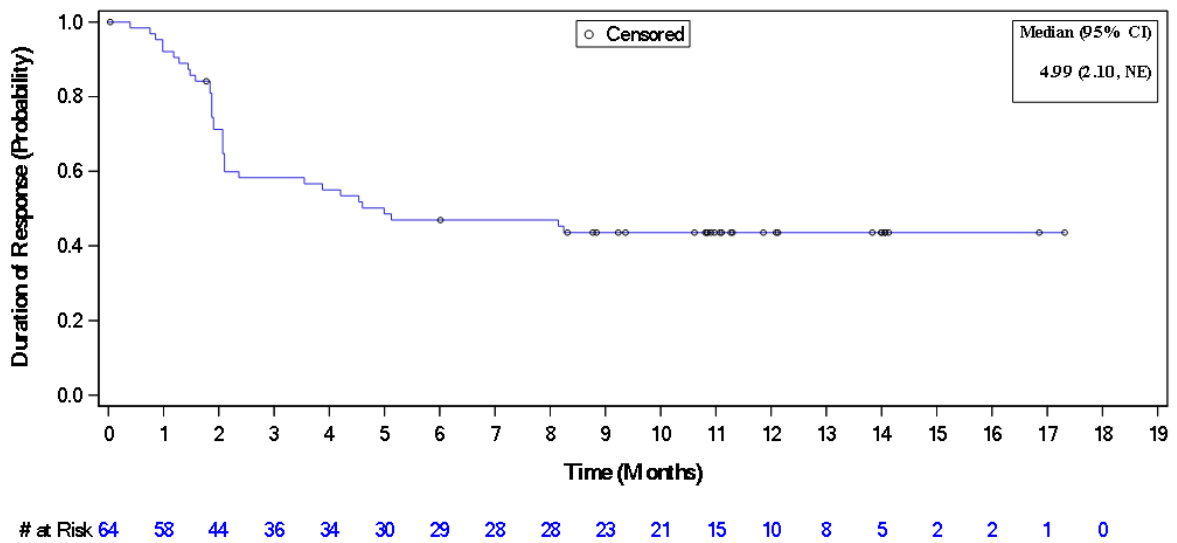


Abbildung 4-6: DOR für die DLBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets

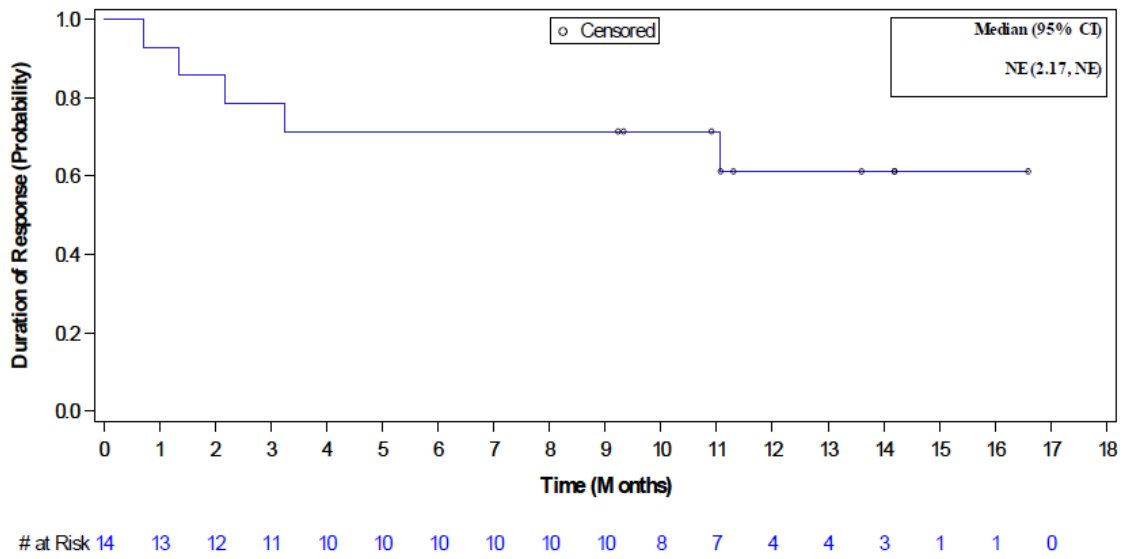


Abbildung 4-7: DOR für die TFL-Patienten des mITT-Analyse-Sets

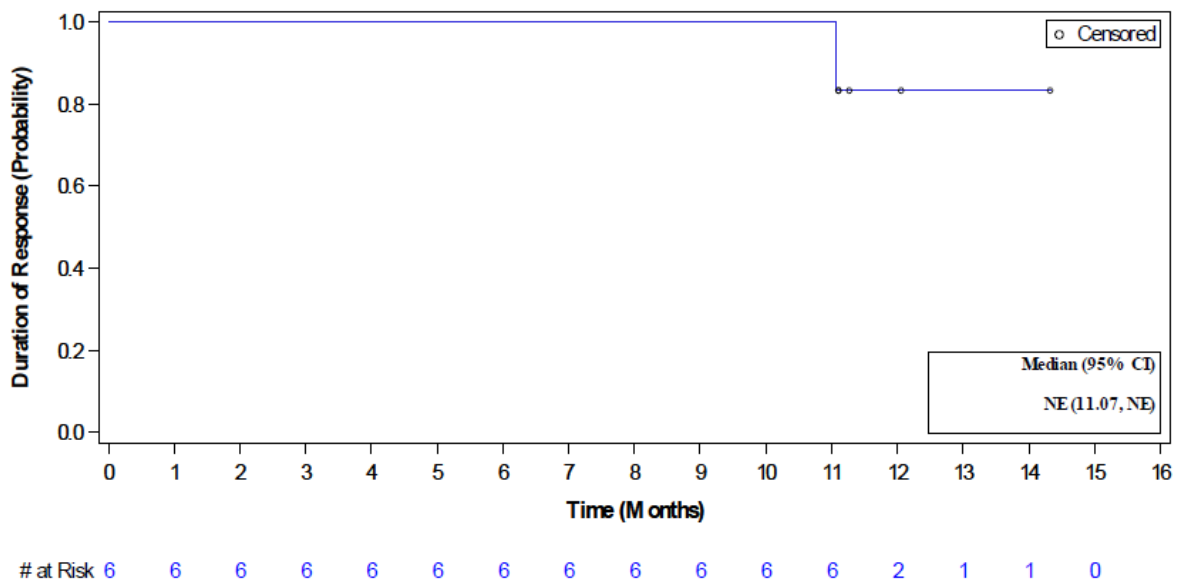


Abbildung 4-8: DOR für die PMBCL-Patienten des mITT-Analyse-Sets

4.3.2.3.4.4 Bestes Ansprechen – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL

Tabelle 4-4: Ergebnisse für „Bestes Ansprechen“ – weitere Untersuchungen (mITT-Analyse-Set: inferenzstatistische Analyse)

Parameter	DLBCL (N = 77)	TFL (N = 16)	PMBCL (N = 8)	Gesamt (N = 101)
Patienten mit CR, n (%)	41 (53)	12 (75)	6 (75)	59 (58)
Patienten mit PR, n (%)	23 (30)	2 (13)	0 (0)	25 (25)
Patienten mit SD, n (%)	8 (10)	1 (6)	1 (13)	10 (10)
Patienten mit PD, n (%)	4 (5)	0 (0)	1 (13)	5 (5)
„Nicht erhoben“, n (%)	1 (1)	1 (6)	0 (0)	2 (2)

Hinweis: Die Prozentangaben basieren auf der Anzahl der Patienten, welche mit mindestens $1,0 \times 10^6$ Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht behandelt wurden. Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung des Prüfarztes anhand der IWG 2007 Kriterien (Cheson *et al.*, 2007) verwendet.

mITT = modified Intention to Treat; DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität und mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; TFL = transformiertes follikuläres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); CR = Complete Response (vollständiges Ansprechen); n = Anzahl der Patienten mit Merkmal; PR = Partial Response (partielleres Ansprechen); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung); PD = Progressive Disease (progrediente Erkrankung); CAR = chimärer Antigen-Rezeptor; IWG = International Working Group

In der gepoolten Analyse des mITT-Analyse-Sets der inferenzstatistischen Analyse betrug der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (Complete Response, CR) 58 % (59/101 Patienten), mit partiellem Ansprechen (Partial Response, PR) 25 % (25/101 Patienten), mit stabiler Erkrankung (Stable Disease, SD) 10 % (10/101 Patienten) und mit progredienter Erkrankung (Progressive Disease, PD) 5 % (5/101 Patienten). Für 2 Patienten (2 %) wurde als bestes Ansprechen „nicht erhoben“ ermittelt, da diese Patienten bereits vor der ersten Krankheitsbeurteilung verstorben sind. Für Patienten mit DLBCL lag der Anteil an Patienten mit CR bei 53 % (41/77 Patienten), für Patienten mit PR bei 30 % (23/77 Patienten), für Patienten mit SD bei 10 % (8/77 Patienten) und für Patienten mit PD bei 5 % (4/77 Patienten). Bei einem Patienten (1 %) konnte das Ansprechen nicht beurteilt werden. Bei Patienten mit TFL zeigten sich entsprechende Anteile für CR, PR bzw. SD von 75 % (12/16 Patienten), 13 % (2/16 Patienten) bzw. 6 % (1/16 Patienten). Kein Patient wies eine PD auf. Bei einem Patienten (6 %) konnte das Ansprechen nicht beurteilt werden. Für Patienten mit PMBCL entsprachen die Anteile für CR, SD und PD 75 % (6/8 Patienten), 13 % (1/8 Patienten) und ebenfalls 13 % (1/8 Patienten). Kein Patient wies ein PR auf.

4.3.2.3.4.5 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen: ZUMA-1, Subgruppen DLBCL, TFL und PMBCL

Tabelle 4-5: Übersicht über die unerwünschten Ereignisse – weitere Untersuchungen (Safety-Analyse-Set)

	DLBCL (N = 77) n (%)	TFL (N = 16) n (%)	PMBCL (N = 8) n (%)	Gesamt (N = 101) n (%)
UEs	77 (100)	16 (100)	8 (100)	101 (100)
Grad 1 als schwerster Grad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad 2 als schwerster Grad	2 (3)	1 (6)	0 (0)	3 (3)
Grad 3 als schwerster Grad	22 (29)	2 (13)	3 (38)	27 (27)
Grad 4 als schwerster Grad	49 (64)	11 (69)	5 (63)	65 (64)
Grad 5 als schwerster Grad	4 (5)	2 (13)	0 (0)	6 (6)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	75 (97)	15 (94)	8 (100)	98 (97)
SUEs	41 (53)	9 (56)	4 (50)	54 (53)
Grad 1 als schwerster Grad	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Grad 2 als schwerster Grad	5 (6)	0 (0)	1 (13)	6 (6)
Grad 3 als schwerster Grad	22 (29)	5 (31)	3 (38)	30 (30)
Grad 4 als schwerster Grad	7 (9)	2 (13)	0 (0)	9 (9)
Grad 5 als schwerster Grad	4 (5)	2 (13)	0 (0)	6 (6)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	33 (43)	9 (56)	3 (38)	45 (45)
UEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	75 (97)	15 (94)	7 (88)	97 (96)
Grad 1 als schwerster Grad	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Grad 2 als schwerster Grad	5 (6)	2 (13)	1 (13)	8 (8)
Grad 3 als schwerster Grad	20 (26)	3 (19)	3 (38)	26 (26)
Grad 4 als schwerster Grad	49 (64)	10 (63)	3 (38)	62 (61)
Grad 5 als schwerster Grad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	69 (90)	13 (81)	6 (75)	88 (87)
SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie	11 (14)	0 (0)	0 (0)	11 (11)
Grad 1 als schwerster Grad	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Grad 2 als schwerster Grad	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Grad 3 als schwerster Grad	7 (9)	0 (0)	0 (0)	7 (7)
Grad 4 als schwerster Grad	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Grad 5 als schwerster Grad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	9 (12)	0 (0)	0 (0)	9 (9)

	DLBCL (N = 77) n (%)	TFL (N = 16) n (%)	PMBCL (N = 8) n (%)	Gesamt (N = 101) n (%)
UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	77 (100)	15 (94)	8 (100)	100 (99)
Grad 1 als schwerster Grad	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
Grad 2 als schwerster Grad	23 (30)	5 (31)	3 (38)	31 (31)
Grad 3 als schwerster Grad	37 (48)	8 (50)	2 (25)	47 (47)
Grad 4 als schwerster Grad	11 (14)	1 (6)	3 (38)	15 (15)
Grad 5 als schwerster Grad	1 (1)	1 (6)	0 (0)	2 (2)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	49 (64)	10 (63)	5 (63)	64 (63)
SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel	27 (35)	7 (44)	2 (25)	36 (36)
Grad 1 als schwerster Grad	0 (0)	0 (0)	1 (13)	1 (1)
Grad 2 als schwerster Grad	3 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Grad 3 als schwerster Grad	18 (23)	6 (38)	1 (13)	25 (25)
Grad 4 als schwerster Grad	5 (6)	0 (0)	0 (0)	5 (5)
Grad 5 als schwerster Grad	1 (1)	1 (6)	0 (0)	2 (2)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	24 (31)	7 (44)	1 (13)	32 (32)
CRS-Ereignisse	73 (95)	13 (81)	8 (100)	94 (93)
Grad 1 als schwerster Grad	27 (35)	6 (38)	4 (50)	37 (37)
Grad 2 als schwerster Grad	35 (45)	6 (38)	4 (50)	45 (45)
Grad 3 als schwerster Grad	8 (10)	0 (0)	0 (0)	8 (8)
Grad 4 als schwerster Grad	2 (3)	1 (6)	0 (0)	3 (3)
Grad 5 als schwerster Grad	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	11 (14)	1 (6)	0 (0)	12 (12)
Neurologische Ereignisse	50 (65)	12 (75)	3 (38)	65 (64)
Grad 1 als schwerster Grad	18 (23)	3 (19)	0 (0)	21 (21)
Grad 2 als schwerster Grad	12 (16)	3 (19)	0 (0)	15 (15)
Grad 3 als schwerster Grad	18 (23)	6 (38)	3 (38)	27 (27)
Grad 4 als schwerster Grad	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Grad 5 als schwerster Grad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	20 (26)	6 (38)	3 (38)	29 (29)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	19 (25)	5 (31)	2 (25)	26 (26)
Grad 1 als schwerster Grad	1 (1)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Grad 2 als schwerster Grad	1 (1)	0 (0)	1 (13)	2 (2)
Grad 3 als schwerster Grad	15 (19)	5 (31)	1 (13)	21 (21)
Grad 4 als schwerster Grad	2 (3)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
Grad 5 als schwerster Grad	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad ≥ 3 als schwerster Grad	17 (22)	5 (31)	1 (13)	23 (23)

	DLBCL (N = 77) n (%)	TFL (N = 16) n (%)	PMBCL (N = 8) n (%)	Gesamt (N = 101) n (%)
Hinweis: CRS-Ereignisse wurden basierend auf Lee <i>et al.</i> , 2014 eingestuft und auf Syndrom-Ebene wiedergegeben. Die Einstufung nach Schweregrad wird basierend auf dem Syndrom durchgeführt.				
DLBCL = Diffuse Large B-Cell Lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom); N = Anzahl der Patienten mit der entsprechenden Lymphomentität; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; TFL = transformiertes folliculäres Lymphom; PMBCL = Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom); (S)UE = (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; CRS = Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)				

Alle Patienten (100 %) erlebten ein oder mehr unerwünschte Ereignisse (UEs). Bei 75 Patienten (97 %) der DLBCL-Gruppe, 15 Patienten (94 %) der TFL-Gruppe und 8 Patienten (100 %) der PMBCL-Gruppe traten UEs vom Grad 3 oder höher auf. Für das gesamte Safety-Analyse-Set war dies bei 98 Patienten (97 %) der Fall.

Etwa die Hälfte aller Patienten (53 %) erlebte mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Mindestens ein SUE wurde von 41 DLBCL-Patienten (53 %), 9 TFL-Patienten (56 %) und 4 PMBCL-Patienten (50 %) gemeldet. Insgesamt zeigten 33 (43 %) der DLBCL-Patienten, 9 (56 %) der TFL-Patienten, 3 (38 %) der PMBCL-Patienten und 45 Patienten (45 %) im gesamten Safety-Analyse-Set SUEs vom Grad 3 oder höher.

Im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie stehende UEs wurden bei 75 DLBCL-Patienten (97 %), 15 TFL-Patienten (94 %), 7 PMBCL-Patienten (88 %) und 97 Patienten (96 %) im gesamten Safety-Analyse-Set gemeldet. Bezüglich der entsprechenden UEs vom Grad 3 oder höher wurden diese bei 69 DLBCL-Patienten (90 %), 13 TFL-Patienten (81 %), 6 PMBCL-Patienten (75 %) und 88 Patienten (87 %) im gesamten Safety-Analyse-Set verzeichnet.

Im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie stehende SUEs wurden bei 11 DLBCL-Patienten (14 %) beobachtet. In der TFL- oder PMBCL-Gruppe traten keine entsprechenden Ereignisse auf. Im gesamten Safety-Analyse-Set wurden diese bei 11 Patienten (11 %) beobachtet. Insgesamt traten SUEs im Zusammenhang mit der konditionierenden Chemotherapie vom Grad 3 oder höher bei 9 Patienten (12 %) der DLBCL-Gruppe auf.

Im Zusammenhang mit Axi-Cel stehende UEs wurden bei fast allen Patienten gemeldet. Alle Patienten der DLBCL- und PMBCL-Gruppe haben ein entsprechendes UE gemeldet. Bei Patienten mit TFL wurden bei 15 Patienten (94 %) UEs im Zusammenhang mit Axi-Cel berichtet. Hinsichtlich UEs vom Grad 3 oder höher dieser Kategorie zeigten 49 Patienten (64 %) der DLBCL-Gruppe, 10 Patienten (63 %) der TFL-Gruppe und 5 Patienten (63 %) der PMBCL-Gruppe entsprechende Ereignisse. Im gesamten Safety-Analyse-Set waren hiervon 64 Patienten (63 %) betroffen.

Hinsichtlich SUEs im Zusammenhang mit Axi-Cel zeigten sich folgende Ergebnisse: Diese wurden bei 27 Patienten (35 %) der DLBCL-Gruppe, 7 Patienten (44 %) der TFL-Gruppe und 2 Patienten (25 %) der PMBCL-Gruppe beobachtet. Im gesamten Safety-Analyse-Set wiesen 36 Patienten (36 %) entsprechende Ereignisse auf. Von SUEs vom Grad 3 oder höher waren 24 Patienten (31 %) der DLBCL-Gruppe, 7 Patienten (44 %) der TFL-Gruppe und 1 Patient (13 %) der PMBCL-Gruppe betroffen. Für das gesamte Safety-Analyse-Set lag die Zahl der betroffenen Patienten bei 32 (32 %).

Während ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) bei allen Patienten mit PMBCL (8 Patienten, 100 %) beobachtet wurde, war dies nur bei 13 Patienten (81 %) der TFL-Gruppe der Fall. In der DLBCL-Gruppe trat ein entsprechendes Ereignis bei 73 Patienten (95 %) auf. Für das gesamte Safety-Analyse-Set betrug die Anzahl der Patienten 94 (93 %). Entsprechende Ereignisse vom Grad 3 oder höher traten bei 11 Patienten (14 %) der DLBCL-Gruppe, einem Patienten (6 %) der TFL-Gruppe und keinem Patienten der PMBCL-Gruppe auf. Insgesamt zeigten 12 Patienten (12 %) des gesamten Safety-Analyse-Set ein CRS-Ereignis vom Grad 3 oder höher.

Neurologische Ereignisse traten bei 50 Patienten (65 %) der DLBCL-Gruppe, 12 Patienten (75 %) der TFL-Gruppe und 3 Patienten (38 %) der PMBCL-Gruppe auf. Im gesamten Safety-Analyse-Set wurden entsprechende Ereignisse bei 65 Patienten (64 %) beobachtet. Vom Grad 3 oder höher waren dabei neurologische Ereignisse bei 20 Patienten (26 %) der DLBCL-Gruppe, 6 Patienten (38 %) der TFL-Gruppe und 3 Patienten (38 %) der PMBCL-Gruppe. Für das gesamte Safety-Analyse-Set lag die Anzahl bei 29 Patienten (29 %).

Schwerwiegende neurologische Ereignisse wurden bei 19 DLBCL-Patienten (25 %), 5 TFL-Patienten (31 %), 2 PMBCL-Patienten (25 %) und 26 Patienten (26 %) im gesamten Safety-Analyse-Set gemeldet. Bezüglich der entsprechenden SUEs vom Grad 3 oder höher wurden diese bei 17 DLBCL-Patienten (22 %), 5 TFL-Patienten (31 %), einem PMBCL-Patienten (13 %) und 23 Patienten (23 %) im gesamten Safety-Analyse-Set verzeichnet.