

Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

## **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

Stand: 13.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	58
4.2.1 Fragestellung.....	58
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	61
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	63
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	63
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	64
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	66
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA.....	68
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	69
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	70
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	74
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	74
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	74
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	88
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	89
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	90
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	91
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	93
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	94
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	96
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	98
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA.....	99
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	100
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	103
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	104
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	105
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	109
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	111

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	112
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	112
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	112
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	112
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	113
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	113
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	115
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	115
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	116
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	116
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	116
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	117
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	117
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	118
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	119
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	120
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	120
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	120
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	122
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	124
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Website des G-BA .....	125
4.3.2.3.1.5	Studien aus der Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel .....	128
4.3.2.3.1.6	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	131
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	131
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	151
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	153
4.3.2.3.3.2	Ansprechrates – weitere Untersuchungen .....	165
4.3.2.3.3.3	Remissionsdauer – weitere Untersuchungen.....	172
4.3.2.3.3.4	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	177
4.3.2.3.3.5	Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	184
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	189
4.3.2.3.3.7	FACT-Lym – weitere Untersuchungen .....	220
4.3.2.3.3.8	SF-36 – weitere Untersuchungen .....	235
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	250
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	251
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	255
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	255
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	261

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	293
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	294
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	294
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	294
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	294
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	295
4.6	Referenzliste.....	297
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>305</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>312</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>315</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>369</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>466</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>483</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	46
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel).....	61
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen) .....	62
Tabelle 4-7: Bewertung des Therapieansprechens in der Studie <b>JULIET</b> .....	79
Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	94
Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	107
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	110
Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	110
Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	113
Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	113
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	114
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	114
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	114
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	117
Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	117
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	117
Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	118
Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	121
Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	121
Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien für einen historischen Vergleich .....	126
Tabelle 4-37: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	129
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	132
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019 .....	135
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit weiteren Therapieoptionen – ZUMA-1.....	138
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit weiteren Therapieoptionen – SCHOLAR-1 (n = 390).....	140

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel – Riedell et al.....	141
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel – Jaglowski et al. ....	143
Tabelle 4-45: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	147
Tabelle 4-46: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149
Tabelle 4-47: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	152
Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	152
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <b>Gesamtüberleben</b> – weitere Untersuchungen .....	153
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt <b>Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Tabelle 4-53: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Salvage-Chemotherapie) für den Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> (SCHOLAR-1, n = 390) .....	161
Tabelle 4-54: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Salvage-Chemotherapie) für den Endpunkt <b>medianes Gesamtüberleben</b> .....	162
Tabelle 4-55: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> - MAIC und Prädiktoranalyse .....	163
Tabelle 4-56: Operationalisierung von <b>Ansprechrate</b> – weitere Untersuchungen .....	165
Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt <b>Ansprechrate</b> (IRC-Bewertung) aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-58: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt <b>Ansprechrate (Kompletteremission)</b> - MAIC und Prädiktoranalyse .....	169
Tabelle 4-59: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt <b>Gesamtansprechen (ORR)</b> - MAIC und Prädiktoranalyse .....	170
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <b>Remissionsdauer</b> – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt <b>Remissionsdauer</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung) .....	174
Tabelle 4-62: Operationalisierung von <b>Progressionsfreies Überleben</b> – weitere Untersuchungen.....	177
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Endpunkt <b>Progressionsfreies Überleben</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung, mit Zensierung nach SZT) .....	179
Tabelle 4-64: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt <b>Progressionfreies Überleben</b> zu MAIC und Prädiktoranalyse.....	182

Tabelle 4-65: Operationalisierung von <b>Ereignisfreies Überleben</b> – weitere Untersuchungen.....	184
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt <b>Ereignisfreies Überleben</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung).....	186
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <b>Unerwünschte Ereignisse</b> – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkt <b>Unerwünschte Ereignisse</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	194
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt <b>Unerwünschte Ereignisse</b> , bei denen ein <b>Zusammenhang</b> mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	195
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt <b>Unerwünschte Ereignisse</b> , die bei <b>mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten .....	196
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt <b>Unerwünschte Ereignisse</b> , die bei <b>mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten</b> , bei denen ein <b>Zusammenhang</b> mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten .....	199
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt <b>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 4)</b> , die <b>bei mindestens 5 % der Patienten</b> auftraten, aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	200
Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt <b>schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 4)</b> , die <b>bei mindestens 5 % der Patienten</b> auftraten und bei denen ein <b>Zusammenhang</b> mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	202
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt <b>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten .....	203
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt <b>schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten</b> auftraten und bei denen ein <b>Zusammenhang</b> mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	204
Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt <b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter</b> .....	205
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt <b>Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse</b> , bei denen ein <b>Zusammenhang</b> mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten .....	207
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	208
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt <b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b> , bei denen ein <b>Zusammenhang</b> mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	210
Tabelle 4-80: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie <b>JULIET</b> .....	212



Tabelle 4-81: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt <b>unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b> .....	216
Tabelle 4-82: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt Ergebnisse für Endpunkt <b>unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b> .....	217
Tabelle 4-83: Operationalisierung von <b>FACT-Lym</b> – weitere Untersuchungen.....	220
Tabelle 4-84: <b>Rücklaufquoten</b> für <b>FACT-Lym</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten $\geq$ 8 Jahre) – Datenschnitt: 01. Juli 2019.....	222
Tabelle 4-85: <b>Rücklaufquoten</b> für <b>FACT-Lym</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten $\geq$ 8 Jahre) – Datenschnitt: 01. Juli 2019 Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR).....	223
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt <b>FACT-Lym</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores) - <b>Full Analysis Set</b> (infused).....	223
Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt <b>FACT-Lym</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - <b>Full Analysis Set</b> (infused).....	226
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt <b>FACT-Lym</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores) - <b>Full Analysis Set</b> (infused), Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR).....	228
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt <b>FACT-Lym</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - <b>Full Analysis Set</b> (infused), Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).....	230
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt <b>FACT-Lym</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores) - <b>Enrolled Set</b> – non-infused.....	232
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt <b>FACT-Lym</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - <b>Enrolled Set</b> – non infused .....	232
Tabelle 4-92: Operationalisierung von <b>SF-36</b> – weitere Untersuchungen.....	235
Tabelle 4-93: <b>Rücklaufquoten</b> für <b>SF-36</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten $\geq$ 8 Jahre) .....	236
Tabelle 4-94: <b>Rücklaufquoten</b> für <b>SF-36</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten $\geq$ 8 Jahre) <b>Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR)</b> .....	237
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt <b>SF-36</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen) - <b>Full Analysis Set</b> (infused).....	237
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt <b>SF-36</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - <b>Full Analysis Set</b> (infused).....	240
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt <b>SF-36</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen) - <b>Full Analysis Set</b> (infused) - Alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).....	242
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt <b>SF-36</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - <b>Full Analysis Set</b> (infused), alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).....	245

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt <b>SF-36</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen) - <b>Enrolled Set</b> – non-infused .....	248
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt <b>SF-36</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - <b>Enrolled Set</b> – non-infused .....	248
Tabelle 4-101: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	276
Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	278
Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	281
Tabelle 4-104: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	293
Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCTL019C2201 ( <b>JULIET</b> ).....	466
Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Locke et al. 2019 .....	477
Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	484

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen .....	123
Abbildung 3: Studiendesign der Studie <b>JULIET</b> .....	146
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Full Analysis Set</b> (infused).....	156
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Enrolled Set</b> (ITT).....	157
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung): Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Full Analysis Set</b> (infused), <b>Patienten mit Komplettremission</b> .....	159
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Enrolled Set</b> (ITT), <b>Patienten mit Komplettremission</b> .....	160
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Gesamtüberleben</b> der MAIC und <b>Prädiktoranalyse</b> zwischen Studie <b>JULIET</b> mit Tisagenlecleucel und Studie ZUMA-1 mit Yescarta.....	163
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Remissionsdauer</b> aus der Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT): Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Full Analysis Set</b> (infused), alle <b>Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten</b> .....	175
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Progressionsfreies Überleben</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT): Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Full Analysis Set</b> (infused). .....	180
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Progressionsfreies Überleben</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT): Datenschnitt 01. Juli 2019: <b>Enrolled Set</b> (ITT).....	181
Abbildung 12 Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Progressionsfreies Überleben</b> der <b>Prädiktoranalyse</b> zwischen Studie <b>JULIET</b> mit Tisagenlecleucel und Studie ZUMA-1 mit Yescarta. ....	183
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Ereignisfreies Überleben</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Full Analysis Set</b> (infused) .....	187
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt <b>Ereignisfreies Überleben</b> aus Studie <b>JULIET</b> mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 01. Juli 2019 - <b>Enrolled Set</b> (ITT) .....	188

Abbildung 15: Flussdiagramm aus der Suche in Studienregister – Suche nach weiteren Untersuchungen..... 382

Abbildung 16: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie JULIET (Stand: Datenschnitt 01. Juli 2019); ..... 476

Abbildung 17: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1..... 482

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABC	Activated B-Cell [ <i>aktivierter B-Zell-Subtyp</i> ]
AESI	Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem der deutschen Zulassungsbehörden
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
CAR	Chimeric Antigen Receptor [ <i>Chimärischer Antigen-Rezeptor</i> ]
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle
CARTOX	CAR T cell-therapy-associated TOXicity
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]
CRES	CAR-T cell Related Encephalopathy Syndrome [ <i>CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom</i> ]
CRF	Case Report Form [ <i>Elektronischer Prüfbogen</i> ]
CRS	Cytokine release syndrome [ <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> ]
CT	Computer tomography [ <i>Computertomografie</i> ]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAP	Data Analysis Plan [ <i>Datenanalyseplan</i> ]
DHAP	Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
(r/r) DLBCL	(Rezidiertes/refraktäres) diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
DOR	Duration of Remission [ <i>Dauer der Remission</i> ]
EAS	Efficacy Analysis Set
ECOG	Eastern Co-Operative Oncology Group
EFS	Event-free survival [ <i>Ereignisfreies Überleben</i> ]
EG	Europäische Gemeinschaft

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EMA	European Medicines Agency [ <i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i> ]
EPAR	European Public Assessment Report
EU-CTR	EU Clinical Trials Register [ <i>Europäisches klinisches Studienregister</i> ]
EWB	Emotional well-being [ <i>Emotionales Wohlbefinden</i> ]
FACT Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy - Lymphoma
FACT-G	FACT-General
FAS	Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]
FDG	Fluordesoxyglucose
FWB	Functional well-being [ <i>Funktionelles Wohlbefinden</i> ]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDP	Gemcitabin, Dexamethason, Cisplatin
Gem.	Gemäß
GTD	Greatest transverse diameter [ <i>größter transverser Durchmesser</i> ]
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
HR	Hazard Ratio
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [ <i>Enzephalopathiesyndrom</i> ]
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform [ <i>Internationales klinisches Studienregister</i> ]
IPI	Internationaler prognostischer Index
IQWiG	Unabhängiges Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee [ <i>Unabhängiges Reviewkomitee</i> ]
ITC	Indirect Treatment Comparisons [ <i>Indirekter Behandlungsvergleich</i> ]
ITT	Intention to Treat (Enrolled Set)
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LDi	Longest transverse Diameter [ <i>längster transverser Durchmesser</i> ]
LDC	Lymphodepleting Chemotherapie [ <i>Lymphodepletierende Chemotherapie</i> ]
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MCS	Mental component summary [ <i>Mentale Summenskala</i> ]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRT	Magnetresonanztomografie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. b.	nicht bestimmbar
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma [ <i>Non-Hodgkin-Lymphom</i> ]
OR	Odds Ratio [ <i>Chancenverhältnis</i> ]
ORR	Overall response rate [ <i>Gesamtansprechrage</i> ]
OS	Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]
PCS	Physical component summary [ <i>Körperliche Summenskala</i> ]
PD	Progressive disease [ <i>Fortschreitende Erkrankung</i> ]
r/r pädALL	Rezidierte/refraktäre pädiatrische akute lymphatische Leukämie
PET	Positron emission tomography [ <i>Positronen-Emissions-Tomographie</i> ]
PFS	Progression free survival [ <i>Progressionsfreies Überleben</i> ]
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PPD	Product of perpendicular diameters [ <i>Produkt der perpendicularen Durchmesser</i> ]
PR	Partial remission [ <i>Teilremission</i> ]
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Physical well-being [ <i>Physisches Wohlbefinden</i> ]
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Hydroxydaunomycin, Oncovin, Prednison
R-DHAB	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid
RCT	Randomized Controlled Trial [ <i>Randomisierte kontrollierte Studie</i> ]
RD	Risikodifferenz
RR	Relative risk [ <i>Relatives Risiko</i> ]
SD	Stable Disease [ <i>Stabile Erkrankung</i> ]
SDi	Shortest axis perpendicular to LDi

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SF 36	36 Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
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
SUE	Serious adverse event [ <i>Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</i> ]
SUV	Standardized uptake value [ <i>Standardisierte Aktivitätskonzentration</i> ]
SWB	Social well-being [ <i>Soziales/familiars Wohlbefinden</i> ]
SZT	Stammzelltransplantation
TOI	Trial outcome index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal [ <i>obere Normwertgrenze</i> ]
VerfO	Verfahrensordnung
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**

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 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom) und dem Jahr 2016 (Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (1, 2). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (3, 4).

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 großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) gemäß Zulassung (1).

Am 14. September 2018 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Mit Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft und den Beschluss mit folgenden Auflagen bis zum 15. März 2020 befristet (5):

*Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der JULIET-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden (6).“*

- Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zur Studie **JULIET** (CCTL019C2201) für den Datenschnitt vom 01.07.2019 berichtet (mediane Beobachtungsdauer 33 Monate).
- Weiterhin werden Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, Patientencharakteristika, Patientenfluss zu den o.g. Datenschnitten für das Full Analysis Set und die ITT-Population dargestellt:
  - Full Analysis Set (FAS, Infused Set): Alle Patienten, welche eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben.
  - Intention to Treat Population (ITT; Enrolled Set): Alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden.
  - Die Safety-Population (Safety Set) umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und ist mit dem FAS identisch.

- Es werden Auswertungen der FAS- und der ITT-Population vorgelegt. Für **JULIET** wurde ein entsprechender klinischer Studienbericht nach vordefiniertem Studienprotokoll zum neuen Datenschnitt erstellt (7). Die nicht laut Studienprotokoll definierten Auswertungen werden als separater Bericht vorgelegt (8).

*„Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbe gründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte (6).“*

- Zur Suche nach weiterer Evidenz wurde am 20.08.2019 eine Suche nach randomisierten Studien zu Tisagenlecleucel durchgeführt und am 16.12.2019 aktualisiert.
- Weiterhin wurde hinausgehende Evidenz über eine fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel gesucht. Zu einem wurden Daten aus dem Studienregister des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (9), sowie die retrospektive multizentrische Analyse von Riedell et al. identifiziert (10).

*„Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich (6).“*

- Die Aktualität der Quellen, welche in dem am 14. September 2018 eingereichten Dossier für den historischen Vergleich bzw. den MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) verwendet wurden, wurde in einer systematischen Literatursuche überprüft (11).
- Zusätzlich wurden auch weitere Quellen nach neuen Daten zu den Komparatoren überprüft (z. B. Dossiers zur Nutzenbewertung § 35a SGB V). Studiengruppen und Unternehmen wurden bzgl. zusätzlicher Daten bzw. Informationen zu den historischen Vergleichen angeschrieben, einschließlich für die patientenindividuelle Auswertung mit der SCHOLAR-1 (n = 390) Studie.

Zusammen mit dem am 14. September 2018 zur Nutzenbewertung eingereichten Dossier wurden dem G-BA umfangreiche historische bzw. MAIC-Vergleiche vorgelegt. Diese Vergleiche wurden mit den Daten des seitens des G-BA gewünschten Datenschnitts für die **JULIET** zum 01.07.2019 durchgeführt. Die vorgelegten MAICs beruhen auf einer systematischen Literatursuche und wurden sowohl für die infundierten Patienten (FAS) wie auch die eingeschlossenen Patienten durchgeführt (11). Zusammen mit dem vorliegenden Dossier werden diese Auswertungen als separate Berichte eingereicht (12-16).

Im vorliegenden Dossier werden nur die MAIC-Vergleiche berichtet, bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde:

- Tisagenlecleucel vs. Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation: (SCHOLAR-1 (n = 390) auf Basis des AMNOG Dossiers zu Axicabtagen-Ciloleucel und der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA (17, 18).

Infolge der zwischenzeitlichen Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel wurde dieser Vergleich gegenüber dem am 14. September 2018 eingereichten Dossier aufgenommen. Hierbei wurde auf die Informationen und Daten zurückgegriffen, welche im Zuge der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel öffentlich verfügbar sind.

- Tisagenlecleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis des AMNOG Dossiers zu Axicabtagen-Ciloleucel und der Publikation zur ZUMA-1 – Studie (19, 20)

Für die Vergleiche wurden, zusätzlich zu naiven Vergleichen auch adjustierte Vergleiche durchgeführt. Details zu Auswahl und Gewichtung Adjustierungsfaktoren sind in den jeweiligen Berichten beschrieben. Im vorliegenden Modul 4B werden so weit möglich jeweils die adjustierten Vergleiche für die FAS- und die ITT-Population beschrieben (12-16).

### Datenquellen

Als Datenquelle für Tisagenlecleucel wird die einarmige Phase-II-Studie **JULIET** (CCTL019C2201) herangezogen (7, 8), in welcher die Anwendung von Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach Stammzelltransplantation (SZT) oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen) erhalten hatten, untersucht wurde.

Durch die fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel wurden folgende Quellen identifiziert:

- Jaglowski et al. (9) Eine laufende Auswertung von Daten des Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) des behördlich beauftragten Cellular Therapy Registry mit dem Ziel der Beobachtung von Tisagenlecleucel behandelten Patienten über 15 Jahre. Zum Berichtszeitpunkt waren 1.603 Patienten eingeschlossen.
- Riedell et al. (10): Multizentrisch retrospektive Auswertung von Daten US-amerikanischer Zentren über 86 mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten mit Datenschnitt am 15. Januar 2020.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Studie mit historischen Kontrollen ermöglicht die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gegenüber bisherigen Therapieoptionen. Für Tisagenlecleucel basiert der indirekte Vergleich auf den patientenindividuellen Daten der oben genannte Studie **JULIET**. Die Identifikation geeigneter Vergleichsstudien erfolgte mittels systematischer Recherchen. Folgende Quellen sind als historische Kontrollen eingegangen:

- Für den SCHOLAR-1 (n = 390) Vergleich wurden öffentlich verfügbare Unterlagen aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel herangezogen: Zusammenfassende Dokumentation, Beschluss und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA (17, 18, 21).
- Für den Tisagenlecleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1) Vergleich auf Basis der Nutzenbewertung für Axicabtagen-Ciloleucel und publizierter Daten (18, 19, 21).

## **Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit DLBCL beruht auf der einarmigen, multizentrischen, internationalen Phase-II-Studie **JULIET**. Bei **JULIET** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studie nicht angezeigt.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

In der **JULIET**-Studie wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben, eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte zu längeren Wartezeiten und einer Ungewissheit über den zeitlichen Rahmen, wodurch nicht alle Patienten infundiert werden konnten. Von 167 eingeschlossenen Patienten in der **JULIET** Studie konnten insgesamt 115 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt werden. In der Routine können, anders als in der **JULIET**-Studie, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und vergleichbar zu alternativen Zelltherapien in den Behandlungsalgorithmus des r/r DLBCL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **JULIET** die Versorgungsrealität adäquater wider.

Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population). So weit möglich wurde auch die ITT so wie die FAS für den historischen Vergleich herangezogen.

Es werden außerdem Auswertungen aus der Routineversorgung (Riedell et al. und Jaglowski et al.) (9, 10) dargestellt. Jaglowski et al. berichtet aus dem behördlich beauftragten Register (CIBMTR) und Riedell et al. ist eine Auswertung aus verschiedenen Zentren, wo sowohl Tisagenlecleucel wie auch Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von rezidivierten und refraktären DLBCL Patienten eingesetzt wurde. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist auch für diese Auswertungen nicht angezeigt. Eine umfassende Bewertung entsprechend STROBE-Statement ist aufgrund der verfügbaren Publikationen nicht hinreichend möglich. Um eine Einschätzung der internen wie externen Validität zu ermöglichen werden alle einbezogenen Quellen so detailliert wie möglich beschrieben.

Die Darstellung für alle vorliegenden Dokumente orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Für den Vergleich gegenüber bisherigen Therapieoptionen wird im vorliegenden Dossier die Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation dargestellt.

- Tisagenlecleucel vs. Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation: (SCHOLAR-1 (n = 390) auf Basis der zusammenfassenden Dokumentation und der Tragenden Gründe zum Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (18, 21).
- Um den Kritikpunkten des G-BA zum vorgelegten Vergleich aus der ersten Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel nachzukommen wurde der SCHOLAR-1 Vergleich basierend auf neuen Erkenntnissen durchgeführt (17, 21). Seit der Einreichung wurde der SCHOLAR-1 Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf patienten individuellen Daten und anhand des finalen zugelassenen Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel berechnet und für den Zusatznutzen herangezogen (21). Hierfür wurden aus der Population SCHOLAR-1 Patienten mit primär refraktärer Erkrankung sowie Patienten mit ECOG > 1 ausgeschlossen. Diese Patienten waren weder in der ZUMA-1 noch in der **JULIET**-Studie eingeschlossen (SCHOLAR-1 n = 390) (15). Patienten aus der **JULIET** wurden entsprechend der Selektionskriterien der SCHOLAR-1 herangezogen. Da Tisagenlecleucel das identische DLBCL Anwendungsgebiet zu Axicabtagen-Ciloleucel hat, wird die SCHOLAR-1 (n = 390) auch für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel als relevant erachtet und für den Zusatznutzen herangezogen.

Außer des SCHOLAR-1 (n = 390) Vergleichs wird infolge der zwischenzeitlichen Nutzenbewertung ein Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf den öffentlich verfügbaren Daten der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel durchgeführt (19, 20).

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit für Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ist jedoch grundsätzlich nicht valide möglich. Das Therapieprinzip der beiden CAR-T-Therapien ist analog, allerdings bestehen zwischen den beiden Zulassungsstudien **JULIET** (Tisagenlecleucel) und ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) substanzielle Unterschiede, die einen validen Vergleich verhindern:

Studienregion: An der internationalen **JULIET**-Studie waren Zentren aus insgesamt 10 Ländern in den USA, Kanada, Europa, Japan, Australien beteiligt, ZUMA-1 wurde ausschließlich in den USA und Israel durchgeführt. So werden Patienten in der **JULIET** auch aus dem europäischen einschließlich dem deutschen Versorgungskontext eingeschlossen, in der ZUMA-1 Studie jedoch nicht

Studiendesign: In die **JULIET**-Studie wurden unabhängig von der sofortigen Verfügbarkeit eines Herstellungsslots alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, eingeschlossen. In der ZUMA-1 erfolgte ein Studieneinschluss der Patienten dagegen ausschließlich, wenn für den jeweiligen Patienten auch ein reservierter, zeitnahe Herstellungsslot zur Verfügung stand. Damit beschränkt sich die Wartezeit in der ZUMA-1 für die eingeschlossenen (enrolled) Patienten ausschließlich auf die charakteristische Dauer des Herstellungsprozesses und in der **JULIET** zusätzlich auf die Wartezeit bis zur Bereitstellung des Herstellungsslots. So bildet die ZUMA-1 die ITT in dem Sinne wie es in der **JULIET** abgebildet ist nicht ab. So kann ein Vergleich basierend auf die ITT nicht durchgeführt werden.

In der ZUMA-1 mussten Ärzte für Patienten ohne Herstellungslot auf bisher verfügbare Therapieoptionen zurückgreifen. In den meisten Fällen waren diese aufgrund der ausgeschöpften Optionen palliativer oder experimenteller Art. In der **JULIET** hingegen wurden Patienten unabhängig vom Herstellungslot eingeschlossen und bis zur Bereitstellung eines Herstellungslots mit anschließender Infusion mit einer Chemotherapie zur Überbrückung (Bridging-Chemotherapie) soweit möglich stabilisiert. Dies hat ebenfalls erhebliche Konsequenzen für die Vergleichbarkeit der Studien bzw. der Studienergebnisse besonders zur Wirksamkeit.

Andreadis et al (22) und Jain et al. (23) haben unabhängig voneinander gezeigt, dass die Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie mit deutlich schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert ist. Andreadis et al. berichten zwischen 45 % (Anteil Patienten mit Komplettremission) und 48 % (PFS-Rate) schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit Bridging-Chemotherapie. Jain et al. zeigen einen signifikanten, erheblich negativen Einfluss auf das Progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten und identifizierten die Durchführung einer Bridging-Chemotherapie als eine mit schlechterem Gesamtüberleben assoziierte Kovariate. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der jeweils angewandten CAR-T-Zelltherapie und spiegelt für die Mehrheit der Patienten die gängige Praxis in der Routineversorgung wider. In der **JULIET**-Studie erhielten 89,6 % der infundierten Patienten (infused patients, FAS) bzw. 87,4 % der eingeschlossenen (enrolled, ITT) Patienten eine Bridging-Chemotherapie. Für Patienten in ZUMA-1 war eine solche Bridging-Chemotherapie nicht erlaubt. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Ein weiterer Unterschied besteht bzgl. der Art und Dosierung der lymphodepletierenden Chemotherapie (LDC). Es erhielten unter den lymphodepletierende Chemotherapie behandelten Patienten 74 % der Patienten eine LDC mit Fludarabin und 19 % eine LDC mit Bendamustin. In der ZUMA-1 Studie hingegen erhielten 100 % der Patienten eine LDV mit Fudarabin. Andreadis et al. (22) stellten eine positive Assoziation zwischen einer Fludarabin-basierten LDC und dem Erreichen eines Gesamtansprechens, einer Komplettremission, der DOR-Rate nach 12 Monaten und dem PFS nach 12 Monaten fest. Für alle diese Endpunkte zeigten sich unter Fludarabin-basierter LDC bessere Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit gegenüber Patienten ohne oder mit Bendamustin-basierter LDC. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Diese wesentlichen Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 konnten im historischen Vergleich zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) methodisch nicht abgebildet werden. Aufgrund des Fehlens einer Bridging-Chemotherapie sowie die Art der lymphodepletierenden Chemotherapie in ZUMA-1 war kein Matching der Studienpopulationen bzgl. dieser erheblich ergebnisrelevanten Kriterien möglich. Aus diesem Grund wurde zu Wirksamkeitsendpunkten zusätzlich eine



Prädiktoranalyse durchgeführt. Für diese Auswertung wurde die Population der **JULIET**-Studie an die Patientencharakteristika der Population aus ZUMA-1 approximiert, d.h. es wurde für Tisagenlecleucel eine hypothetische Population generiert, in welcher keine Bridging-Chemotherapie erlaubt war und die Regime für die lymphodepletierende Chemotherapie aus ZUMA-1 auf die **JULIET**-Population übertragen wurden. Mit dieser Analyse wird versucht zusätzlich für die Unterschiede zu adjustieren die im MAIC nicht berücksichtigt werden können. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MAIC sowie der Prädiktoranalyse für den Vergleich gegen Axicabtagen-Ciloleucel unter Abschnitt 4.3 dargestellt jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für den Zusatznutzen für die Wirksamkeit nicht herangezogen.

Darüber hinaus wurden Daten aus der Routineversorgung aus einer multizentrischen Analyse an Zentren die beide Therapien einsetzen vorgelegt (Riedell et al.). Hier werden für Tisagenlecleucel wie auch für Axicabtagen-Ciloleucel, anders als in der **JULIET**-Studie, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und ist somit auch vergleichbar mit dem Vorgang in der ZUMA-1 Studie.

- Riedell et al. (10): Multizentrisch retrospektive Auswertung von Daten US-amerikanischer Zentren über 86 mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten mit Datenschnitt am 15. Januar 2020.

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden, soweit aus den identifizierten Quellen verfügbar, patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

#### *Mortalität*

- Gesamtüberleben (Overall Survival; OS)

#### *Morbidität*

- Ansprechrate (Overall Response Rate; ORR)
- Remissionsdauer (Duration of Response; DOR)
- Progressionsfreies Überleben (Progression free survival; PFS)
- Ereignisfreies Überleben (EFS)

#### *Verträglichkeit*

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - UE der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grade 1, 2, 3 4 und der Grade 3/4
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Zum Therapieabbruch führende UE
  - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT), falls

- UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
- $SUE \geq$  CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE die zum Therapieabbruch geführt haben

Jeweils gesamt und therapieassoziiert

- UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest; AESI)
  - Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
  - Infektionen
  - Schwerwiegende Neurologische Ereignisse<sup>1</sup>
  - Tumorlysesyndrom
  - Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie
  - Zytokin-Freisetzungssyndrom

Jeweils gesamt und therapieassoziiert sowie nach CTCAE-Grad 1, 2, 3 und 4

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

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

**Morbidität:** Im Vorbericht zur Bewertung der allogenen Stammzelltransplantation (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“.<sup>2</sup> Die damit verbundenen

<sup>1</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

<sup>2</sup> vgl. IQWiG: Abschlussbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 26.03.2019: „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.“

Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (24). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“<sup>3</sup> 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.

*Verträglichkeit:* 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 unabhängigen Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert

*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.

---

<sup>3</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

## 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 (25). Tisagenlecleucel bietet Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eine potenziell kurative Therapie, für die es bisher keinen solchen Ansatz mehr gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von modifizierten körpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten eine fatale Prognose und meist nur noch wenige Monate Lebenszeit vor sich. Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austherapierten Patientengruppe und bietet diesen Patienten endlich eine Chance auf Heilung bei gleichzeitig guter Lebensqualität.

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

### *Mortalität*

Bei Betrachtung der langfristigen Überlebensraten, mit einer Nachbeobachtungszeit von knapp drei Jahren, wird das kurative Potential von Tisagenlecleucel deutlich: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. Juli 2019 lag die 1-Jahres-Überlebensrate im Full Analysis Set (FAS) bei 48,2 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 40,0 % und nach 33 Monaten 37,6 %. Diese Überlebensrate bleibt für weitere Monate unverändert. Bei Patienten mit Komplettremission betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 90,6 % bzw. 75,4 % nach 24 Monaten und bleibt auch bei Monat 33 wie auch weitere Monate mit 75,4% unverändert. Sowohl für die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten als auch für Patienten mit Komplettremission, zeichnete sich im FAS bereits nach ca. 24 Monaten der Beginn einer dauerhaften Plateaubildung in der Überlebenskurve mit stabilen Überlebensraten ab Monat 30 ab.

Für alle in die **JULIET**-Studie eingeschlossenen Patienten (ITT) betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 41,0 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 33,0 % und nach 33 Monaten 31,1 %. Bei Patienten mit Komplettremission betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 93,0 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 75,3 % und veränderte sich bis zu Monat 33 nicht. Die Auswertungen der ITT Population stützen die Daten des FAS. Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der ITT Population ist analog der FAS der Beginn einer Plateaubildung ab etwa 24 Monaten mit stabilen Überlebensraten ab Monat 36 zu sehen.

JULIET OS	FAS	ITT
<b>Gesamtüberlebensrate - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]
24 Monate	40,0 [30,7; 49,1]	33,0 [25,2; 40,9]
30 Monate	37,6 [28,3; 46,8]	32,1 [24,4; 40,0]
33 Monate	37,6 [28,3; 46,8]	31,1 [23,4; 39,0]
36 Monate	37,6 [28,3; 46,8]	29,5 [21,8; 37,7]
<b>medianes OS – Monate [95 %-KI]</b>	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]		

JULIET OS (Patienten mit CR)	FAS	ITT
<b>Gesamtüberlebensrate - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	90,6 [76,9; 96,4]	93,0 [79,7; 97,7]
24 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
30 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
33 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
36 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
<b>medianes OS – Monate [95 %-KI]</b>	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]		

## Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

In der CIBMTR Auswertung von Jaglowski et al. zeigt sich nach 3 Monaten eine Überlebensrate von 79,6 % sowie von 67 % nach 6 Monaten. Die Ergebnisse aus der Routineversorgung bestätigen die Resultate der **JULIET**-Studie. Auch in der retrospektiven Auswertung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzt 80 % bzw. 70 %.

Gesamtüberlebensrate (OS) [%]	Jaglowski et al.	Riedell et al*.	JULIET (FAS)	JULIET (ITT)
3 Monate	79,6	≈80	82,6	79,0
6 Monate	67,0	≈70	61,2	56,8
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ] *Gesamtüberlebensrate aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen.				

Beide Beobachtungsstudien bilden auch in der Routineversorgung die hohen Überlebensraten der stark vorbehandelten DLBCL Patienten im gleichen Maße wie in der **JULIET** Studie ab und untermauern die Robustheit der Studiendaten und das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel.

## Ergebnisse des historischen Vergleichs

Für den Vergleich gegen SCHOLAR-1 (n = 390) wurden Patienten aus der **JULIET** entsprechend der Selektionskriterien der SCHOLAR-1 herangezogen.

Die 12 bzw. 24-Monats-Überlebensraten unter Tisagenlecleucel lagen bei 44,7 bzw. 40,0 %, die entsprechenden Überlebensraten in der ITT-Population lagen bei 38,8 bzw. 33,2 %. Im Vergleich dazu fielen die Überlebensraten in der SCHOLAR-1 (n = 390) über die Zeit stark ab und es lebten lediglich noch 21,0 bzw. 14,0 % Patienten nach 12 bzw. 24-Monaten.

Unter Tisagenlecleucel waren im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie innerhalb des ersten Jahres mehr als doppelt so viele Patienten noch am Leben, nach 24 Monaten beträgt die Überlebensrate fast das Dreifache. Weiterhin wurde eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer unter Tisagenlecleucel vs. Salvage-Chemotherapie von 4,3 auf 11,1 Monate für das FAS gezeigt (ITT: 8,3 Monate).

Historischer Vergleich Chemotherapie (SCHOLAR-1)	JULIET (FAS)	JULIET (ITT)	SCHOLAR-1 (n = 390)
Gesamtüberlebensrate (12 Monate)	44,7	38,8	21,0
Gesamtüberlebensrate (24 Monate)	40,0	33,2	14,0
HR [95 %-KI] gegenüber Chemotherapie	n. b.	n. b.	n. b.
medianes Gesamtüberleben (Monate)	11,1	8,3	4,3
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar			

Aufgrund der eingangs beschriebener Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Mittels einer Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede des Studiendesign zu adjustieren. Insgesamt zeigen beide Therapien ein sehr hohes Gesamtüberleben. Einen validen Unterschied zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen. Anlansen für beide Methoden werden unter Abschnitt 4.3 dargestellt.

## Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt. So zeigt die retrospektive Auswertung von Riedell et al. für Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Patienten vergleichbar verlaufende Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (10), resultierend in dementsprechend hohen Gesamtüberlebensraten. Zu Monat 3 zeigen beide Kurven Werte von etwa 80 % sowie etwa 70 % zu Monat 6 (Werte aus

den Kaplan-Meier-Kurven geschätzt). Auch monzentrische Analysen wie von Denlinger et al. bestätigen diese Ergebnisse (26). Für beide Therapien lag das Gesamtüberleben zu Monat 3 bei 93 %. Selbst nach 6 Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede. Konsistent ist in der Routine der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten im Vergleich zur **JULIET**-Studie zu beobachten, dass diese im Median älter, in einem schlechteren Allgemeinzustand sind und in einem hohen Maße zu den prognostisch schlecht verlaufenden Hochrisikopatienten gehören (9, 10).

Gesamtüberleben*	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	Monat 3	Monat 6	Monat 3	Monat 6
CIBMTR (Jaglowski)	79,6	67	-	-
CIBMTR (Pasquini)	-	-	≈ 85	≈ 75
Riedell et al.	≈ 80	≈ 70	≈ 80	≈ 70

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research  
 \*Gesamtüberlebensrate aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen.

### Morbidität<sup>4</sup>

#### Gesamtansprechrates (ORR)

Der primäre Endpunkt der **JULIET** Studie war die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR). Diese ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder PR (Teilremission) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Gesamtansprechrates lag über die gesamte Beobachtungsdauer in der **JULIET**-Studie (FAS) zum aktuellen Datenschnitt bei 52,2 %. Nach 3 Monaten lag die Ansprechrates bei 37,4 % und nach 6 Monaten bei 33,0 %.

Für die ITT Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrates als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS.

<sup>4</sup> 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.

<b>JULIET ORR (CR + PR)</b>	<b>FAS (N = 115)</b>		<b>ITT (N = 167)</b>	
<b>Ansprechrate - n (%) [95 %-KI]</b>	<b>ORR</b>	<b>CR</b>	<b>ORR</b>	<b>CR</b>
Gesamte Beobachtungsdauer	60 (52,2) [42,7; 61,6]	44 (38,3)	60 (35,9) [28,7; 43,7]	44 (26,3)
3 Monate	43 (37,4) [28,5; 46,9]	37 (32,2)	43 (25,7) [19,3; 33,1]	37 (22,2)
6 Monate	38 (33,0) [24,6; 42,4]	34 (29,6)	38 (22,8) [16,6; 29,9]	34 (20,4)

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; FAS: Full Analysis Set [*Gesamtauswertungspopulation*]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Ereignisse; ORR: Overall Response Rate [*Gesamtansprechrate*]; PR: Partial Remission [*Teilremission*]

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Unter den Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel berichten Riedell et al in ihrer multi-zentrischen Analyse einen Vergleich des Therapieansprechens an Tag 30 und Tag 90. (10) Bei Patienten, welche mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren, lag die ORR an Tag 30 bei 59 % (41 % der Patienten mit CR). Die entsprechenden Zahlen für Tag 90 lauten 51 % (ORR) bzw. 42 % (CR). Sowohl die ORR als auch die CR Raten sind etwas höher als die aus der klinischen Studie **JULIET**. Für Monat 3 liegen die ORR in **JULIET** bei 37,4 % (CR: 32,2 %) für das FAS und 25,7 % (CR: 22,2 %) in der ITT-Population.

	<b>Riedell et al.</b>		<b>JULIET (FAS)</b>		<b>JULIET (ITT)</b>	
	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>
Ansprechrate an Tag 30	59	41	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Ansprechrate an Tag 90	51	42	37,4	32,2	25,7	22,2

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; n. e.: not evaluable; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrate*]

Bei der CIBMTR Auswertung von Jaglowski et al. wurde nach Infusion von Tisagenlecleucel eine ORR von rund 58 % berichtet, davon 40 % (18 Patienten) mit einer Komplettremission (CR) (9). Damit bestätigen Jaglowski et al. in ihrer Analyse ebenfalls die Ergebnisse aus der **JULIET**-Studie (ORR: 52,2 %; CR: 38,3 %). Die Daten aus der Routineversorgung mit Tisagenlecleucel unterstützen konsistent den hohen Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen als auch tiefem Ansprechen (Komplettremission) im Anwendungsgebiet.

	<b>Jaglowski et al.</b>		<b>JULIET (FAS)</b>		<b>JULIET (ITT)</b>	
	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>
Gesamtansprechrate	58	40	52,2	38,3	35,9	26,3

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrate*]

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Aufgrund der eingangs beschriebener Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Ansprechen können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Mittels einer



Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede des Studiendesign zu adjustieren. Einen validen Unterschied zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen. Analysen zu beiden Methoden werden unter Abschnitt 4.3 dargestellt.

### Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

So zeigen die Ergebnisse aus der Routineversorgung etwas höhere Ansprechraten unter Axicabtagen-Ciloleucel ggü. Tisagenlecleucel: Für Tag 30 sind dies 75 % vs. 59 % für das Gesamtansprechen (ORR) sowie 45 % vs. 41 % für die Komplettremission (CR), für Tag 90 lauten die entsprechenden Werte 64 % vs. 51 % (ORR) bzw. 53 % vs. 42 % (CR) (10). Für die Ansprechraten über die gesamte Zeit sind die Werte 74 % vs. 58 % (ORR) bzw. 55 % vs. 40 % (CR). Auch monozentrische Auswertungen bestätigen diese Ergebnisse (26). Diese Unterschiede aus den Versorgungsdaten bzgl. des Ansprechens zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel finden keinen Niederschlag in den Kaplan-Meier – Kurven des Gesamtüberlebens.

Gesamtansprechen (ORR)	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski)	Riedell et al.	CIBMTR (Pasquini)	Riedell et al.
Ansprechraten an Tag 30	-	59	-	75
Ansprechraten an Tag 90	-	51	-	64
Ansprechraten $\geq$ 6 Monate FU			84	
Gesamtansprechraten	58	-	74	

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; ORR: Overall response rate [Gesamtansprechraten]; FU: Follow-Up

Komplettremission (CR)	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski)	Riedell et al.	CIBMTR (Pasquini)	Riedell et al.
Ansprechraten an Tag 30	-	41	-	45
Ansprechraten an Tag 90	-	42	-	53
Ansprechraten $\geq$ 6 Monate FU			65	
Gesamtansprechraten	40	-	55	-

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Complete Remission [Komplettremission]; FU: Follow-Up

### Remissionsdauer (DOR)

Die mediane Remissionsdauer (DOR) war in der **JULIET**-Studie noch nicht bestimmbar. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 62,7 %, nach 21 Monaten bei 60,2 % und veränderte sich bis zu Monat 33 nicht. Bereits nach 21 Monaten zeichnete sich ein stabiles Plateau in der Kaplan-Meier Kurve ab.

Beim DLBCL treten Rezidive meist in den ersten zwölf Monaten auf; spätere Rezidive sind seltener (27). Für Patienten ohne Rezidiv nach zwölf Monaten besteht daher eine realistische Chance auf Heilung. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der Datenlage in den weiteren Studien für diesen Endpunkt nicht möglich. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der Datenlage in den weiteren Studien für diesen Endpunkt nicht möglich.

<b>JULIET DOR</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>33 Monate</b>
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen [95 %-KI]	62,7 [48,6; 73,9]	60,2 [45,8; 71,8]	60,2 [45,8; 71,8]
DOR: Duration of Remission [ <i>Dauer der Remission</i> ]; KI: Konfidenzintervall			

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Jaglowski et al. berichten bei 3 Monaten 75,2 % Patienten mit anhaltender Remission. In der **JULIET**-Studie waren es 75,8 % Patienten mit anhaltender Remission nach 3 Monaten. Die Daten sind vergleichbar und zeigen auch in der Routineversorgung den hohen Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen der stark vorbehandelten DLBCL Patienten.

<b>DOR</b>	<b>JULIET</b>	<b>Jaglowski et al.</b>
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen [95 %-KI]		
3 Monate	75,8	75,2
DOR: Duration of Remission [ <i>Dauer der Remission</i> ]; KI: Konfidenzintervall		

### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag in der Studie **JULIET (FAS)** bei 2,9 Monaten. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 34,7 % und blieb ab 21 Monaten bis Monat 33 stabil bei 32,0 %.

Für die ITT-Population (Enrolled Set) lag der Median bei 4,8 Monaten; der Anteil an Patienten ohne Ereignis betrug zwölf Monate nach Behandlungsbeginn 32,6 % und zeigte sich ab Monat 24 bis Monat 33 mit 27,5 % unverändert. Damit stützt die Auswertung der ITT Population die Daten des FAS und es zeichnet sich analog des FAS ein Plateau ab Monat 24 ab.

<b>JULIET PFS</b>	<b>FAS</b>	<b>ITT</b>
<b>PFS - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	34,7 [25,7; 43,9]	32,6 [24,6; 40,7]
24 Monate	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
33 Monate	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
<b>medianes PFS - Monate [95 %-KI]</b>	2,9 [2,3; 5,2]	4,8 [3,7; 5,3]
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression free survival [ <i>Progressionsfreies Überleben</i> ]		

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

<b>PFS - %</b>	<b>Jaglowksi et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>
3 Monate	61,6	46,1	68,9
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); PFS: Progression free survival [ <i>Progressionsfreies Überleben</i> ]			

Die Routinedaten von Jaglowksi et al. zeigen nach 3 Monaten ein PFS von 61,6 %. In der **JULIET**-Studie zeigten sich im FAS nach 3 Monaten ein PFS von 46,1 % und in der ITT-Population von 68,9 %. Die PFS Daten der **JULIET** ITT-Population sind ungefähr vergleichbar mit den Routinedaten von Jaglowksi et al.

Die Beobachtungsstudie bildet auch in der Routineversorgung die hohen progressionsfreien Überlebensraten der stark vorbehandelten DLBCL Patienten im gleichen Maße wie in der **JULIET** Studie ab und untermauert die Robustheit der Studiendaten und das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel.

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Aufgrund der eingangs beschriebener Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Mittels einer Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede des Studiendesign zu adjustieren. Insgesamt zeigen beide Therapien ein sehr hohes Gesamtüberleben. Einen validen Unterschied zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen. Anlaysen zu beiden Methoden werden unter Abschnitt 4.3 dargestellt.

### Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) lag für die Patienten des FAS der **JULIET**-Studie bei 2,8 Monaten, zwölf Monate nach Behandlungsbeginn war bei 29,2 % der Patienten kein Ereignis aufgetreten. Nach 24 Monaten lag dieser Anteil bei 24,3 % und veränderte sich bis Monat 33 nicht. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der Datenlage in den verfügbaren Untersuchungen für diesen Endpunkt nicht möglich.

In der ITT-Population lag der Median für das ereignisfreie Überleben (EFS) bei 3,7 Monaten. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 25,5 % nach 24 Monaten bei 20,3 % und nach 33 Monaten bei 19,5 %. Auch hier stützt damit die Auswertung der ITT Population die Daten des FAS: In beiden Populationen zeigt sich eine stabile Rate ab Monat 24.

JULIET EFS	FAS	ITT
<b>EFS - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	29,2 [21,1; 37,7]	25,5 [18,8; 32,7]
24 Monate	24,3 [16,7; 32,6]	20,3 [14,2; 27,2]
33 Monate	24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
<b>medianes EFS – Monate [95 %-KI]</b>	2,8 [2,1; 3,1]	3,7 [3,1; 4,6]
EFS: Event-free survival [ <i>Ereignisfreies Überleben</i> ]; FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall		

### Verträglichkeit

Alle Patienten wiesen mindestens ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** auf. UE der Grade 3/4 bzw. **Schwerwiegende UE (SUE)** traten bei 90,5 % bzw. 70,4 % der Patienten in der **JULIET**-Studie auf. Therapieassoziierte SUE traten bei 50,4 % der Patienten auf. 86,1 % der Patienten zeigten mindestens ein UE von besonderem Interesse (therapieassoziiert: 70,4 %). Es gab unter Tisagenlecleucel keine therapieassoziierten Todesfälle.

	Tisagenlecleucel
Verträglichkeit, Anteil Patienten mit...	
Unerwünschten Ereignissen	100 %
therapieassoziiert	88,7 %
Unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3	90,5 %
therapieassoziiert	63,4 %
Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen	70,4 %
therapieassoziiert	50,4 %
Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	86,1 %
therapieassoziiert	70,4 %

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Aus dem Vergleich der **JULIET** und der ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) Daten ist nicht ersichtlich, welchen Einfluss die Unterschiede im Studiendesign z.B. in Hinblick auf den Einsatz einer Bridging-Chemotherapie und der Art der lymphodepletierenden Chemotherapie auf die Verträglichkeit hat. Die Ergebnisse basierend auf den MAIC werden daher dargestellt.

Im Vergleich mit historischen Kontrollen aus der ZUMA-1 Studie, traten im Zeitraum von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion, weniger UE aller Grade (77,2 %

vs. 88,1 %) und weniger UE  $\geq$  Grad 3 auf (47,2 % vs. 49,5 %). SUE traten unter Tisagenlecleucel häufiger auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel (9,6 % vs. 8,9 %). Im Zeitraum zwischen erster Infusion bis 3 Monate nach Infusion trat sowohl unter Tisagenlecleucel als auch unter Axicabtagen-Ciloleucel bei jedem Patienten mind. ein UE aller Grade auf. UE  $\geq$  Grad 3 traten weniger unter Tisagenlecleucel als unter Axicabtagen-Ciloleucel auf (84,9 % vs. 96,0 %). SUE traten auch im Zeitraum zwischen erster Infusion bis 3 Monate nach Infusion etwas häufiger unter Tisagenlecleucel auf (49,0 % vs. 44,6 %). Weiterhin wurden unter Axicabtagen-Ciloleucel 15 nicht progressionsbedingte Todesfälle berichtet und unter Tisagenlecleucel lediglich zwei nicht progressionsbedingte Todesfälle (10).

Historischer Vergleich	JULIET	ZUMA-1	RD [95%-KI]; p-Wert
Zeitraum: Von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion			
UE	77,2 %	88,1 %	-10,9 [-21,4; -0,5]; p < 0,05
UE > Grad 3	47,2 %	49,5 %	-2,3 [-16,3; 11,6]; p = 0,74
SUE	9,6 %	8,9 %	1,3 [-8,1; 10,6]; p = 0,79
Zeitraum: Von Infusion bis Monat 3 nach Infusion			
UE	100 %	100 %	0,0 [0,0; 0,0]; p = 1,0
UE > Grad 3	84,9 %	96,0 %	-11,1 [-19,1; -3,2]; p < 0,01
SUE	49,0 %	44,6 %	4,4 [-8,6; 17,5]; p = 0,51
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; SUE: Serious adverse event [ <i>Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</i> ]; UE: Unerwünschtes Ereignis; RD: Risikodifferenz			

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – AESI

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

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

Länger anhaltende **Zytopenien** traten bei 45,2 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 22,6%). Am häufigsten waren dabei Thrombozytopenien und Leukopenien. Thrombozytopenien und Leukopenien waren im Median nach 83 bzw. 58 Tagen abgeklungen.

Eine verlängerte **B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** zeigte sich bei 18,3 % der Patienten (therapieassoziiert: 14,8 %)

**Infektionen** waren bei 59,1 % der Patienten zu verzeichnen (therapieassoziiert: 18,3 %). Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 33,9 % der Patienten auf (therapieassoziiert Grad 3: 12,2 %; therapieassoziiert Grad 4: keine). Im Median traten die Infektionen 90 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und waren im Median nach 21 Tagen wieder abgeklungen.

**Schwerwiegende neurologische Ereignisse<sup>5</sup>** wurden bei 23,5 % der Patienten berichtet (therapieassoziiert: 14,8 %). Bei 13,0 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3 und 4 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, waren von vorübergehender Natur und im Median nach 13 Tagen abgeklungen.

Ein **Tumorlysesyndrom** trat bei zwei Patienten in den ersten 8 Wochen auf.

AESI, Anteil Patienten mit...	n (%)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	66 (57,4)
therapieassoziiert	66 (57,4)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	21 (18,3)
therapieassoziiert	17 (14,8)
Länge anhaltende Hämatopoetische Zytopenie <sup>1</sup>	52 (45,2)
therapieassoziiert	26 (22,6)
Infektionen	68 (59,1)
therapieassoziiert	21 (18,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse <sup>2</sup>	27 (23,5)
therapieassoziiert	17 (14,8)
Tumorlysesyndrom	2 (1,7)
therapieassoziiert	2 (1,7)
<sup>1</sup> länger als 28 Tage andauernd	
<sup>2</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.	
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]	

### AESI - Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Die Routinedaten bei Riedell et al. verzeichnen das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 41 % (33 / 80 auswertbaren Patienten) unter Tisagenlecleucel (CRS  $\geq$  Grad 3: 1 %). Das Auftreten schwerwiegender neurologischer Ereignisse wird mit 14 % berichtet, davon keine Ereignisse der Schweregrade  $\geq$  Grad 3, mit einem medianen Auftreten nach 6 Tagen und einer medianen Dauer von 3 Tagen. Jaglowski et al. berichten ein CRS bei insgesamt 49 % (CRS  $\geq$  Grad 3: 4 %) der Patienten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten wird mit 4 Tagen angegeben, dessen Anhalten mit 5 Tagen. Neurotoxizitäten werden insgesamt für 16 % der Patienten beschreiben ( $\geq$  Grad 3: 5 %), mit einem medianen Auftreten nach 8 Tagen

<sup>5</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

und einer medianen Dauer von 14 Tagen. Diese Auswertung zeigt damit geringere Häufigkeiten für diese beiden AESIs in der Routineversorgung als die **JULIET**-Studie.

In der Beobachtungsstudie von Jaglowski et al. traten insgesamt 14 Todesfälle (29,8 %) nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. Alle Todesfälle waren auf die Krankheitsprogression zurückzuführen und stehen nicht im Zusammenhang mit behandlungsbedingten Toxizitäten durch Tisagenlecleucel.

Tisagenlecleucel; Patienten mit Ereignis (%)	Riedell et al.	JULIET
Zytokin-Freisetzungssyndrom - n (%)		
Alle Grade	33 (41)	66 (57,4)
≥ Grad 3	1 (1)	26 (29,9)
Neurologische Ereignisse- n (%)		
Alle Grade	11 (14)	27 (23,5)
≥ Grad 3	0 (0)	15 (17,3)
Mediane Dauer (Tage)	4	n. e.
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Ereignisse		

Tisagenlecleucel; Patienten mit Ereignis (%)	Jaglowski et al.	JULIET
Zytokin-Freisetzungssyndrom (%)	49,0	57,4
Mediane Dauer bis zum Auftreten (Tage)	4,0	3,0
Mediane Dauer (Tage)	5	7
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]		

### AESI - Ergebnisse des historischen Vergleichs

Im Vergleich mit historischen Kontrollen aus der ZUMA-1 Studie, war Tisagenlecleucel mit einem deutlich geringeren Risiko für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (58,4 % vs. 93,1 %) und neurologische Ereignisse (17,2 % vs. 65,3 %) im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel assoziiert. Weiterhin trat unter der Behandlung mit Tisagenlecleucel in der **JULIET** Studie kein behandlungsbedingter Tod auf. Unter der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel in der ZUMA-1 Studie waren es 2,0 % behandlungsbedingte Todesfälle. Somit war Tisagenlecleucel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel mit einem geringeren Risiko für behandlungsbedingte Todesfälle assoziiert (0,0 % vs. 2,0 %).

Historischer Vergleich – AESI	JULIET	ZUMA-1	RD [95%-KI]; p-Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom	58,4 %	93,1 %	-34,7 [-46,1; -23,3]; p < 0,01
Neurologische Ereignisse	17,2 %	65,3 %	-48,1 [-60,2; -36,0]; p < 0,01
Behandlungsbedingter Tod	0,0 %	2,0 %	-2,0 [-4,7; 0,7]; p = 0,15
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; RD: Risikodifferenz			

## Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

Riedell et al. vergleichen das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms sowie neurologischer Ereignisse in einer parallelen Auswertung, während Jaglowski et al. und Pasquini et al. wirkstoffspezifische Auswertungen berichten. Sowohl Jaglowski et al. (Tisagenlecleucel) als auch Pasquini et al. (Axicabtagen-Ciloleucel) werten aber retrospektiv Daten des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) aus, so dass sowohl aufgrund der Vergleichbarkeit von Datenbasis, Analysemethoden, Analysezeitpunkt als auch der Patientencharakteristika von einer hinreichenden Homogenität für eine Gegenüberstellung der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Die Ergebnisse von Riedell et al. zeigen durchgängig ein deutlich geringeres Auftreten beider AESIs unter Tisagenlecleucel: Die Häufigkeit eines CRS beträgt gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel weniger als die Hälfte, bei den neurologischen Ereignissen ist es weniger als ein Drittel. Die Ergebnisse der beiden Auswertungen auf Basis des CIBMTR entsprechen in Richtung und Ausmaß den Resultaten bei Riedell et al., zeigen also ebenfalls erheblich geringere Häufigkeiten für das Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse unter Tisagenlecleucel. Auch Denlinger et al. berichten in ihrer monozentrischen Auswertung drastisch geringere Häufigkeiten für das Auftreten eines CRS bzw. ICANS (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, *Enzephalopathiesyndrom*).

	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski) %	Riedell et al. n (%)	CIBMTR (Pasquini) %	Riedell et al. n (%)
CRS (Alle Grade)	49 % <sup>1</sup>	33 (41)	80-84 % <sup>3,4</sup>	134 (85)
Grad 3	0 % <sup>1</sup>	1 (1)	-	13 (8)
Neurologische Ereignisse	16 % <sup>2</sup>	11 (14)	55-64 % <sup>2,5</sup>	80 (53)
Grad 3	1 % <sup>2</sup>	0	10 % <sup>2</sup>	50 (33)

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CRS: Cytokine release syndrome [*Zytokin-Freisetzungssyndrom*]; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [*Enzephalopathiesyndrom*]

<sup>1</sup> ASTCT Skala  
<sup>2</sup> ICANS Skala  
<sup>3</sup> Lee Skala  
<sup>4</sup> < 65 Jahre: 80 %; > 65 Jahre: 84 %  
<sup>5</sup> < 65 Jahre: 55 %; > 65 Jahre: 64 %

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vs. Studienbeginn konnte nach zwölf Monaten für 42,4 % mittels FACT-Lym Total Score gezeigt werden, der alle Aspekte des FACT-Lym-Fragebogens zusammenfasst und damit die Lebensqualität der Patienten umfassend beschreibt.



<b>FACT-LYM</b>	(MID 11,2), n/N' (%) [95 % KI]
FACT-LYM Total Score	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten	14/33 (42,4) [25,5; 60,8]
FACT-LYM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; n/N': Anteil Patienten mit relevanter Verbesserung bezogen auf die Gesamtheit auswertbarer Patienten; MID: Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]	

Eine klinisch relevante Verbesserung fand sich außerdem bei 41,2 % der Patienten in der physischen und für 29,4 % in der mentalen Komponente des SF-36-Fragebogens. Fast jeder zweite Patient erreichte somit eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität. Fast jeder zweite Patient erreichte somit eine klinisch relevante Verbesserung.

<b>SF-36</b>	(MID 3), n/N' (%)
SF 36 PCS	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten	14/34 (41,2)
SF 36 MCS	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten	10/34 (29,4)
SF 36: 36 Item Short Form Health Survey; n/N': Anteil Patienten mit relevanter Verbesserung bezogen auf die Gesamtheit auswertbarer Patienten; MCS: Mental component summary; MID: Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]; PCS: Physical component summary	

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Ein Vergleich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht möglich, da SCHOLAR-1 (n=390) diese nicht berichtet hat und in der ZUMA-1 Studie diese nicht erhoben wurde. Tisagenlecleucel ist bislang die einzige zugelassene CAR-T Therapie mit hinreichenden Daten zu Lebensqualität.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens	
	Full Analysis Set	Enrolled Set		
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich	
<b>JULIET</b>				
OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]				
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]		
Monat 24	40,0 [30,7; 49,1]	33,0 [25,2; 40,9]		
Monat 30	37,6 [28,3; 46,8]	32,1 [24,4; 40,0]		
Monat 33	37,6 [28,3; 46,8]	31,1 [23,4; 39,1]		
Monat 36	37,6 [28,3; 46,8]	29,5 [21,8; 37,7]		
medianes OS – Monate [95 %-KI]	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]		
<b>JULIET OS (CR) - KM-Schätzer [95 %-KI]</b>				
OS (CR) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]				
Monat 12	90,6 [76,9; 96,4]	93,0 [79,7; 97,7]		
Monat 24	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
Monat 30	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
Monat 33	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
Monat 36	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
medianes OS (CR) – Monate [95 %-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]		
<b>Beobachtungsstudien zum Gesamtüberleben (OS)</b>				
	<b>Jagłowski et. al</b>	<b>JULIET (FAS)</b>		<b>JULIET (ITT)</b>
OS zu ...				
Monat 3	79,6	82,6	79,0	
Monat 6	67	61,2	56,8	
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>	
OS zu ...				
Monat 3	≈ 80 <sup>1</sup>	82,6	79,0	
Monat 6	≈ 70 <sup>1</sup>	61,2	56,8	

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel				Ausmaß des Zusatznutzens	
	Full Analysis Set		Enrolled Set			
<b>Historischer Vergleich des Gesamtüberlebens</b>						
<b>JULIET OS vs. SCHOLAR-1 (n = 390) OS (Salvage-Chemotherapie mit / ohne SZT)</b>						
OS zu	Komparator	Tisagenlecleucel FAS		Tisagenlecleucel ITT		
Monat 12	21,0	44,7		38,8		
Monat 24	14,0	40,0		33,2		
medianes OS – Monate	4,3	11,1		8,3		
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
OS zu	CIBMTR (Jagowski)		CIBMTR (Pasquini)		Riedell et al.	
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
Monat 3	79,6	-	-	≈ 85 <sup>1</sup>	≈ 80 <sup>1</sup>	≈ 80 <sup>1</sup>
Monat 6	67	-	-	≈ 75 <sup>1</sup>	≈ 70 <sup>1</sup>	≈ 70 <sup>1</sup>
<p>Axi: Axicabtagen-Ciloleucel; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Complete Remission [Komplettremission]; FAS: Full Analysis Set [Gesamtauswertungspopulation]; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n. b.: nicht bestimmbar; n: Patienten gesamt; NR: not reached [nicht erreicht]; OS: Overall survival [Gesamtüberleben]; SZT: Stammzelltransplantation; Tisa: Tisagenlecleucel</p> <p><sup>1</sup>Gesamtüberleben aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen</p>						

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens			
	Full Analysis Set	Enrolled Set				
<b>Morbidität</b>						
<b>Ansprechrate (ORR)</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich			
<b>JULIET</b>						
ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]						
Gesamte Beobachtungsdauer	52,2 [42,7; 61,6]	35,9 [28,7; 43,7]				
3 Monaten	37,4 [28,5; 46,9]	25,7 [19,3; 33,1]				
6 Monaten	33,0 [24,6; 42,4]	22,8 [16,6; 29,9]				
<b>Beobachtungsstudien zur Ansprechrate (ORR)</b>						
	<b>Jagowski et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
ORR in ...KM-Schätzer						
Gesamtansprechrate	58	52,2	35,9			
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
ORR in ...KM-Schätzer						
30 Tage	59	n. e.	n. e.			
90 Tage	51	37,4	25,7			
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
ORR in ... – KM-Schätzer						
	<b>CIBMTR (Jagowski)</b>		<b>CIBMTR (Pasquini)</b>		<b>Riedell et al.</b>	
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
30 Tage	-	-	-	-	59	75
90 Tage	-	-	-	-	51	64
Ansprechrate ≥ 6 Monate FU	-	-	-	84	-	-
Gesamtansprechrate	58	-	-	74	-	-
<b>Ansprechrate (CR)</b>						
<b>JULIET</b>						
CR in ... – KM-Schätzer (%)						

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens			
	Full Analysis Set	Enrolled Set				
Gesamte Beobachtungsdauer	44 (38,3)	44 (26,3)				
in 3 Monaten	37 (32,2)	37 (22,2)				
in 6 Monaten	34 (29,6)	34 (20,4)				
<b>Beobachtungsstudien zur Ansprechrate (CR)</b>						
	<b>Jaglowski et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
CR in ...KM-Schätzer						
Gesamtansprecharte	40	38,3	26,3			
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
CR in ...KM-Schätzer						
30 Tage	41	n. e.	n. e.			
90 Tage	42	32,2	22,2			
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
CR in ... – KM-Schätzer						
	<b>CIBMTR (Jaglowski)</b>		<b>CIBMTR (Pasquini)</b>	<b>Riedell et al.</b>		
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
30 Tage	-	-	-	-	41	45
90 Tage	-	-	-	-	42	53
Ansprechrate ≥ 6 Monate FU	-	-	-	65	-	-
Gesamtansprechrate	40	-	-	55	-	-
<b>Remissionsdauer (DOR)</b>						
<b>JULIET</b>						
Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]						
Monat 12	62,7 [48,6; 73,9]				n. b.	
Monat 24	60,2 [45,8; 71,8]				n. b.	
Monat 33	60,2 [45,8; 71,8]				n. b.	
mediane DOR – Monate [95 %-KI]	n. b. [10,0; n. b.]				n. b.	

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	Full Analysis Set	Enrolled Set	
<b>Beobachtungsstudien zur Remissionsdauer (DOR)</b>			
	<b>Jaglowski et. al</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen (%)			
3 Monate	75,2	75,8	n. b.
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
<b>JULIET</b>			
Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			
Monat 12		34,7 [25,7; 43,9]	32,6 [24,6; 40,7]
Monat 24		32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
Monat 33		32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
medianes PFS – Monate [95 %-KI]		2,9 [2,3; 5,2]	4,8 [3,7; 5,3]
<b>Beobachtungsstudien zum Progressionsfreien Überleben (PFS)</b>			
	<b>Jaglowski et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>
Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer (%)			
Monat 3	61,6	46,1	68,9
<b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b>			
<b>Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]</b>			
Monat 12		29,2 [21,1; 37,7]	25,5 [18,8; 32,7]
Monat 24		24,3 [16,7; 32,6]	20,3 [14,2; 27,2]
Monat 33		24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
medianes EFS – Monate [95 %-KI]		2,8 [2,1; 3,1]	3,7 [3,1; 4,6]
<p>Axi: Axicabtagen-Ciloleucel; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; DOR: Duration of Remission [<i>Dauer der Remission</i>]; EFS: Event-free survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>]; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]; FU: Follow-Up; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechrate</i>]; PFS: Progression free survival [<i>Progressionsfreies Überleben</i>]; RD: Risikodifferenz; Tisa: Tisagenlecleucel</p>			

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Verträglichkeit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
UE alle Grade – n (%)	gesamt	Therapie-assoziiert	
<b>JULIET (N = 115)</b>	115 (100)	102 (88,7)	
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3</b>			
UE CTCAE-Grade ≥ 3– n (%)	gesamt	Therapie-assoziiert	
<b>JULIET (N = 115)</b>	104 (90,5)	73 (63,4)	
<b>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			
SUE– n (%)	gesamt	Therapie-assoziiert	
<b>JULIET (N = 115)</b>	81 (70,4)	58 (50,4)	
<b>Historischer Vergleich für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			
<b>JULIET vs. ZUMA-1</b>			
Zeitraum: Von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion			
	Tisagenlecleucel	Axicabtagen- Ciloleucel	RD [95%-KI]; p- Wert
UE alle Grade	77,2 %	88,1 %	-10,9 [-21,4; -0,5]; p < 0,05
UE ≥ Grad 3	47,2 %	49,5 %	-2,3 [-16,3; 11,6]; p = 0,74
SUE alle Grade	9,6 %	8,9 %	1,3 [-8,1; 10,6]; p = 0,79
Zeitraum: Von Infusion bis 3 Monate nach Infusion			
	Tisagenlecleucel	Axicabtagen- Ciloleucel	RD [95%-KI]; p- Wert
UE alle Grade	100,0 %	100,0 %	0,0 [0,0; 0,0]; p = 1,0
UE ≥ Grad 3	84,9 %	96,0 %	-11,1 [-19,1; -3,2]; p < 0,01
SUE alle Grade	49,0 %	44,6 %	4,4 [-8,6; 17,5]; p = 0,51
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>			
<b>JULIET</b>			

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
AESI – n (%)	gesamt	Therapie-assoziiert	
Alle AESI	99 (86,1)	81 (70,4)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	66 (57,4)	66 (57,4)	
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	21 (18,3)	17 (14,8)	
Infektionen	68 (59,1)	21 (18,3)	
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	52 (45,2)	26 (22,6)	
Tumorlysesyndrom	2 (1,7)	2 (1,7)	
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse <sup>1</sup>	27 (23,5)	17 (14,8)	
<b>Beobachtungsstudien zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)</b>			
	<b>Jagowski et al.</b>	<b>JULIET</b>	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (%)	49,0	57,4	
Mediane Dauer bis zum Auftreten (Tage)	4,0	3,0	
Mediane Dauer (Tage)	5	7	
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET</b>	
Zytokin-Freisetzungssyndrom			
Alle Grade, n (%)	33 (41)	66 (57,4)	
≥ Grad 3, n (%)	1 (1)	26 (29,9)	
Neurologische Ereignisse			
Alle Grade, n (%)	11 (14)	27 (23,5)	
≥ Grad 3, n (%)	0 (0)	15 (17,3)	
Mediane Dauer (Tage)	4	n. e.	
<b>Historischer Vergleich zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)</b>			
<b>JULIET vs. ZUMA-1</b>			
	Tisagenlecleucel	Axicabtagen- Ciloleucel	RD [95%-KI]; p- Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom			
Alle	58,4 %	93,1 %	-34,7 [-46,1; -23,3]; p < 0,01



Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel				Ausmaß des Zusatznutzens	
Neurologische Ereignisse						
Alle	17,2 %	65,3 %	-48,1 [-60,2; -36,0]; p < 0,01			
Grad ≥ 3	7,9 %	30,7 %	-22,8 [-33,6; -11,9]; p < 0,01			
Behandlungs- bedingter Tod	0,0 %	2,0 %	-2,0 [-4,7; 0,7]; p = 0,15			
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
	CIBMTR (Jaglowski)		CIBMTR (Pasquini)		Riedell et al.	
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
Zytokin-Freisetzungssyndrom						
Alle Grade, n (%)	49 % <sup>2</sup>	-	-	80-84 % <sup>4,5</sup>	33 (41)	134 (85)
Grad 3 n (%)	0 % <sup>2</sup>	-	-	-	1 (1)	13 (8)
Neurologische Ereignisse						
Alle Grade, n (%)	16 % <sup>3</sup>	-	-	55-64 % <sup>3,6</sup>	11 (14)	80 (53)
Grad 3 n (%)	1 % <sup>3</sup>	-	-	10 %	0	50 (33)
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest [<i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>]; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; Axi: Axicabtagen-Ciloleucel; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [<i>Enzephalopathiesyndrom</i>]; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; Tisa: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p><sup>1</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.</p> <p><sup>2</sup> ASTCT Skala</p> <p><sup>3</sup> ICANS Skala</p> <p><sup>4</sup> Lee Skala</p> <p><sup>5</sup> &lt; 65 Jahre: 80 %; &gt; 65 Jahre: 84 %</p> <p><sup>6</sup> &lt; 65 Jahre: 55 %; &gt; 65 Jahre: 64 %</p>						

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	Full Analysis Set	Enrolled Set	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>FACT-Lym Total Score - Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<b>JULIET</b>			
N' zu Studienbeginn	107	41	
MW (SD) zu Studienbeginn	121,2 (23,98)	117,7 (22,13)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	16/46 (34,8)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	14/33 (42,4)	n. b.	
<b>SF-36 PCS - Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</b>			
<b>JULIET</b>			
N' zu Studienbeginn	110	39	
MW (SD) zu Studienbeginn	44,5 (9,24)	41,9 (8,46)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 3), n/N' (%)	21/68 (30,9)		
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 3), n / N' (%)	14/34 (41,2)		
<b>SF-36 MCS - Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</b>			
<b>JULIET</b>			
N' zu Studienbeginn	110	39	
MW (SD) zu Studienbeginn	47,9 (10,50)	47,7 (10,32)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 3), n/N' (%)	26/68 (38,2)		
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 3), n / N' (%)	10/34 (29,4)		
FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MCS: Mental component summary [ <i>Mentale Summenskala</i> ]; MID: Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmt; PCS: Physical component summary [ <i>Körperliche Summenskala</i> ] SF-36: 36 Item Short Form Health Survey; SD: Standard deviation [ <i>Standardabweichung</i> ]			

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die mehrfach vorbehandelten Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet besteht insgesamt eine sehr schlechte Prognose. Ihre Überlebenszeit beträgt mehrheitlich etwa 6 Monate, ein Behandlungsstandard existiert nicht. Der bislang einzige kurative, aber nur sehr eingeschränkt anwendbare Ansatz für diese Patienten ist eine allogene SZT (alloSZT). Das Verfahren ist jedoch mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten verbunden. Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender. Für die meisten Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kam nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage. Die Lebenserwartung lag bislang bei wenigen Monaten.

Tisagenlecleucel ist ein gänzlich neuer Therapieansatz mit dem Therapieziel Heilung und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung des rezidivierten und refraktären DLBCL. Damit unterscheidet es sich sowohl im Wirkmechanismus als auch in Bezug auf Wirksamkeit im Anwendungsgebiet und gilt als Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel beruht maßgeblich auf der international durchgeführten, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie **JULIET**, in der Wirksamkeit, Sicherheit und Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Linien Chemotherapie untersucht wurden, die bereits eine autoSZT erhalten hatten oder für eine autoSZT nicht geeignet waren. Zur Nutzenbewertung wird weiterhin ein Vergleich der **JULIET**-Studiendaten mit historischen Kontrollen herangezogen.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

In der **JULIET**-Studie wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlußkriterien der Studie erfüllt haben eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und eine Ungewissheit in den zeitlichen Abläufen.

Unter anderem wegen dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. Insgesamt konnten von den 167 eingeschlossenen Patienten in der **JULIET** Studie 115 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt werden.

In der heutigen Routine können, anders als in der **JULIET**-Studie damals, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und vergleichbar zu alternativen Zelltherapien in den Behandlungsalgorithmus des r/r DLBCL integriert werden. Die Betrachtung des Full Analysis Set (FAS) ist daher als näher an der Versorgungsrealität anzusehen.

### *Mortalität*

Die **JULIET**-Studie zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens und ein stabiles Plateau ab Monat 30 bei einer Überlebensrate von 37,6 %. Für die ITT-Population zeichnet sich eine Plateaubildung bereits ab Monat 24 (Gesamtüberleben: 33,0 %) ab.

Für Patienten, die im Studienverlauf eine **Komplettremission** erreichten, wird das dauerhafte Plateau im FAS wie bei der ITT-Population mit 75,4 % bzw. 75,3 % nach 24 Monaten erreicht. Es besteht für die behandelten Patienten eine reelle Chance auf Heilung.

In der CIBMTR Analyse von Jaglowski et al. zeigt sich nach 3 Monaten eine Überlebensrate von 79,6 % sowie von 67,0 % nach 6 Monaten. Diese Ergebnisse aus der Routineversorgung bestätigen die Resultate der **JULIET**-Studie. Auch in der retrospektiven Auswertung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzt etwa 80 % bzw. ungefähren 70 %<sup>6</sup>. Diese Resultate bestätigen in ihrer Größenordnung die hohen Überlebensraten aus der **JULIET**-Studie (82,6 % bzw. 61,2 %).

In der SCHOLAR-1 (n = 390) Studie betragen die 12 bzw. 24-Monats-Überlebensraten unter Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende(r) SZT 21 % bzw. 14 % (gegenüber 44,7 und 40,0 für das FAS bei **JULIET** bzw. 38,8 % und 33,2 % in der ITT-Population). Deutliche Unterschiede zeigen sich auch im medianen Gesamtüberleben, welches in **JULIET** mit 11,1 Monaten (FAS) mehr als zweimal bzw. fast zweimal so hoch (ITT: 8,3 Monate) lag wie in SCHOLAR-1 (n = 390) mit 4,3 Monaten.

Die Überlebenschancen sind unter Tisagenlecleucel deutlich besser als unter bisherigen Therapieoptionen wie der Salvage Therapie mit oder ohne SZT. Nach 24 Monaten leben noch 40,0 % Tisagenlecleucel-behandelte Patienten (ITT: 33,0 %) gegenüber 14 % unter Chemotherapie mit/ohne SZT. Somit beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit zu Monat 24 unter Tisagenlecleucel rund das 2,8fache. Angesichts der Plateaubildung unter Tisagenlecleucel (37,6 % ab Monat 30) ist davon auszugehen, dass sich dieser Effekt im weiteren Zeitverlauf weiter verstärkt.

Tisagenlecleucel bewirkt somit nicht nur eine annähernde Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende(r) autoSZT sondern zeigt auch deutlich höhere und ab 24 Monaten stabile Überlebensraten. Für beide

---

<sup>6</sup> Die Werte wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

genannten Populationen zeigt sich damit eine reelle Chance auf Heilung für die mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten.

Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist ein Vergleich der Wirksamkeit aufgrund der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien **JULIET** und ZUMA-1 nicht abschließend möglich, da die beiden Studien wesentliche Unterschiede ausweisen (Bridging-Chemotherapie und lymphodepletierenden Chemotherapie). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit können mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. In einer Prädiktoranalyse können Differenzen zu Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie und lymphodepletierenden Chemotherapie zu einem gewissen Grad berücksichtigt werden. Auch diese Methodik bringt jedoch Limitationen mit sich, sodass abschließend keine validen vergleichenden Aussagen hinsichtlich Wirksamkeit getroffen werden können. In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt.

In den Routinedaten wiederum zeigen sich vergleichbar hoch verlaufende Kaplan-Meier – Kurven für das Gesamtüberleben im DLBCL für die beiden zugelassenen CAR-T-Therapien. In Riedell zu Monat 3 erzielen beide Kurven Werte von etwa 80 % sowie etwa 70 % zu Monat 6 (Werte aus den Kaplan-Meier – Kurven geschätzt), in den CIBMTR Daten 80 vs. 85% zu Monat 3 und 70 vs. 75% zu Monat 6 (9, 10, 28). In Denlinger et al. zeigt sich zu Monat 3 sogar eine Überlebensrate von 93 % nach drei Monaten für beide Therapien und auch zu Monat 6 gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden zugelassenen CAR-T-Therapien (26). Außerdem konsistent ist in der Routine der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten im Vergleich zur **JULIET**-Studie zu beobachten, dass diese im Median älter, in einem schlechteren Allgemeinzustand sind und in einem hohen Maße zu den prognostisch schlecht verlaufenden Hochrisikopatienten gehören.

### *Morbidität*

Unter Tisagenlecleucel erreichten in **JULIET** 52,2 % der Patienten des FAS ein Gesamtansprechen, definiert als CR (38,3 %) oder PR (13,9 %). In der ITT-Population waren es 35,9 % (CR: 26,3 %, PR: 9,6 %). Nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel waren ab Monat 21 zudem 60,2 % der Patienten mit Therapieansprechen noch in Remission. Diese Rate blieb über den gesamten weiteren Beobachtungszeitraum unverändert stabil. Das im Verhältnis zur Remissionsdauer kürzere mediane progressionsfreie (FAS: 2,6 Monate; ITT: 3,5 Monate) bzw. ereignisfreie (FAS: 2,8 Monate; ITT: 3,4 Monate) Überleben zeigt, dass bei mehrfach rezidierten bzw. refraktären DLBCL Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, ein Fortschreiten der Erkrankung in den ersten Monaten nach Behandlung eintritt. Im Umkehrschluss zeigt sich ein Ansprechen auf die Behandlung mit Tisagenlecleucel wiederum meist bereits wenige Wochen nach Behandlung. Ein frühes Ansprechen ist ein Indikator für ein langfristiges PFS und damit für einen langfristigen Therapieerfolg. Das schnelle Erreichen einer kompletten und zudem langanhaltenden Remission verbessert die Prognose für Patienten im

Anwendungsgebiet. Da Spätrezidive in der vorliegenden Indikation selten sind (27), besteht für diese Patienten eine reelle Chance auf Heilung.

In den Beobachtungsstudien zeigen sich bei Riedell et al. Gesamtansprechraten von 59 % (CR: 41 %) an Tag 30 bzw. von 51 % (CR: 42 %) zu Tag 90 (Monat 3).

Sowohl die ORR als auch die CR Raten sind etwas höher als die aus der klinischen Studie **JULIET**. Für Monat 3 liegen die ORR in **JULIET** bei 37,4 % (CR: 32,2 %) für das FAS und 25,7 % (CR: 22,2 %) in der ITT-Population. Jaglowski et al. bestätigen in ihrer Analyse ebenfalls die Ergebnisse aus **JULIET** zu Ansprechen (Gesamtansprechraten Monate nach Infusion 52,2 %; CR: 38,3 %). Die Remissionsdauer bei Jaglowski et al. (75,2 % Patienten ohne Ereignis nach 3 Monaten) ist vergleichbar mit **JULIET** (75,8). Die Daten aus der Routineversorgung mit Tisagenlecleucel unterstützen konsistent den hohen Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen als auch tiefem Ansprechen (Komplettremission) im Anwendungsgebiet.

Bei allen Endpunkten zur Wirksamkeit einschließlich ORR und PFS ist ein Vergleich der Wirksamkeit aufgrund der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien **JULIET** und ZUMA-1 nicht hinreichend möglich, die beiden Studien sind nicht unmittelbar vergleichbar. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit können mit einem MAIC nicht hinreichend adjustiert werden. Differenzen betreffend die Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie und der lymphodepletierenden Chemotherapie kann zu einem gewissen Grad in einer Prädiktoranalyse berücksichtigt werden. Auch diese Methodik bringt jedoch Limitationen mit sich sodass keine validen Aussagen basierend auf den klinischen Studien der beiden Therapien getroffen werden können.

In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt. In den Routedaten zeigen sich etwas höhere Ansprechraten unter Axicabtagen-Ciloleucel. Diese Unterschiede zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel finden keinen Niederschlag in den Kaplan-Meier – Kurven des Gesamtüberlebens.

### *Verträglichkeit<sup>7</sup>*

Alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählen das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenien (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

---

<sup>7</sup>Ein historischer Vergleich der Verträglichkeit war aufgrund der Berichtslage zu den historischen Kontrollen nicht möglich.

Unter den AESI ist für Therapien in dieser Klasse unter Fachgruppen besonders das CRS und die neurologischen Ereignisse in Fokus. Ein CRS trat bei 57,4 % der Patienten in **JULIET** im Median 3 Tage nach Infusion auf und war nach sieben Tagen (Median) wieder abgeklungen. Schwerwiegende neurologische Ereignisse<sup>8</sup> waren bei 23,5 % der Patienten zu verzeichnen, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom, welches auch bei anderen Immuntherapien beobachtet werden kann (29). Die neurologischen Ereignisse traten im Median sechs Tage nach Infusion auf, waren von vorübergehender Natur und im Median nach 13 Tagen abgeklungen.

Eine geringere Häufigkeit für das Auftreten eines CRS unter Tisagenlecleucel (41 % (33 / 80 auswertbaren Patienten; CRS  $\geq$  Grad 3: 1 %) berichten Riedell et al. Für das Auftreten neurologischer Ereignisse ergibt sich mit 14 %, davon keine Ereignisse der Schweregrade  $\geq$  Grad 3, ebenfalls eine geringere Häufigkeit als in **JULIET**. Das mediane Auftreten wird mit 4 Tagen angegeben. Nochmals niedriger liegen die Ergebnisse bei Jaglowski et al. mit einem Auftreten von CRS bei 49 % der Patienten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines CRS wird mit 4 Tagen (2-14 Tage) angegeben, dessen Anhalten mit 5 Tagen (4-8 Tage). Das Auftreten von Neurotoxizitäten Grad 3 oder höher wird für 5 % berichtet, mit einer Zeitdauer bis zum Auftreten von median 8 Tagen (4-27 Tage) und einer medianen Dauer von 14 Tagen (5-25 Tage) (9). Die geringeren Fälle von CRS und neurologischer Ereignisse in der Routineversorgung sind weitgehend durch wachsende Erfahrung und Vertrautheit mit den Nebenwirkungen und damit verbundenes frühzeitigeres Erkennen und Behandeln erklärbar.

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische, Nebenwirkungen sind länger anhaltende Zytopenien und Infektionen. Länger anhaltende Zytopenien waren im Median nach 58 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den klinischen Symptomen, wie z. B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den Ärzten aus dem Behandlungsalltag stark vorbehandelter Patienten im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel teilweise beobachtete hämatologische Blutbildveränderung bei verlängerter B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut kontrollierbar (30). Ein Tumorlysesyndrom trat bei zwei Patienten in den ersten acht Wochen auf.

Diese beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel. Es kam zu keinen therapieassoziierten Todesfällen. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen außerdem keine Einschränkungen.

Aus dem Vergleich der **JULIET** und der ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) Daten ist nicht ersichtlich, welchen Einfluss die Unterschiede im Studiendesign z.B. in Hinblick auf den Einsatz einer Bridging-Chemotherapie und der Art der lymphodepletierenden Chemotherapie auf die Verträglichkeit hat. Jedoch stützen die Ergebnisse der Routineversorgung konsistent

---

<sup>8</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

den deutlichen Vorteil zugunsten von Tisagenlecleucel hinsichtlich des Auftretens und des Schweregrades von CRS und neurologischen Ereignissen. Weiterhin wurden unter Axicabtagen-Ciloleucel 15 nicht progressionsbedingte Todesfälle berichtet und unter Tisagenlecleucel lediglich zwei (10).

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>9</sup>*

Mehr als die Hälfte der Patienten zeigten ein Jahr nach Therapie mit Tisagenlecleucel eine klinisch relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ggü. Studienbeginn. Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Lebensqualität anhand des FACT-Lym-Fragebogens. Hingegen zeigten Patienten mit aggressiven r/r-Lymphomen im Behandlungsverlauf mit einer Standard Salvage Chemotherapie gefolgt von 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 (31).

Ein Vergleich zu anderen Therapien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht möglich, da SCHOLAR-1 (n = 390) diese nicht berichtet hat und in der ZUMA-1 Studie diese nicht erhoben wurde. Tisagenlecleucel ist bislang die einzige zugelassene CAR-T Therapie mit hinreichenden Daten zu Lebensqualität.

---

<sup>9</sup> Ein historischer Vergleich für Gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.



### **Fazit**

Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte bislang keine Aussicht auf Heilung. Die alloSZT als bislang einzig kurative Therapieoption kann nur in seltenen Fällen aufgrund der Aggressivität der Therapie durchgeführt werden und ist zudem mit einem hohen Mortalitätsrisiko und einer häufig lebenslänglichen Einschränkung durch die akute bzw. chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion verbunden (32). Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kam meist nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage (schicksalhafter Verlauf). Die Lebenserwartung lag bei wenigen Monaten, die Patienten waren in einer ausweglosen Situation.

Die **JULIET**-Studie zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens bzw. ein anhaltendes, stabiles Plateau der hohen Überlebensrate. So lag die Überlebensrate der stark vorbehandelten Patienten nach 12 Monaten bei 48,2 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 40,0 % und lag nach 33 Monaten noch bei 37,6 %. Das Plateau stabilisiert sich bereits nach 24 Monaten und bleibt auch nach einer medianen Beobachtungszeit von 33 Monaten auf unverändert hohem Niveau. Bei Patienten, die eine komplette Remission erreichten und somit keine nachweisbare Tumorlast mehr hatten, lag das Gesamtüberleben sogar bei 90,6 % nach 12 Monaten, 75,4 % nach 24 Monaten und verblieb stabil bei 75,4 % auch nach 33 Monaten. Das gleiche anhaltend stabile Plateau ist in der ITT Population zu sehen: Eine entsprechende Plateaubildung beginnt hier ab Monat 24 und erreicht stabile Raten von 29,5 % ab Monat 36.

Diese deutliche und über beide Analysepopulationen konsistente Plateaubildung auch nach fast 3-jähriger (33 Monate) medianer Nachbeobachtungszeit stabil und ist charakteristisch für eine heilende Therapie. Die Registerdaten bestätigen diese Ergebnisse in der Routineversorgung. Nach einer Beobachtungszeit von 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt die Überlebensrate gemäß der Auswertung von Jaglowski et al. 79,6 % bzw. 67,0 % (**JULIET**: 82,6 % bzw. 61,2 % im FAS sowie 79,0 % bzw. 56,8 % in der ITT-Population). In der retrospektiven Auswertung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzt etwa 80 % bzw. 70 %<sup>10</sup> was ebenfalls den Daten aus der klinischen Studie **JULIET** entspricht. Diese Routinedaten zeigen sowohl für Tisagenlecleucel als auch für Axicabtagen-Ciloleucel vergleichbare hohe Überlebensraten.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen einer Komplettremission (FAS: 38,3 %; ITT: 26,3 %) ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach bereits 21 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein über den weiteren Betrachtungszeitraum stabiles Plateau. Die in den Beobachtungsstudien berichteten Ergebnisse zu Gesamtansprechen und Komplettremission nach 3 bzw. 6 Monaten liegen über den Ergebnissen der **JULIET**-Studie.

---

<sup>10</sup> Die Werte wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

Die Überlebenschancen sind unter Tisagenlecleucel deutlich besser als unter bisherigen Therapieoptionen wie der Salvage Therapie mit oder ohne SZT. Nach 24 Monaten leben lediglich noch 14 % der mit Chemotherapie mit/ohne SCT behandelten Patienten im Vergleich zu 40,0 % der Tisagenlecleucel-behandelten Patienten. Die Überlebensrate nach 2 Jahren ist fast 3mal (2,9) so hoch durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel. Diese Effekte sind sowohl in der FAS wie auch in der ITT-Population zu sehen. Angesichts der robusten Plateaubildung unter Tisagenlecleucel (37,6 % ab Monat 30) ist davon auszugehen, dass sich dieser Effekt im weiteren Zeitverlauf weiter verstärkt. Die Überlebenschance für Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet hat sich somit im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen drastisch verbessert. Zudem erreicht fast jeder zweite Patient unter Tisagenlecleucel eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie sowie schwerwiegende neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen. Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel treten deutlich weniger CRS und neurologische Ereignisse auf.

Insbesondere sollten für die abschließende Beurteilung folgende wesentliche Aspekte Berücksichtigung finden: Das für einen entscheidenden Anteil an stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet bisher noch nicht gesehene stabile Plateau zum Gesamtüberleben, was auch nach knapp 3 Jahren (33 Monate) medianer Beobachtungszeit sowohl in der FAS als auch in der ITT weiterhin unverändert hoch bleibt, bestätigt durch die beste verfügbare Evidenz aus der Versorgungsrealität und den drastischen Effekten gegenüber bisherigen Therapiemöglichkeiten. Dies zusammen bildet ein einheitliches, charakteristisches Bild für eine heilende Therapie. Nebenwirkungen sind vorhanden, treten hauptsächlich in den ersten Wochen auf, sind mehrheitlich von begrenzter Dauer und gut beherrschbar. Es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf, was im deutlichen Kontrast zur bislang einzigen, kurativen Therapiemöglichkeit, der alloSZT, steht. Für Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert drastisch die Prognose dieser Patienten.

Es liegt eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor, insbesondere um eine erhebliche Steigerung und Verlängerung der Überlebensdauer. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des kurativen Potentials 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).

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

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

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 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom) und dem Jahr 2016 (Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (1, 2). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (3, 4).

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 großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) gemäß Zulassung (1).

Am 14. September 2018 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft und den Beschluss mit folgenden Auflagen bis zum 15. März 2020 befristet (5):

*Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der JULIET-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und ein Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden (6).“*

- Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zur Studie **JULIET** (C2201) für den Datenschnitt vom 01.07.2019 berichtet (mediane Beobachtungsdauer: 33 Monate).
- Weiterhin werden Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, Patientencharakteristika, Patientenfluss zu den o.g. Datenschnitten für das Full Analysis Set und die ITT-Population dargestellt:
- Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika und zum Patientenfluss werden für folgende Studienpopulationen dargestellt:
  - Das Full Analysis Set (FAS, Infused Set) umfasst alle Patienten, welche eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben.
  - Intention to Treat Population (ITT; Enrolled Set): Alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden.
  - Die Safety-Population (Safety Set): Umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und ist mit dem FAS identisch.
- Es werden Auswertungen der FAS- und der ITT-Population vorgelegt. Für **JULIET** wurde ein entsprechender klinischer Studienbericht nach vordefiniertem Studienprotokoll zum neuen Datenschnitt erstellt (7). Die nicht laut Studienprotokoll definierten Auswertungen werden als separater Bericht vorgelegt (8).

*„Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte (6).“*

- Zur Suche nach weiterer Evidenz wurde am 20.08.2019 eine Suche nach randomisierten Studien zu Tisagenlecleucel durchgeführt und am 16.12.2019 aktualisiert.
- Weiterhin wurde hinausgehende Evidenz über eine fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel gesucht. Zum einem wurden Daten aus dem Studienregister des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) (9) sowie die der retrospektive multizentrische Auswertung von Riedell et al. identifiziert (10).

*„Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich (6).“*

- Die Aktualität der Quellen, welche in dem am 14. September 2018 eingereichten Dossier für den historischen Vergleich bzw. den MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) verwendet wurden, wurde in einer systematischen Literatursuche überprüft (11).
- Zusätzlich wurden auch weitere Quellen nach neuen Daten zu den Komparatoren überprüft (z.B. Dossiers zur Nutzenbewertung § 35a SGB V). Studiengruppen und Unternehmen wurden bzgl. zusätzlicher Daten bzw. Informationen zu den historischen Vergleichen angeschrieben, einschließlich für die patientenindividuelle Auswertung mit der SCHOLAR-1 (n = 390) Studie sowie der ZUMA-1 Studie.

Zusammen mit dem am 14. September 2018 zur Nutzenbewertung eingereichten Dossier wurden dem G-BA umfangreiche historische bzw. MAIC-Vergleiche vorgelegt. Diese Vergleiche wurden mit den Daten des seitens des G-BA gewünschten Datenschnitts für die **JULIET** zum 01.07.2019 durchgeführt. Die vorgelegten MAICs beruhen auf einer systematischen Literatursuche und wurden sowohl für die infundierten Patienten (FAS) wie auch die eingeschlossenen Patienten (ITT) durchgeführt (11). Zusammen mit dem vorliegenden Dossier werden diese Auswertungen als separate Berichte eingereicht (12-16).

Im vorliegenden Dossier werden nur MAIC-Vergleiche berichtet, bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde. Im vorgehenden Dossier berichtete Vergleiche, auf welche dies nicht zutrifft, werden nicht mehr dargestellt. Folgende MAICs sind Bestandteil des Moduls 4B:

- Tisagenlecleucel vs. Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation (SCHOLAR-1 (n = 390) auf Basis AMNOG Dossier Axicabtagen-Ciloleucel und der Tragenden Gründe zum Beschluss des G-BA (17, 18)

Infolge der zwischenzeitlichen Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel wurde dieser Vergleich gegenüber dem am 14. September 2018 eingereichten Dossier neu aufgenommen. Hierbei wurde auf die Informationen und Daten zurückgegriffen, welche im Zuge der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel öffentlich verfügbar sind.

- Tisagenlecleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel auf Basis des AMNOG Dossiers zu Axicabtagen-Ciloleucel und der Publikation zur ZUMA-1 – Studie (18-21).

Für die Vergleiche wurden, zusätzlich zu naiven Vergleichen auch adjustierte Vergleiche durchgeführt. Details zu Auswahl und Gewichtung Adjustierungsfaktoren sind in den jeweiligen Berichten beschrieben (12-16).

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel)

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem DLBCL gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet.	A1	E1 nicht erfüllt.
Intervention	E2	Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	E2 nicht erfüllt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3/A3	Keine Einschränkung		
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A4	E4 nicht erfüllt.
Studientyp	E5	RCT	A5	E5 nicht erfüllt (z. B. Dosisfindungsstudien Nicht-interventionelle Studien)
Studiendauer	E6	Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit	A6	Kurzzeitstudien zur Dosisfindung
Dokumentationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A7	E7 nicht erfüllt (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor).

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

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Sprache	E8/A8	Keine Einschränkung		
A: Ausschlusskriterium; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen)

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet (mindestens zwei vorherige Therapielinien); Anteil der relevanten Patientenpopulation an der Studienpopulation mindestens 80 % DLBCL.	A1	Patienten, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel entsprechen. Anzahl der Patienten weniger als 10
Intervention	E2	Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung. Bisher verfügbare Therapieoptionen (z. B. Stammzelltransplantation, Chemotherapie); Therapien müssen in der Praxis in der Behandlung des DLBCL angewendet werden.	A2	Interventionen, die in der Praxis nicht im relevanten Anwendungsgebiet eingesetzt werden. Keine oder weniger als 80% der Patienten wurden mit RCHOP in vorherige Linien behandelt
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3/A3	Keine Einschränkung		
Endpunkte	E4	<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	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte.

		<b>Einschlusskriterien</b>		<b>Ausschlusskriterien</b>
Studientyp	E5	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.	A5	Dosisfindungsstudien Nicht-interventionelle Studien Fallberichte
Sprache	E6	Englisch, Deutsch	A6	Andere Sprachen
Dokumentationstyp	E7	Studienbericht Volltextpublikation Alle Publikationen, die Teil des historischen Vergleichs waren, der der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt wurde.	A7	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor) Unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA keine weiterentwickelte Daten- und Informationslage
A: Ausschlusskriterium; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie				

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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



#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

#### Suche nach RCT

Entsprechend der Auflage des G-BA war zu prüfen, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte. Es wurden am 16.12.2019 die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials nach randomisierten klinischen Studien durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt und es erfolgte keine zeitliche Restriktion. Es wurde keine Studie identifiziert. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

### Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Gemäß G-BA sollte weiterhin recherchiert werden, ob für einen indirekten Vergleich ggf. eine zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage herangezogen werden kann. Um relevante Studien zu identifizieren wurden am 17.12.2019 auch hierzu die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Es wurden englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen herangezogen. Die Suchstrategien sind in einem separaten Report sowie Anhang 4-A4 dokumentiert (11).

Der Beginn des Suchzeitraums wurde weiterhin, entsprechend der Suche für das 2018 vorgelegte Dossier, auf Veröffentlichungen ab dem Jahr 2002 festgelegt, da ab hier die Standardtherapie R-CHOP als Erstlinienbehandlung zugelassen wurde (33). 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 (34). 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 (30, 35). Ein Vergleich mit Studien älteren Datums, also vor R-CHOP als Therapiestandard, ist daher nicht sinnvoll.

### Suche nach Beobachtungsstudien / Real World Evidence zu Tisagenlecleucel

Zur Abbildung der realen Versorgung bzw. der Wirksamkeit und Sicherheit außerhalb klinischer Studien erfolgte eine fokussierte Suche spezifisch nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel. Die Publikationssprache wurde ebenfalls auf englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen eingeschränkt. Die Recherche wurde am 26.11.2019 ohne generelle Einschränkungen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Biosis und Health Technology Assessment durchgeführt. Zusätzlich erfolgte am 27.11.2019 eine Freihandsuche im Internet via Google sowie eine Recherche auf den Internetseiten verschiedener hämatologischer Kongresse (36).

#### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

### Suche nach RCT

Infolge der Befristungsaufgabe war zu prüfen, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte. Es wurden am 16.12.2019 die Suchen in den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu) und über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictrp) durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

Das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) wurde am 13.01.2020 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht.

Das AMIS wurde am 14.01.2020 mit jeweils den bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern „Arzneimittelname“, „Stoffname“, „Textfelder“ und „Zul.-Nr/Reg.-Nr“ durchsucht.

### Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Im vorliegenden Dossier werden historische Vergleiche wie in 4.2.1 beschrieben dargestellt. Die aktualisierende Recherche erfolgte systematisch, jedoch nicht umfassend. 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) 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, d. h. auch hier wurde der Suchzeitraum auf Studien ab 2002 eingeschränkt. Darüber hinaus wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Die durchgeführten Suchstrategien entsprechen den obigen Vorgaben und sind in einem separaten Report sowie in Anhang 4-B4 dokumentiert (11).

### Suche nach Beobachtungsstudien / Real World Evidence zu Tisagenlecleucel

Zur Abbildung der realen Versorgung bzw. der Wirksamkeit und Sicherheit außerhalb klinischer Studien erfolgte eine fokussierte Suche spezifisch nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel. Die Publikationssprache wurde ebenfalls auf englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen eingeschränkt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

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

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>11</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Webseite des G-BA wurde am 14.01.2020 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studien durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet.

---

<sup>11</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Die 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 **JULIET** handelt es sich um eine internationale, einschließlich in Deutschland durchgeführte, einarmige, offene Studie. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die Analysen von Riedell et al und Jaglowski et al. (9, 10) sind Auswertungen aus der Routineversorgung. Jaglowski et al. berichtet aus dem behördlich beauftragten Register (CIBMTR) und Riedell et al. ist eine Auswertung aus verschiedenen Zentren, wo sowohl Tisagenlecleucel wie auch Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von rezidivierten und refraktären DLBCL Patienten eingesetzt wurde. Beide Analysen wurden multizentrisch in den USA durchgeführt. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist auch für diese Auswertungen nicht angezeigt. Eine umfassende Bewertung entsprechend STROBE-Statement ist aufgrund der verfügbaren Publikationen nicht hinreichend möglich. Um eine Einschätzung der internen wie externen Validität zu ermöglichen werden alle einbezogenen Quellen so detailliert wie möglich beschreiben.

Die Darstellung für alle vorliegenden Dokumente orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Für den Vergleich gegenüber bisherigen Therapieoptionen wird im vorliegenden Dossier die Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation dargestellt.

- Tisagenlecleucel vs. Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation: (SCHOLAR-1 (n = 390) auf Basis der zusammenfassenden Dokumentation und der Tragenden Gründe zum Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel.
- Um den Kritikpunkten des G-BA zum vorgelegten Vergleich aus der ersten Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel nachzukommen wurde der SCHOLAR-1 Vergleich basierend auf neuen Erkenntnissen durchgeführt (17, 21). Seit der Einreichung wurde der SCHOLAR-1 Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf Patienten individuellen Daten und anhand des finalen zugelassenen Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel berechnet und für den Zusatznutzen herangezogen (21). Hierfür wurden aus der Population SCHOLAR-1 Patienten mit primär refraktärer Erkrankung sowie Patienten mit ECOG > 1 ausgeschlossen. Diese Patienten waren weder in der ZUMA-1 noch in der **JULIET**-Studie eingeschlossen (SCHOLAR-1 n = 390) (15). Patienten aus der **JULIET** wurden entsprechend der Selektionskriterien der SCHOLAR-1 herangezogen. Da Tisagenlecleucel das identische DLBCL Anwendungsgebiet zu Axicabtagen-Ciloleucel hat, wird die SCHOLAR-1 (n = 390) auch für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel als relevant erachtet und für den Zusatznutzen herangezogen.



Außer des SCHOLAR-1 (n = 390) Vergleichs wird infolge der zwischenzeitlichen Nutzenbewertung ein Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf den öffentlich verfügbaren Daten der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel durchgeführt (19, 20).

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit für Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ist jedoch grundsätzlich nicht valide möglich. Das Therapieprinzip der beiden CAR-T-Therapien ist analog, allerdings bestehen zwischen den beiden Zulassungsstudien **JULIET** (Tisagenlecleucel) und ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) substanzielle Unterschiede, die einen validen Vergleich verhindern:

**Studienregion:** An der internationalen **JULIET**-Studie waren Zentren aus insgesamt 10 Ländern in den USA, Kanada, Europa, Japan, Australien beteiligt, ZUMA-1 wurde ausschließlich in den USA und Israel durchgeführt. So werden Patienten in der **JULIET** auch aus dem europäischen einschließlich dem deutschen Versorgungskontext eingeschlossen, in der ZUMA-1 Studie jedoch nicht

**Studiendesign:** In die **JULIET**-Studie wurden unabhängig von der sofortigen Verfügbarkeit eines Herstellungsslots alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, eingeschlossen. In der ZUMA-1 erfolgte ein Studieneinschluss der Patienten dagegen ausschließlich, wenn für den jeweiligen Patienten auch ein reservierter, zeitnahe Herstellungsslot zur Verfügung stand. Damit beschränkt sich die Wartezeit in der ZUMA-1 für die eingeschlossenen (enrolled) Patienten ausschließlich auf die charakteristische Dauer des Herstellungsprozesses und in der **JULIET** zusätzlich auf die Wartezeit bis zur Bereitstellung des Herstellungsslots. So bildet die ZUMA-1 die ITT in dem Sinne wie es in der **JULIET** abgebildet ist nicht ab. So kann ein Vergleich basierend auf die ITT nicht durchgeführt werden.

In der ZUMA-1 mussten Ärzte für Patienten ohne Herstellungsslot auf bisher verfügbare Therapieoptionen zurückgreifen. In den meisten Fällen waren diese aufgrund der ausgeschöpften Optionen palliativer oder experimenteller Art. In der **JULIET** hingegen wurden Patienten unabhängig vom Herstellungsslot eingeschlossen und bis zur Bereitstellung eines Herstellungsslots mit anschließender Infusion mit einer Chemotherapie zur Überbrückung (Bridging-Chemotherapie) soweit möglich stabilisiert. Dies hat ebenfalls erhebliche Konsequenzen für die Vergleichbarkeit der Studien bzw. der Studienergebnisse besonders zur Wirksamkeit.

Andreadis et al (22) und Jain et al. (23) haben unabhängig voneinander gezeigt, dass die Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie mit deutlich schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert ist. Andreadis et al. berichten zwischen 45 % (Anteil Patienten mit Komplettremission) und 48 % (PFS-Rate) schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit Bridging-Chemotherapie. Jain et al. zeigen einen signifikanten, erheblich negativen Einfluss auf das Progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten und identifizierten die Durchführung einer Bridging-Chemotherapie als eine mit schlechterem Gesamtüberleben assoziierte Kovariate. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der jeweils angewandten CAR-T-Zelltherapie und spiegelt für die Mehrheit der Patienten die gängige Praxis in der Routineversorgung wider. In der **JULIET**-Studie erhielten 89,6 % der infundierten Patienten

(infused patients, FAS) bzw. 87,4 % der eingeschlossenen (enrolled, ITT) Patienten eine Bridging-Chemotherapie. Für Patienten in ZUMA-1 war eine solche Bridging-Chemotherapie nicht erlaubt. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Ein weiterer Unterschied besteht bzgl. der Art und Dosierung der lymphodepletierenden Chemotherapie (LDC). Es erhielten unter den lymphodepletierende Chemotherapie behandelten Patienten 74 % der Patienten eine LDC mit Fludarabin und 19 % eine LDC mit Bendamustin. In der ZUMA-1 Studie hingegen erhielten 100 % der Patienten eine LDV mit Fludarabin. Andreadis et al. (22) stellten eine positive Assoziation zwischen einer Fludarabin-basierten LDC und dem Erreichen eines Gesamtansprechens, einer Komplettremission, der DOR-Rate nach 12 Monaten und dem PFS nach 12 Monaten fest. Für alle diese Endpunkte zeigten sich unter Fludarabin-basierter LDC bessere Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit gegenüber Patienten ohne oder mit Bendamustin-basierter LDC. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Diese wesentlichen Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 konnten im historischen Vergleich zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) methodisch nicht abgebildet werden. Aufgrund des Fehlens einer Bridging-Chemotherapie sowie die Art der lymphodepletierenden Chemotherapie in ZUMA-1 war kein Matching der Studienpopulationen bzgl. dieser erheblich ergebnisrelevanten Kriterien möglich. Aus diesem Grund wurde zu Wirksamkeitsendpunkten zusätzlich eine Prädiktoranalyse durchgeführt. Für diese Auswertung wurde die Population der **JULIET**-Studie an die Patientencharakteristika der Population aus ZUMA-1 approximiert, d.h. es wurde für Tisagenlecleucel eine hypothetische Population generiert, in welcher keine Bridging-Chemotherapie erlaubt war und die Regime für die lymphodepletierende Chemotherapie aus ZUMA-1 auf die **JULIET**-Population übertragen wurden. Mit dieser Analyse wird versucht zusätzlich für die Unterschiede zu adjustieren die im MAIC nicht berücksichtigt werden können. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MAIC sowie der Prädiktoranalyse für den Vergleich gegen Axicabtagen-Ciloleucel unter Abschnitt 4.3 dargestellt.

## 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)<sup>12</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>13</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>14</sup> 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.*

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*

<sup>12</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>13</sup> 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.

<sup>14</sup> 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.

*verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

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

### **Patientencharakteristika**

Sofern in den studienspezifischen Referenzen (z. B. Studienbericht, Publikation) verfügbar, werden für die folgende Patientencharakteristika dargestellt:

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Ethnie
- ECOG-Status
- Primäre Krebserkrankung
- Knochenmarksbeteiligung
- Histologie / Zytologie
- Krankheitsstadium
- IPI-Status
- Vorausgegangene Stammzelltransplantation
- Molekularer Subtyp
- Doppel- / Dreifach-Mutationen MYC/BCL2/BCL6
- Krankheits- / Behandlungsstatus
- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion

## Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

### Mortalität

- Gesamtüberleben

### Morbidität

- Ansprechrate
- Remissionsdauer
- Progressionsfreies Überleben
- Ereignisfreies Überleben

### Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - UE der CTCAE-Grade 1, 2, 3, 4 und der Grade 3/4
  - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - Zum Therapieabbruch führende UE
  - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach SOC und PT, falls
    - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
    - $SUE \geq$  CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
    - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
    - UE die zum Therapieabbruch geführt haben
  - UE von besonderem Interesse (AESI; *Adverse Event of Special Interest*)
    - Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
    - Infektionen
    - Schwerwiegende Neurologische Ereignisse<sup>15</sup>
    - Tumorlysesyndrom
    - Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie

---

<sup>15</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

- Zytokin-Freisetzungssyndrom

Jeweils gesamt und therapieassoziiert sowie nach CTCAE-Grad 1, 2, 3 und 4

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

### ***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 (37). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das Gesamtüberleben als Therapieziel in der Onkologie (38). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das Gesamtüberleben als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

### ***Morbidität***

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (39) 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“.<sup>16</sup> Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (24). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind)“.<sup>17</sup> 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.

---

<sup>16</sup> vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 26.03.2019: „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.“

<sup>17</sup> Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

Ansprechrates und Remissionsdauer

Das Erreichen einer Remission wird als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen (40). 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 (41). 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 (42). In der Studie **JULIET** zeigten Patienten mit CR ein signifikant besseres Gesamtüberleben verglichen mit der gesamten Studienpopulation. Der Median wurde bei Patienten mit CR auch bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten nicht erreicht, in der Gesamtpopulation lag das mediane Gesamtüberleben bei 11,1 Monaten. Das Gesamtüberleben zu Monat 12 lag bei 90,6 % (CR-Patienten) bzw. 48,2 % (alle Patienten). Da ein Therapieansprechen, insbesondere ein tiefes Ansprechen (CR) mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist, wird die Ansprechrates als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Zur Ermittlung der Ansprechrates wurden in der **JULIET**-Studie die Kriterien der International Working Group (IWG) und die Lugano-Kriterien angewendet (43, 44).

Tabelle 4-7: Bewertung des Therapieansprechens in der Studie **JULIET**

		<b>PET-basiert</b>	<b>CT-basiert</b>
<b>CR</b>	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
<b>PR</b>	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



		<b>PET-basiert</b>	<b>CT-basiert</b>
SD	Index-Läsionen	Punktwert von 3; 4 oder 5 ohne signifikante Veränderung in der FDG-Aufnahme im Vergleich zu Beginn.	< 50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen 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	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. Und / oder <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue FDG-sensitive lymphomtypische Foci</li> <li>• ggf. Biopsie oder Intervallscan bei unklarer Ätiologie neuer Läsionen</li> </ul>	PPD-Progression: Ein einzelner abnormer Knoten/Läsion: <ul style="list-style-type: none"> <li>• LDi &gt; 1,5 cm UND</li> <li>• Vergrößerung um mindestens 50 % vom niedrigsten PPD UND</li> <li>• Vergrößerung von LDi oder SDi ausgehend vom Nadir:               <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 0,5 cm bei Läsionen ≤ 2,0 cm</li> <li>• ≥ 1,0 cm bei Läsionen &gt; 2,0 cm</li> </ul> </li> </ul>
	Non-Index-Läsionen		Eindeutige Progression
	Milz		Progression einer bestehenden Splenomegalie <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue oder erneute Splenomegalie</li> </ul>
	Neue Läsionen		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erneutes Wachstum zuvor verschwundener Läsionen</li> <li>• Neue Knoten &gt; 1,5 cm (unabhängig von der Achse)</li> <li>• Neue extranodale Läsion &gt; 1,0 cm (unabhängig von der Achse)</li> <li>• Neue eindeutige lymphomtypische extranodale Läsion ≤ 1,0 cm in der längsten Achse</li> <li>• Messbare eindeutig lymphomtypische Läsion jeder Größe</li> </ul>
	Knochenmark		Neue/erneute FDG-sensitive Foci

CR: Complete Response [*Gesamtansprechen*]; CT: Computertomographie; FDG: Fluordesoxyglucose; GTD: Greatest transverse diameter [*größter transverser Durchmesser*]; LDi: Longest transverse Diameter [*längster transverser Durchmesser*]; PD: Progressive disease [*Progressive Erkrankung*]; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PPD: Product of perpendicular diameters [*Produkt der perpendicularen Durchmesser*]; PR: Partial Response [*Teilansprechen*], SD: Stable Disease [*stabile Erkrankung*]; SDi: Shortest axis perpendicular to LDi; SPD: Sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions [*Summe des Produkts der größten Durchmesser*]; SUV: Standardized uptake value [*Standardisierte Aktivitätskonzentration*].

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.

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 4-7) oder bis zum DLBCL-bedingtem Tod.

### Progressionsfreies Überleben

Das Progressionsfreie Überleben war definiert als die Zeit von Infusion bis Progress (siehe Definition PD, Tabelle 4-7) 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 (45). Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird daher als patientenrelevant erachtet.

### Ereignisfreie Überleben

Das Ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-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 (46). Eine neue Lymphom-Therapie ist mit therapiebedingten Nebenwirkungen assoziiert (47). Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wird daher als patientenrelevant eingestuft.

### ***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 (39). Gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt dabei in der Nutzenbewertung das Augenmerk auf einer Auswahl unerwünschter Ereignisse, die sich aus bisherigen Erkenntnissen zum Arzneimittel ergeben

(39). Im vorliegenden Dossier werden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie zum Therapieabbruch führende UE als Gesamtrate sowie getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3 und 4 dargestellt. Der Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist aufgrund der Einmalgabe von Tisagenlecleucel zwar nicht aussagekräftig, wird aber, den Anforderungen der Verfo entsprechend, dennoch dargestellt.

Weiter werden für die Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach Organsystemen (System Organ Class; SOC) und Einzelereignissen (Preferred Terms; PT) abgebildet, falls

- UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
- $SUE \geq$  CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- für alle Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Weiter wird für Tisagenlecleucel die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest; AESI) berichtet.

### ***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 (48). 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 60 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 168. Der FACT-Lym Trial Outcome Index (48, 49) ist ein Summenindex der physischen, funktionalen und lymphomspezifischen Skalenergebnisse (Werte von 0 bis 116). Höhere Werte bedeuten jeweils höhere Lebensqualität (48). 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 (50). 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) (51). Für die Auswertungen des FACT-Lym werden dabei jeweils in einem konservativen Ansatz

die oberen Grenzen der publizierten MID-Spannen herangezogen. Bei dem 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 (mental) 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 (52), eine Validierung für Patienten mit DLBCL liegt nicht vor. Die MID wird von den Entwicklern mit 3 angegeben (53). Als MID zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Veränderung in der Auswertung der **JULIET**-Studie wird daher eine MID von 3 herangezogen.

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.

### **Auswertungspopulationen**

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

Eine Ausnahme bildet dabei der Vergleich gegen Axicabtagen-Ciloleucel. In die **JULIET**-Studie wurden unabhängig von der sofortigen Verfügbarkeit eines Herstellungsslots alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlußkriterien der Studie erfüllten, eingeschlossen. In der ZUMA-1 erfolgte ein Studieneinschluss der Patienten dagegen ausschließlich, wenn für den jeweiligen Patienten auch ein reservierter, zeitnaher Herstellungsslot zur Verfügung stand. Damit beschränkt sich die Wartezeit in der ZUMA-1 für die eingeschlossenen (enrolled) Patienten ausschließlich auf die charakteristische Dauer des Herstellungsprozesses und in der **JULIET** zusätzlich auf die Wartezeit bis zur Bereitstellung des Herstellungsslots. So bildet die

ZUMA-1 die ITT in dem Sinne wie es in der **JULIET** abgebildet ist nicht ab. So kann ein Vergleich basierend auf die ITT nicht durchgeführt werden.

Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Basis des Safety Set, das in den berichteten Studien mit dem FAS identisch ist. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse vor Beginn der Behandlung wurde für alle eingeschlossenen Patienten (ITT-Population) erfasst.

In der **JULIET**-Studie wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlußkriterien der Studie erfüllt haben eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und eine Ungewissheit in den zeitlichen Abläufen. Unter anderem wegen dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. Insgesamt konnten von den 167 eingeschlossenen Patienten in der **JULIET** Studie 115 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt werden. In der Routine können, anders als in der **JULIET**-Studie, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und vergleichbar zu alternativen Zelltherapien in den Behandlungsalgorithmus des r/r DLBCL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **JULIET** die Versorgungsrealität adäquater wider.

### Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Ein Vergleich der Ergebnisse der Studien mit historischen Kontrollen ermöglicht die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gegenüber bisherigen Therapieoptionen.

Als Datenquelle für Tisagenlecleucel wird die einarmige Phase-II-Studie **JULIET** (CCTL019C2201) herangezogen (7, 8), in welcher die Anwendung von Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach Stammzelltransplantation (SZT) oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen) erhalten hatten, untersucht wurde.

Zur Identifikation geeigneter Vergleichsstudien wurden umfassende systematische Recherchen durchgeführt und für das vorliegende Dossier aktualisiert. Im vorliegenden Dossier werden nur die MAIC-Vergleiche berichtet, bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA aus der vorangegangenen Nutzenbewertung, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde. Vergleiche bzw. Studien, welche durch den G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurden und für welche keine neue Evidenz unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA identifiziert werden konnte, werden im vorliegenden Dossier nicht mehr dargestellt. Entsprechend sind folgende MAIC Bestandteil des Moduls 4B:

- Tisagenlecleucel vs. Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation: (SCHOLAR-1 (n = 390) auf Basis AMNOG Dossier Axicabtagen-Ciloleucel und Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA) (17, 18).

- Um den Kritikpunkten des G-BA zum vorgelegten Vergleich aus der ersten Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel nachzukommen wurde der SCHOLAR-1 Vergleich basierend auf neuen Erkenntnissen durchgeführt (17, 21). Seit der Einreichung wurde der SCHOLAR-1 Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf Patienten individuellen Daten und anhand des finalen zugelassenen Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel berechnet und für den Zusatznutzen herangezogen (21). Hierfür wurden aus der Population SCHOLAR-1 Patienten mit primär refraktärer Erkrankung sowie Patienten mit ECOG > 1 ausgeschlossen. Diese Patienten waren weder in der ZUMA-1 noch in der **JULIET**-Studie eingeschlossen (SCHOLAR-1 n=390) (15). Patienten aus der **JULIET** wurden entsprechend der Selektionskriterien der SCHOLAR-1 herangezogen. Da Tisagenlecleucel das identische DLBCL Anwendungsgebiet zu Axicabtagen-Ciloleucel hat, wird die SCHOLAR-1 (n= 390) auch für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel als relevant erachtet und für den Zusatznutzen herangezogen.

Außer des SCHOLAR-1 (n=390) Vergleichs wird infolge der zwischenzeitlichen Nutzenbewertung ein Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf den öffentlich verfügbaren Daten der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel durchgeführt (19, 20).

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit für Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ist jedoch grundsätzlich nicht valide möglich. Das Therapieprinzip der beiden CAR-T-Therapien ist analog, allerdings bestehen zwischen den beiden Zulassungsstudien **JULIET** (Tisagenlecleucel) und ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) substanzielle Unterschiede, die einen validen Vergleich verhindern:

Studienregion: An der internationalen **JULIET**-Studie waren Zentren aus insgesamt 10 Ländern in den USA, Kanada, Europa, Japan, Australien beteiligt, ZUMA-1 wurde ausschließlich in den USA und Israel durchgeführt. So werden Patienten in der **JULIET** auch aus dem europäischen einschließlich dem deutschen Versorgungskontext eingeschlossen, in der ZUMA-1 Studie jedoch nicht

Studiendesign: In die **JULIET**-Studie wurden unabhängig von der sofortigen Verfügbarkeit eines Herstellungsslots alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, eingeschlossen. In der ZUMA-1 erfolgte ein Studieneinschluss der Patienten dagegen ausschließlich, wenn für den jeweiligen Patienten auch ein reservierter, zeitnaher Herstellungsslot zur Verfügung stand. Damit beschränkt sich die Wartezeit in der ZUMA-1 für die eingeschlossenen (enrolled) Patienten ausschließlich auf die charakteristische Dauer des Herstellungsprozesses und in der **JULIET** zusätzlich auf die Wartezeit bis zur Bereitstellung des Herstellungsslots. So bildet die ZUMA-1 die ITT in dem Sinne wie es in der **JULIET** abgebildet ist nicht ab. So kann ein Vergleich basierend auf die ITT nicht durchgeführt werden.

In der ZUMA-1 mussten Ärzte für Patienten ohne Herstellungslot auf bisher verfügbare Therapieoptionen zurückgreifen. In den meisten Fällen waren diese aufgrund der ausgeschöpften Optionen palliativer oder experimenteller Art. In der **JULIET** hingegen wurden Patienten unabhängig vom Herstellungslot eingeschlossen und bis zur Bereitstellung

eines Herstellungslots mit anschließender Infusion mit einer Chemotherapie zur Überbrückung (Bridging-Chemotherapie) soweit möglich stabilisiert. Dies hat ebenfalls erhebliche Konsequenzen für die Vergleichbarkeit der Studien bzw. der Studienergebnisse besonders zur Wirksamkeit.

Andreadis et al (22) und Jain et al. (23) haben unabhängig voneinander gezeigt, dass die Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie mit deutlich schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert ist. Andreadis et al. berichten zwischen 45 % (Anteil Patienten mit Komplettremission) und 48 % (PFS-Rate) schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit Bridging-Chemotherapie. Jain et al. zeigen einen signifikanten, erheblich negativen Einfluss auf das Progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten und identifizierten die Durchführung einer Bridging-Chemotherapie als eine mit schlechterem Gesamtüberleben assoziierte Kovariate. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der jeweils angewandten CAR-T-Zelltherapie und spiegelt für die Mehrheit der Patienten die gängige Praxis in der Routineversorgung wider. In der **JULIET**-Studie erhielten 89,6 % der infundierten Patienten (infused patients, FAS) bzw. 87,4 % der eingeschlossenen (enrolled, ITT) Patienten eine Bridging-Chemotherapie. Für Patienten in ZUMA-1 war eine solche Bridging-Chemotherapie nicht erlaubt. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Ein weiterer Unterschied besteht bzgl. der Art und Dosierung der lymphodepletierenden Chemotherapie (LDC). Es erhielten unter den lymphodepletierende Chemotherapie behandelten Patienten 74 % der Patienten eine LDC mit Fludarabin und 19 % eine LDC mit Bendamustin. In der ZUMA-1 Studie hingegen erhielten 100 % der Patienten eine LDV mit Fudarabin. Andreadis et al. (22) stellten eine positive Assoziation zwischen einer Fludarabin-basierten LDC und dem Erreichen eines Gesamtansprechens, einer Komplettremission, der DOR-Rate nach 12 Monaten und dem PFS nach 12 Monaten fest. Für alle diese Endpunkte zeigten sich unter Fludarabin-basierter LDC bessere Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit gegenüber Patienten ohne oder mit Bendamustin-basierter LDC. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Diese wesentlichen Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 konnten im historischen Vergleich zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) methodisch nicht abgebildet werden. Aufgrund des Fehlens einer Bridging-Chemotherapie sowie die Art der lymphodepletierenden Chemotherapie in ZUMA-1 war kein Matching der Studienpopulationen bzgl. dieser erheblich ergebnisrelevanten Kriterien möglich. Aus diesem Grund wurde zu Wirksamkeitsendpunkten zusätzlich eine Prädiktoranalyse durchgeführt. Für diese Auswertung wurde die Population der **JULIET**-Studie an die Patientencharakteristika der Population aus ZUMA-1 approximiert, d.h. es wurde für Tisagenlecleucel eine hypothetische Population generiert, in welcher keine Bridging-Chemotherapie erlaubt war und die Regime für die lymphodepletierende Chemotherapie aus

ZUMA-1 auf die **JULIET**-Population übertragen wurden. Mit dieser Analyse wird versucht zusätzlich für die Unterschiede zu adjustieren die im MAIC nicht berücksichtigt werden können. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MAIC sowie der Prädiktoranalyse für den Vergleich gegen Axicabtagen-Ciloleucel dargestellt.



### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>18</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>19</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>20, 18</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>18</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>19</sup> 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.

<sup>20</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### **4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen**

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den 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 in der Studie **JULIET** durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Zusätzlich erfolgte die Bewertung auch lokal. Die Auswertung der Endpunkte, in welche die Bewertung zum Therapieansprechen einfließt, erfolgte daher als Sensitivitätsanalyse auch gemäß der lokalen Bewertung (7). Ergebnisse dieser Analysen gehen nicht in die Nutzenbewertung ein.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>21</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>22</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>23</sup> und Rücker (2012)<sup>24</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>25</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>26, 27, 28</sup>

<sup>21</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWIG\\_GMDS\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf).

<sup>22</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

<sup>24</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

<sup>25</sup> Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>26</sup> 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.

<sup>27</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

<sup>28</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Keine					
RCT: Randomized controlled trial					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Es wurden keine RCT identifiziert (Stand: 16.12.2019).

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
Keine	
RCT: Randomized controlled trial	



#### **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.*

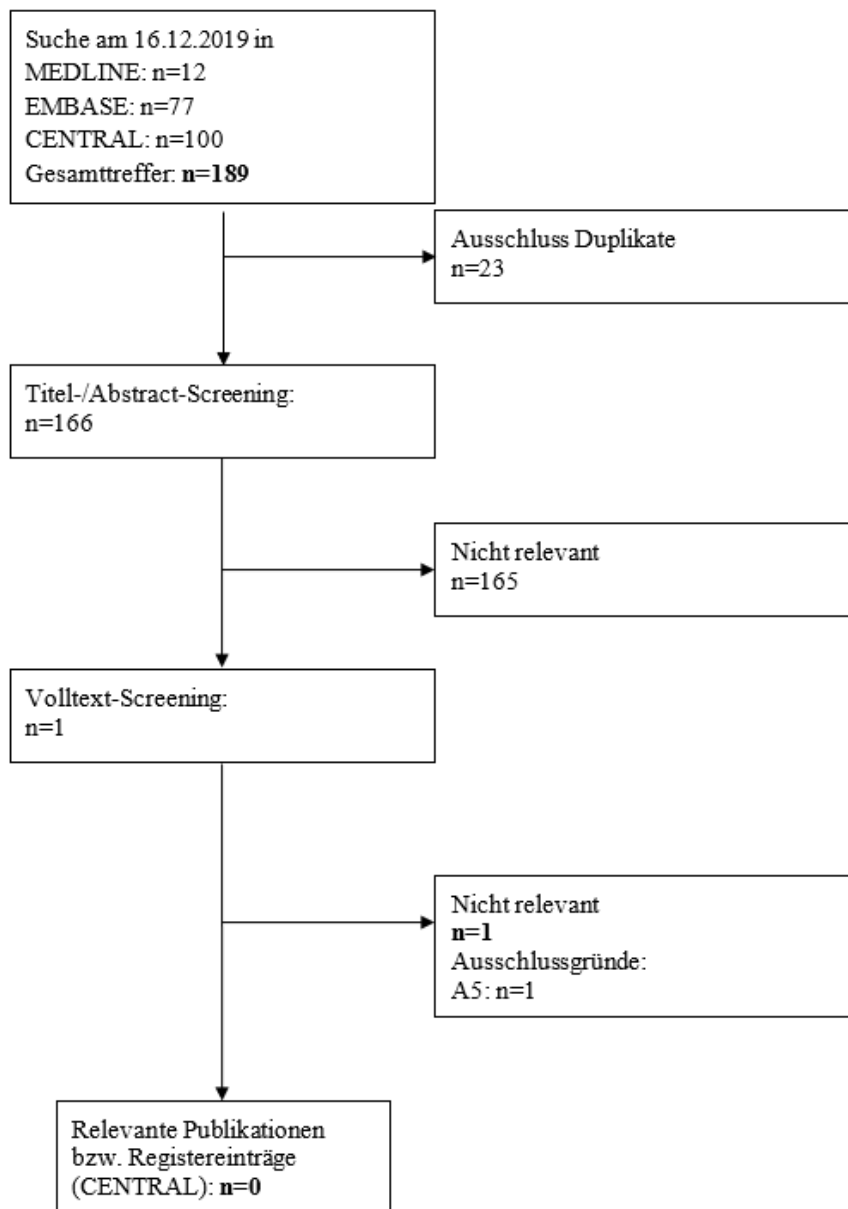


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurde bei der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel keine relevante Publikation zu einer RCT identifiziert.

**4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	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, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. RCT: Randomized controlled trial				

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

Die Studienregisterrecherche erfolgte am 16.12.2019.

Es konnte bei der Suche in Studiendatenbanken/ Studienergebnisdatenbanken keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

Über das Suchportal der European Medicines Agency oder der AMIS Datenbank konnten bei der Suche am 13.01.2020 bzw. 14.01.2020 keine RCT identifiziert werden.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 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 konnte keine bewertungsrelevante RCT identifiziert werden (Stand 14.01.2020).

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Keine						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Keine						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomized controlled trial</p>						

Es konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-14: 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.			
RCT: Randomized controlled trial			

Tabelle 4-15: 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.				
N: Anzahl Patienten; RCT: Randomized controlled trial				

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: 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.							
RCT: Randomized controlled trial							

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 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomized controlled trial					

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher

Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-18: 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 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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
< Studie 1 >	< hoch / niedrig >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein / unklar >	< ja / nein >	< hoch / niedrig >

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
	Nicht zutreffend.
	RCT: Randomized controlled trial

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>29</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-21 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend.	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
Nicht zutreffend.	p = 0,345	p = 0,321	p = <b>0,003</b>	p = <b>0,041</b>	p = 0,981	p = 0,212
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine

*Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.



## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Website des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
RCT: Randomized controlled trial					

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-24: 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 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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.					
ITT: Intention to treat; RCT: Randomized controlled trial						

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 4-27: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.
RCT: Randomized controlled trial	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Website
- 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 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
< Studie 1 >	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: 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 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.



### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Website*
- *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, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>JULIET</b> CCTL019C2201	Ja	Ja	Laufend	Juli 2015 bis Februar 2023 Datenschnitt: 01. Juli 2019	Tisagenlecleucel

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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.*

Die Tabelle gibt den Stand zum 15. Januar 2020 wieder.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-32 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

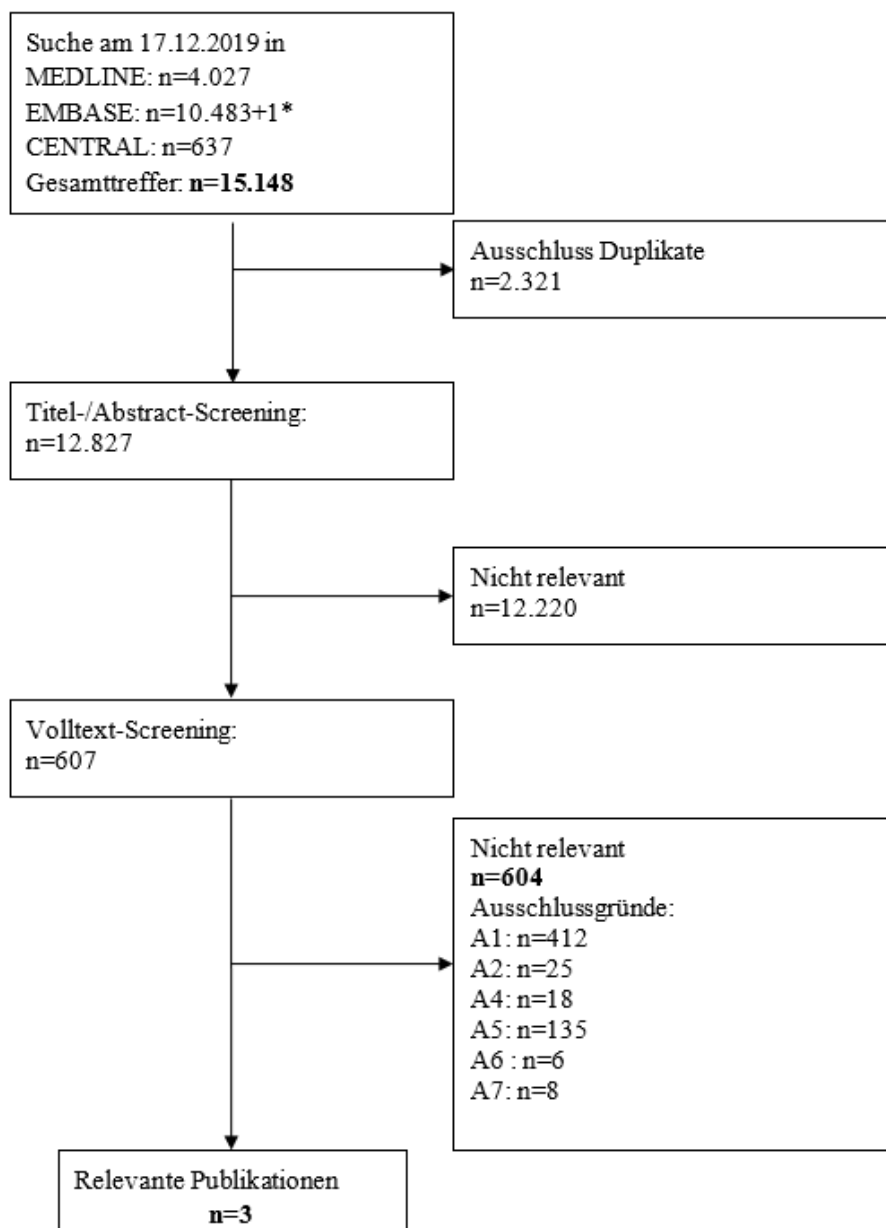
Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

**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.*



\*wurde durch die händische Suche identifiziert.

Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Es konnten über die bibliografische Literaturrecherche drei Publikation identifiziert werden. Dabei handelt es sich um Schuster et al. 2019 (54), Locke et al. 2019 (20) und Neelapu et al. 2017 (55).

Nach der bibliografischen Literaturrecherche erschien eine weitere Publikation zur **JULIET**-Studie. Diese ist entsprechend noch nicht im Flussdiagramm aufgeführt (56)

**4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) 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 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
<b>Studien mit Tisagenlecleucel</b>				
<b>JULIET</b>	Clinicaltrials.gov: NCT02445248 (57) ICTRP: NCT02445248 (58) EU-CTR: 2014-003060-20 (59)	Ja	Ja	Laufend
<b>Studien für einen historischen Vergleich</b>				
<b>ZUMA-1</b>	Clinicaltrials.gov: NCT02348216 (60) ICTRP: NCT02348216 (61) EU-CTR: 2015-005007-86 (62)	Nein	Ja	Laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: Europäisches klinisches Studienregister; ICTRP: International clinical trials registry platform [Internationales klinisches Studienregister]				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Tabelle gibt den Stand zum 17. Dezember 2019 wider.

Über das Suchportal der European Medicines Agency oder der AMIS Datenbank konnten bei der Suche am 13.01.2020 bzw. 14.01.2020 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen, oder die Studienberichte identifiziert werden.

#### **4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Relevante Quellen<sup>a</sup></b>	<b>Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)</b>	<b>Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)</b>	<b>Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)</b>
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 14.01.2020 ergab keine Studienergebnisse oder zusätzlichen Dokumente für die hier im Dossier bewertungsrelevanten Datenschnitte der zuvor als relevant identifizierten Studie (**JULIET**).

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien für einen historischen Vergleich

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studien-ergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
SCHOLAR-1(n = 390)	G-BA Nutzenbewertung (63) Beschlüsse (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406) (17, 21) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406) (19) G-BA: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (18)	Ja	Nein	Nein
ZUMA-1	G-BA Nutzenbewertung (63) Beschlüsse (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406) (17, 21) Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-406) (19) G-BA: Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (18)	Nein	Ja	Ja
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Unabhängiges Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 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.*

Für die beiden Studien des historischen Vergleichs (SCHOLAR-1 (n = 390), ZUMA-1) konnte bei der Suche am 14.01.2020 jeweils zusätzlich Informationen auf der Seite des G-BA identifiziert werden (siehe Tabelle 4-36).



#### 4.3.2.3.1.5 Studien aus der Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel

Im Rahmen der Befristungsaufgaben sollten gem. G-BA geprüft werden, „...inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte (6).“

Zur Abbildung der realen Versorgung bzw. der Wirksamkeit und Sicherheit außerhalb klinischer Studien erfolgte eine fokussierte Suche spezifisch nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel. Die Recherche wurde am 26. November 2019 ohne generelle Einschränkungen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Biosis und Health Technology Assessment durchgeführt. Zusätzlich erfolgte am 27.11. eine Freihandsuche im Internet via Google sowie eine Recherche auf den Internetseiten verschiedener hämatologischer Kongresse (36).

Die Suche ergab folgende Treffer:

- Riedell P. A., Brower J., Nastoupil L. J., Pennisi M., Maziarz R. T. et al. A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. CAR T-Cell Consortium 2020. (10)
- Jaglowski, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Kamdar, M., Ghosh, M. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Presentation. 2019. (9)

**4.3.2.3.1.6 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, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-37: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>Studien mit Tisagenlecleucel</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
Keine						
<b>aktivkontrolliert</b>						
Keine						
<b>einarmig</b>						
JULIET	Ja	Ja	Nein	Ja (7, 8)	Ja (57-59)	Ja (54, 56)
<b>Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel</b>						
Riedell 2020	Nein	K.A.	Ja	Nein	Nein	Ja (10)
Jagowski 2019	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja (9)
<b>Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen</b>						
SCHOLAR-1 (n = 390)	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja (18)
ZUMA-1	Nein	Nein	Ja	Nein	Ja (60-62)	Ja (18, 20, 55)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<p>achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

#### **4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

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

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

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

##### **4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

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

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

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

Tabelle 4-38: 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
<b>Studien mit Tisagenlecleucel</b>						
C2201 <b>JULIET</b>	Offene, multizentrische, einarmige Phase II Studie	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Chemotherapielinien (inkl. Rituximab und Anthrazyklinen), die entweder auf eine autoSZT nicht angesprochen hatten, dafür nicht geeignet waren oder dafür kein Einverständnis gaben	Full-Analysis-Set: N = 115 ITT-Population (Enrolled Set): N = 167	Juli 2015 - laufend <i>First-patient in (FPI): 29. Juli 2015</i> <i>Infusion letzter Patient: 8. März 2017</i>	USA, Kanada, Europa, Japan, Australien	Ansprechrate Remissionsdauer Gesamtüberleben PFS Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
<b>Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel</b>						
Riedell 2020	Multizentrisch , retrospektiv	Patienten mit rezidiertem od. refraktärem aggressiven B-Zell NHL.	Tisagenlecleucel N = 94 eingeschlossene Patienten, davon 86 Patienten infundiert	05.01.2018 bis 31.07.2019	USA, 2018/2019	Therapieansprechen Verträglichkeit

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
Jagłowski 2019	CIBMTR Register-analyse	Patienten mit rezidivierter od. refraktärer DLBCL.	Tisagenlecleucel N = 70	31. Mai 2019, mediane Nachbeobachtungszeit 5,8 Monate (0,9 bis 8,9 Monate)	USA (CIBMTR), 2019	Therapieansprechen Verträglichkeit
<b>Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen</b>						
SCHOLAR-1 (n = 390)	Analyse auf Basis patienten-individuellen Daten referenziert von der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel	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 = 390	Nicht berichtet	n. z.	Therapieansprechen Gesamtüberleben
ZUMA-1	Prospektive, offene, multi-zentrische, einarmige Phase-2Studie	Patienten mit Chemotherapie-refraktärem aggressivem NHL (DLBCL, PMBCL und TFL)	Axicabtagen-Ciloleucel ITT: 111 Patienten Intervention erhalten (mITT): 101 Patienten	Start: 03/2015 Erhebung des primären Datenschnitts: 09/2017 Laufende Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre	23 Zentren in den USA, 1 Zentrum in Israel	Ansprechrate Gesamtüberleben PFS Unerwünschte Ereignisse
alloSZT: allogene SZT; autoSZT: autologe SZT; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell Lymphom; PFS: Progression-free survival [ <i>progressionsfreies Überleben</i> ]; RCT: Randomized controlled trial; r/r DLBCL: refraktäres/rezidiertes DLBCL; SZT: Stammzelltransplantation						

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Vergleichsgruppe	Vorbehandlung
<b>Studien mit Tisagenlecleucel</b>			
<b>JULIET</b>	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
<b>Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel</b>			
Riedell 2020	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Axicabtagen-Ciloleucel i.v. einmalig	Bridging Therapy (75 %)
Jaglowski 2019	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
<b>Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen</b>			
SCHOLAR-1 (n = 390)	Verschiedene Salvage-Chemotherapien mit oder ohne nachfolgender SZT	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
ZUMA-1	Axicabtagen-Ciloleucel i.v. einmalig	Nicht zutreffend	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
i.v.: intravenös; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; autoSZT: autologe Stammzelltransplantation			

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika und zum Patientenfluss werden für folgende Studienpopulationen dargestellt:

- ITT-Population (Enrolled Set): Umfasst alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Einschlussdatum ist der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Einschlusskriterien erfüllte und das Leukapherese-Produkt des Patienten durch die 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 des Patienten von den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde.
- FAS-Population (Infused Set): Umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.
- Safety-Population (Safety Set): Umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und ist mit dem FAS identisch.

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 115	Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 167
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>		
<b>Alter (Jahre)</b>		
n	115	167
Mittelwert (SD)	53,8 (13,07)	55,8 (12,84)
Median (Min; Max)	56,0 (22,0; 76,0)	58,0 (22,0; 76,0)
<b>Alterskategorien – n (%)</b>		
<40 Jahre	17 (14,8)	21 (12,6)
≥40 bis <65 Jahre	72 (62,6)	99 (59,3)
≥65 Jahre	26 (22,6)	47 (28,1)
<b>Geschlecht – n (%)</b>		
Männlich	71 (61,7)	105 (62,9)
Weiblich	44 (38,3)	62 (37,1)
<b>Rasse – n (%)</b>		
Weiß	98 (85,2)	137 (82,0)
Asiatisch	10 (8,7)	18 (10,8)
Schwarz	4 (3,5)	8 (4,8)
Sonstige	3 (2,6)	4 (2,4)
<b>Ethnie – n (%)</b>		
Hispano oder Latino	1 (0,9)	2 (1,2)
Sonstige	114 (99,1)	165 (98,8)
<b>ECOG-Status – n (%)</b>		
0	65 (56,5)	79 (47,3)
1	50 (43,5)	88 (52,7)
<b>Primäre Krebserkrankung – n (%)</b>		
Non-Hodgkin-Lymphom	115 (100)	167 (100)
<b>Knochenmarksbeteiligung bei Diagnose – n (%)</b>		
Nein	90 (78,3)	130 (77,8)
Ja	20 (17,4)	28 (16,8)
Unbekannt	5 (4,3)	9 (5,4)
<b>Knochenmarksbeteiligung bei Studienbeginn – n (%)</b>		
Nein	107 (93,0)	153 (91,6)
Ja	8 (7,0)	14 (8,4)
<b>Vorwiegende Histologie/Zytologie – n (%)</b>		



Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 115	Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 167
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>		
DLBCL	92 (80,0)	129 (77,2)
Transformiertes follikuläres Lymphom	21 (18,3)	34 (20,4)
Sonstige transformierte Lymphome	1 (0,9)	3 (1,8)
Andere	1 (0,9)	1 (0,6)
<b>Krankheitsstadium bei Diagnose – n (%)</b>		
I	9 (7,8)	10 (6,0)
II	24 (20,9)	32 (19,2)
III	19 (16,5)	38 (22,8)
IV	58 (50,4)	80 (47,9)
Unbekannt	3 (2,6)	3 (1,8)
Fehlt	2 (1,7)	4 (2,4)
<b>Krankheitsstadium bei Studienbeginn – n (%)</b>		
I	9 (7,8)	10 (6,0)
II	18 (15,7)	26 (15,6)
III	23 (20,0)	37 (22,2)
IV	65 (56,5)	94 (56,3)
<b>IPI bei Diagnose – n (%)</b>		
<2 Risikofaktoren	27 (23,5)	35 (21,0)
≥2 Risikofaktoren	67 (58,3)	104 (62,3)
Unbekannt	21 (18,3)	28 (16,8)
<b>IPI bei Studienbeginn – n (%)</b>		
<2 Risikofaktoren	31 (27,0)	34 (20,4)
≥2 Risikofaktoren	84 (73,0)	133 (79,6)
<b>autoSZT vor Tisagenlecleucel-Infusion – n (%)</b>		
Ja	56 (48,7)	74 (44,3)
Nein	59 (51,3)	93 (55,7)
<b>Molekularer Subtyp – n (%)</b>		
Keimzentrums-B-Zell-Typ (GC)	63 (54,8)	94 (56,3)
Aktivierter B-Zelltyp (ABC)	49 (42,6)	66 (39,5)
Unbekannt/Fehlt	3 (2,6)	5 (3,0)
Nicht bestimmbar	0	2 (1,2)
<b>Double-/Triple-Hits MYC/BCL2/BCL6 – n (%)</b>		
CMYC+BCL2+BCL6	5 (4,3)	8 (4,8)
CMYC+BCL2	10 (8,7)	16 (9,6)

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 115	Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 167
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>		
CMYC+BCL6	5 (4,3)	5 (3,0)
Negativ	52 (45,2)	71 (42,5)
Nicht bestimmt	39 (33,9)	57 (34,1)
Unbekannt/Fehlt	4 (3,5)	10 (6,0)
<b>Krankheitsstatus – n (%)</b>		
Refraktär auf alle Linien (inkl. SZT)	6 (5,2)	8 (4,8)
Refraktär auf alle Linien (ohne SZT)	16 (13,9)	22 (13,2)
Refraktär auf letzte Linie, aber nicht auf alle Linien (inkl. SZT)	19 (16,5)	27 (16,2)
Refraktär auf letzte Linie, aber nicht auf alle Linien (ohne SZT)	22 (19,1)	41 (24,6)
Rezidiert auf letzte Linie (inkl. SZT)	31 (27,0)	39 (23,4)
Rezidiert auf letzte Linie (ohne SZT)	21 (18,3)	30 (18,0)
<b>Zeit seit dem letzten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate)</b>		
n	115	115
MW (SD)	5,9 (2,93)	5,9 (2,93)
Median (Min; Max)	5,4 (1,6; 21,5)	5,4 (1,6; 21,5)
<b>Anzahl vorheriger Therapielinien – n (%)</b>		
1	5 (4,3)	6 (3,6)
2	51 (44,3)	73 (43,7)
3	36 (31,3)	52 (31,1)
4	14 (12,2)	20 (12,0)
5	8 (7,0)	11 (6,6)
6	1 (0,9)	2 (1,2)
7	0	2 (1,2)
8	0	1 (0,6)
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; ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SD: Standard Deviation [ <i>Standardabweichung</i> ]; SZT: Stammzelltransplantation.		
Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019 Tabelle 14.1-4.1, Tabelle 14.1-5.1		

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit weiteren Therapieoptionen – ZUMA-1

<b>ZUMA-1</b>	
<b>N = 101</b>	
<b>Alter (Jahre)</b>	
MW (SD)	56,3 (12,0)
Median (Min; Max)	58,0 (23; 76)
<b>Alter (Jahre) – n (%)</b>	
< 65	77 (76)
≥ 65	24 (24)
<b>Geschlecht – n (%)</b>	
männlich	68 (67)
weiblich	33 (33)
<b>Rasse – n (%)</b>	
Asiatisch	4 (4)
Schwarz oder afroamerikanisch	4 (4)
Weiß	90 (89)
Andere	3 (3)
<b>ECOG-Status – n (%)</b>	
0	42 (42)
1	59 (58)
<b>Lymphomentität – n (%) (zentrale Beurteilung)</b>	
DLBCL	69 (68)
PMBCL	4 (4)
TFL	9 (9)
Andere	2 (2)
<b>Erkrankungssubtyp – n (%)</b>	
DLBCL, nicht weiter spezifiziert	75 (74)
DLBCL, assoziiert mit chronischer Entzündung	1 (1)
Primär mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	8 (8)
Zu DLBCL transformiertes follikuläres Lymphom	16 (16)
Andere	1 (1)
<b>Erkrankungsstadium – n (%)</b>	
I	4 (4)
II	11 (11)

III	28 (28)
IV	58 (57)
<b>IPI – n (%)</b>	
0	4 (4)
1	23 (23)
2	26 (26)
3	30 (30)
4	18 (18)
<b>Therapierfraktärität – n (%)</b>	
Gegenüber der Erstlinien-Therapie	2 (2)
Gegenüber $\geq 2$ Therapielinien	78 (77)
Rezidiv innerhalb von 12 Monaten nach ASCT	21 (21)
<b>Anzahl der vorangegangenen Chemotherpieregime – n (%)</b>	
1	2 (2)
2	29 (29)
3	30 (30)
4	28 (28)
5	6 (6)
> 5	6 (6)
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: (Rezidiertes/refraktäres) diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Co-Operative Oncology Group; IPI: Internationaler prognostischer Index; MW: Mittelwert; PMBCL Primary mediastinal B-cell lymphoma; TFL: Transformed follicular lymphoma	

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien mit weiteren Therapieoptionen – SCHOLAR-1 (n = 390)

<b>Studie</b>	<b>SCHOLAR-1 N = 390</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	
< 65	83,6
<b>Geschlecht – %</b>	
Weiblich	35,2
Männlich	64,6
<b>Krankheitsstatus – %</b>	
Primär refraktär	30,5
Nicht primär refraktär	69,5
<b>Diagnose - %</b>	
DLBCL	86,9
<b>Vorherige Therapielinien</b>	
< 3	75,4
<b>Rückfall</b>	
≤ 12 Monate post ASCT	33,8
ASCT: Autologous Stem Cell Transplantation; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma [Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom]	
Quelle: (18)	

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel – Riedell et al.

<b>Studie</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>
<b>Riedell et al.</b>	<b>N = 94*</b>
<b>Alter (Jahre)</b>	
≥ 65	62 %
<b>Medianes Alter bei Apherese (Jahre)</b>	67 (29-88)
<b>Geschlecht</b>	
Männlich	53 %
<b>Diagnose</b>	
DLBCL (einschließlich HGBL)	95 %
Andere	5 %
<b>Krankheitsstadium</b>	
III/IV	79 %
<b>Krankheitsstatus bei Überweisung</b>	
Primär refraktär	18 %
Rezidiert/Refraktär	82 %
<b>ECOG</b>	
0 – 1	95 %
LDH > institutionellem ULN	57 %
<b>IPI-Status</b>	
3 – 5	58 %
<b>Vorherige Therapien (Median) – n (Spanne)</b>	4 (2-9)
≥ 3 vorherige Therapien – n (%)	86 %
<b>Vorherige Transplantation</b>	
autolog	26 %
allogen	0 %
<b>Charlson Komorbiditätsindex</b>	
0-2	70 %
3-4	16 %
5-6	11 %
7+	3 %
<b>Bridging-Therapie</b>	75 %
<b>Mediane Vein to Vein Time (Tage)</b>	44
<b>Außerhalb der Spezifikation</b>	24 %
*94 Patienten eingeschlossen, 86 Patienten infundiert. 8 Patienten sind auf Grund von Lymphom-Progression vor der Tisagenlecleucel-Infusion verstorben.	

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma [Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom]; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HGBL: High Grade B-cell Lymphoma; IPI: Internationaler Prognostischer Index; LDH: Laktatdehydrogenase; PMBCL: primären mediastinalen B-Zell-Lymphom; TFL: DLBCL-transformierten follikulärem Lymphom; ULN: Upper limit of normal [Oberer Wert des Normalbereichs]

Quelle: Riedell (10)

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel – Jaglowski et al.

<b>Studie</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>
<b>Jaglowski et. al</b>	<b>N = 70</b>
<b>Alter (Jahre) – n (%)</b>	
Median (Min; Max)	65,1 (18,5–88,9)
<b>Geschlecht – n (%)</b>	
Weiblich	27 (38,6)
Männlich	43 (61,4)
<b>Rasse – n (%)</b>	
Weiß	60 (85,7)
Afroamerikanisch	2 (2,9)
Asiatisch	3 (4,3)
Mehr als eine Rasse	0
Unbekannt	5 (7,1)
<b>ECOG-Status – n (%)</b>	
0	24 (34,3)
1	33 (47,1)
2	3 (4,3)
Unbekannt	10 (14,3)
<b>Lymphomtyp– n (%)</b>	
Hochgradiges B-Zell-Lymphom mit MYC und BCL2 und/oder BCL6 Mutationsstatus	22 (31,4)
DLBCL	21 (30)
DLBCL – Keimzentrums-B-Zell-Typ (GC)	13 (18,6)
DLBCL – Aktivierter B-Zelltyp (ABC)	10 (14,3)
T-Zell/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom	2 (2,9)
Follikulär, gemischt, diffus kleinzellig und großzellig	1 (1,4)
Follikulär, unbekannter Grad	1 (1,4)
<b>Histologische Transformation</b>	
Keine	51 (72,9)
Transformation aus einer anderen Lymphom-Histologie	15 (21,4)
Transformation aus CLL	4 (5,7)
<b>Krankheitsstadium bei Diagnose – n (%)</b>	
I	4 (5,7)
II	6 (8,6)
III	14 (20,0)
IV	23 (32,9)



Studie	Tisagenlecleucel
<b>Jagłowski et. al</b>	<b>N = 70</b>
<b>Vorherige Transplantation – n (%)</b>	
autolog	16 (22,9)
allogen	4 (5,7)
<b>Anzahl vorheriger Therapielinien – n (%)</b>	
Median (Spanne)	3 (0-9)
0	1 (1,4)
1	4 (5,7)
2	12 (17,1)
≥ 3	47 (67,1)
Nicht berichtet	6 (8,6)
<b>Krankheitsstatus vor CT</b>	
Primäre Induktionsfehler – Resistent	22 (31,4)
Zweite oder spätere Komplettremission	4 (5,7)
Erster Rückfall	18 (25,7)
Zweiter Rückfall	22 (31,4)
≥ dritter Rückfall	2 (2,9)
unbekannt	2 (2,9)
<p>ABC: Activated B-Cell [<i>aktivierter B-Zell-Subtyp</i>]; CLL: Chronische Lymphatische Leukämie; CT: Cellular Therapy; DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; GC: Germinal Center [<i>Keimzentrum</i>]; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal;</p> <p>Quelle: Jagłowski 2019 (9)</p>	

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

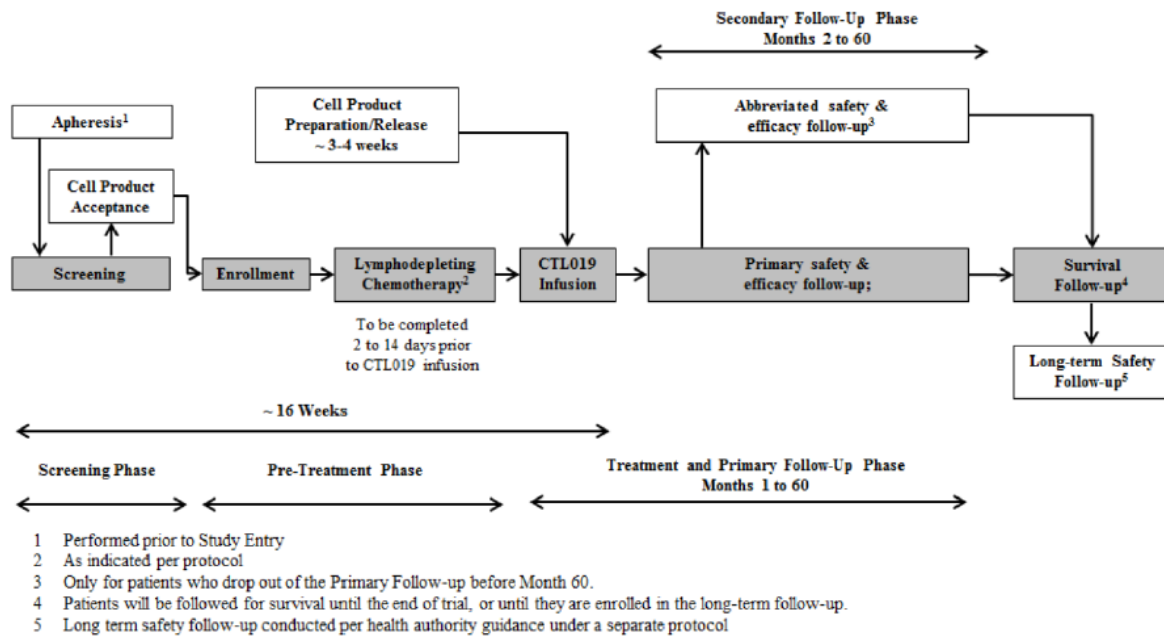
*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

## **Studiendesign und Durchführung**

### *Studien zu Tisagenlecleucel*

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktären (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Das einarmige Design wurde aus folgendem Grund gewählt: Für Patienten im relevanten Anwendungsgebiet beschränkte sich die bisher verfügbaren Behandlungsoptionen auf Chemotherapie ohne kurative Intension (schicksalhafter Verlauf). Es standen bis dato in der Drittlinietherapie keine etablierten Standardtherapien mit guten Ansprechraten zur Verfügung. Die Prognose für diese Patienten ist sehr schlecht (42, 64). Patienten eines Kontrollarms würde eine Behandlungsoption vorenthalten werden.

Die Studie wurde in 27 Zentren in zehn Ländern in den USA, Kanada, Europa (einschließlich Deutschland), Australien und Japan durchgeführt. Der erste Patient wurde im Juli 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist noch aktiv, aktuell läuft die Nachbeobachtungsphase. Rekrutierung, Screening und Intervention sind abgeschlossen. Für die Studie wurden bereits Datenschnitte analysiert. Per Protokoll spezifiziert war der erste (20. Dezember 2016) sowie zweite Datenschnitt (08. März 2017) und weitere vier Datenschnitte wurden aufgrund der Anforderung verschiedener Zulassungsbehörden analysiert (06. September 2017; 08. Dezember 2017, 21. Mai 2008 bzw. 11. Dezember 2018). Der hier dargestellte Datenschnitt vom 01. Juli 2019 entspricht dem vom G-BA geforderten 30-Monate Update der Studie **JULIET**. Noch geplant ist ein Datenschnitt in Februar 2020. Der Bericht mit den Analysen steht im November 2020 zur Verfügung und dient zur Erfüllung der Auflage im EPAR (65). Der finale Datenschnitt wird auf August/September 2023 geschätzt. Klinische Studienberichte liegen für die a priori definierten Datenschnitte, sowie für die Datenschnitte, die die Auflage der EMA erfüllen, vor. Zusätzlich wurden Berichte für den vom G-BA geforderten Datenschnitt und Zusatzanalysen zur Erfüllung der Auflage vom G-BA erstellt (7, 8).

Abbildung 3: Studiendesign der Studie **JULIET**

Vor dem Hintergrund des aktuellen Datenschnitts vom 01. Juli 2019 lag die mediane Beobachtungsdauer (Datum Einschluss – Datum letzte Visite) für die ITT-Population (Enrolled Set, N = 167) bei knapp 33 Monaten (32,6 Monate [Q1: 2,6; Q3: 36,5]); die mediane Gesamtdauer der Nachbeobachtungszeit (Datum Einschluss – Datum letzte Visite, Therapieabbruch bzw. Studienabschluss) bei 7,7 Monaten [Q1: 3,2; Q3: 30,1]. 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 20,4% aller eingeschlossenen Patienten bzw. 18,3% aller Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, lag ein transformiertes folliculäres Lymphom vor. 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 der Beurteilung der Eignung sollten die für die Studie geeignete Patienten aufgenommen werden und, wie im Protokoll angegeben, 14 bis 5 Tage vor der Tisagenlecleucel-Infusion mit lymphozytendepletierender Chemotherapie beginnen, gefolgt von einer Einzeldosis von Tisagenlecleucel-transduzierten Zellen. Die Gabe einer zusätzlichen Chemotherapie vor der empfohlenen lymphozytendepletierenden Chemotherapie, um die Patienten in der Wartephase auf die Infusion von Tisagenlecleucel zu stabilisieren ("Bridging Chemotherapie"), lag im Ermessen des behandelnden Arztes und war abhängig vom Status des Patienten.

Tabelle 4-45: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 115	Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 167
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>		
<b>Bridging-Chemotherapie n (%)</b>	103 (89,6)	146 (87,4)
<b>LD-Chemotherapie n (%)</b>	107 (93,0)	109 (65,3)
<b>Bridging-Chemotherapie und/oder LD-Chemotherapie n (%)</b>	115 (100)	158 (94,6)
<b>Art LD-Chemotherapie n (%)</b>		
Fludarabin-basiert	85 (73,9)	86 (51,5)
Nicht-Fludarabin-basiert	22 (19,1)	23 (13,8)
Keine LD-Chemotherapie	8 (7,0)	58 (34,7)
<b>Antineoplastische Wirkstoffe zur LD- Chemotherapie n(%)</b>		
Cyclophosphamid	85 (73,9)	86 (51,5)
Fludarabin	59 (51,3)	59 (35,3)
Fludarabin Phosphat	26 (22,6)	27 (16,2)
Bendamustin	22 (19,1)	22 (13,2)
Bendamustin Hydrochlorid	0	1 (0,6)
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; LD: Lymphozytendepletion; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; SD: Standard deviation [ <i>Standardabweichung</i> ]		
Quellen: CCTL019C2201, Studienbericht 2019 Tabelle 14.3-3.1; Zusatzanalysen Tabelle 8, Tabelle 11, Tabelle 19, Tabelle 77, Tabelle 188, Tabelle 189		

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden dem Patienten mononukleäre Zellen inkl. T-Zellen mittels Apherese entnommen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig und unbeeinflusst vom Herstellungszeitpunkt. Mitunter kam es zwischen Studieneinschluss und Infusion zu Wartezeiten bis zur Herstellung. Im Median lag die Wartezeit für die Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, zwischen Studieneinschluss und Infusion bei 1,8 Monate. Während der Warte- bzw. Herstellungsdauer konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie).

Eine Bridging-Chemotherapie erhielten 146 der 167 (87,4 %) eingeschlossenen Patienten bzw. 103 der 115 (89,6 %) infundierten Patienten.

Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 109 der 167 eingeschlossenen Patienten bzw. 107 der 115 infundierten Patienten, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (7). Diese lymphodepletierende Chemotherapie war in 51,5 % bzw. 73,9 % der Fälle Fludarabin-basiert. Von den Tisagenlecleucel-infundierten Patienten erhielten 8 der 115 Patienten (7,0 %) vor Infusion keine lymphodepletierende Chemotherapie.

Insgesamt erhielten 158 der 167 eingeschlossenen Patienten eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Dagegen erhielten alle von den mit Tisagenlecleucel infundierten Patienten eine Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Von den 52 Patienten, die zwar in die Studie eingeschlossen, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel infundiert wurden, erhielten 43 Studienteilnehmer entweder eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides.

Andere Begleittherapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 114 der 115 Patienten (99,1 %) in Form von Begleitmedikationen, darunter Paracetamol (65,2 %), Kombinationen von Penicillinen inklusive Beta-Lactamase-Inhibitoren (48,7 %) oder natürliche Opium-Alkaloide (35,7 %). Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten dagegen 52 der 115 Patienten (45,2 %). Von Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom erhielten 19 von 115 Patienten (28,8 %) wenigstens eine Art anti-Zytokintherapie. Eine alloSZT erhielten 7 von 115 Patienten (6,1 %).

Die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel wurde anhand des primären Endpunkts der Gesamtansprechrate durch IRC-Bewertung auf Grundlage der Lugano-Klassifikation (einschließlich CR und PR) bis zur Progression oder Rezidiv innerhalb von 5 Jahren bewertet. Eine Bewertung durch CT/MRI/PET-CT erfolgte zu Monat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 nach Tisagenlecleucel-Infusion. Eine PET-CT Untersuchung war vorgeschrieben bei Studienbeginn und Monat 3 nach Tisagenlecleucel-Infusion. Eine Knochenmarkspunktion/ Biopsie war vorgeschrieben bei Monat 3 nach Tisagenlecleucel-Infusion und beim Eintreten einer radiologischen Komplettremission bei Patienten, die bei Studienbeginn eine Knochenmarkserkrankung aufwiesen.

Die Verträglichkeit wird während der gesamten Studie überwacht. Gemäß den Richtlinien der Gesundheitsbehörden (FDA, EMA) für Gentherapeutika oder Arzneimittel für neuartige Therapien, die integrierende Vektoren (z.B. lentivirale Vektoren) beinhalten, werden alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten unabhängig von deren Ansprechen auf Tisagenlecleucel bis zu einer Dauer von insgesamt 15 Jahre nachbeobachtet. In dieser Studie werden Patienten für fünf Jahre nachbeobachtet werden, im Anschluss gehen sie in eine separate langfristige Sicherheitsstudie über (CCTL019A2205B).

Insgesamt gab es 68 (59,1 %) Protokollverletzungen im FAS und 84 (50,3 %) in der ITT-Population. Davon waren lediglich eine (FAS) bzw. drei (ITT) schwere Protokollverletzungen und 68 bzw. 84 minderschwere Protokollverletzungen. Unter den minderschweren Protokollverletzungen wurden am häufigsten „Good Clinical Practice“ nicht befolgt oder eine Einverständniserklärung fehlte (7, 8)

Tabelle 4-46: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 115	Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 167
<b>JULIET*</b> <b>Datenschnitt</b> <b>01. Juli 2019</b>		
<b>Mediane Dauer...</b>		
... zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Therapieabbruch	3,8 Monate	3,7 Monate
... zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Therapieabbruch	1,8 Monate	1,8 Monate
... der Nachbeobachtung ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss	32,6 Monate <sup>a</sup>	32,6 Monate <sup>b</sup>
... der Behandlung und der primären Nachbeobachtung	3,2 Monate	n. b.
... der sekundären Nachbeobachtung	k. A.	k. A.
... der Überlebensnachbeobachtung	0,7 Monate	n. b.
<b>Endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer des/der...</b>		
... Gesamtüberleben	9,4 Monate	5,9 Monate
... Remissionsdauer	12,7 Monate	n. b.
... Progressionsfreies Überleben	2,6 Monate	3,5 Monate
... Ereignisfreies Überleben	2,8 Monate	3,4 Monate
... Nachbeobachtung unerwünschter Ereignisse	k. A.	k. A.
ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; n. b.: nicht bestimmbar a: Dauer zwischen Infusion und Datenschnitt b: Dauer zwischen Studieneinschluss und letzter Patientenvisite Quellen: CCTL019C2201, Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-7.1, Tabelle 14.3-1.2; Zusatzanalysen Tabelle 7, Tabelle 9, Tabelle 10		

### Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel

Die Auswertung von Jaglowski et al. 2019 basiert auf Daten des CIBMTR (Center for International Blood & Marrow Transplant Research). Die Dokumentation von Zelltherapien wurden in dem Register aufgenommen, um Langzeitdaten für mit CAR-T behandelte Patienten zu generieren und zu dokumentieren und ist eine Auflage durch die Behörden. Zum Zeitpunkt der aktuellen Berichterstattung waren 1.603 mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten erfasst.

Riedell et al. 2020 berichten die Ergebnisse einer retrospektiven Auswertung in 8 US-amerikanischen universitären Zentren. An den Zentren stand sowohl Tisagenlecleucel wie auch Axicabtagen-Ciloleucel zur Verfügung. Erfasst wurden Patienten, die eine Leukapherese als Vorbereitung auf eine CAR-T – Behandlung erhielten. Insgesamt wurden 86 Patienten erfasst, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (94 Patienten eingeschlossen, 8 Patienten vor

Infusion verstorben) und 158 Patienten die mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden (170 Patienten eingeschlossen, 12 Patienten vor Infusion verstorben).

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Da die Studie **SCHOLAR-1** (n = 390) auch in Europa durchgeführt wurden, wird auch hier von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Beobachtungsstudien Riedell et al. und Jaglowski et al. und Pasquini et al. (9, 10, 28) wurden jeweils multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext liefern die verfügbaren Quellen keine vollständig hinreichenden Informationen, es fehlen vor allem hinreichende Angaben zu Rasse, Ethnizität und weiteren Patientencharakteristika. Angesichts der klar strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Diese Annahme wird im Zuge der Endpunktdarstellung für jeden Endpunkt nochmals überprüft.

**4.3.2.3.2.2 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 4-47: 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.*

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamt- überleben (OS)	Ansprech- rate (ORR)	Remissions- dauer (DOR)	Progressions- freies Überleben (PFS)	Ereignisfreies Überleben (EFS)
JULIET	ja	ja	ja	ja	ja
Riedell 2020	ja	ja	nein	nein	nein
Jaglowski 2019	ja	ja	ja	ja	nein
SCHOLAR-1 (n = 390)	ja	nein	nein	nein	nein
ZUMA-1	ja	ja	nein	ja	nein
DOR: Duration of Response [ <i>Remissionsdauer</i> ]; EFS: event free survival [ <i>Ereignisfreies Überleben</i> ]; ORR: Overall response rate [ <i>Gesamtansprechrte</i> ]; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]; PFS: Progression free survival [ <i>Progressionsfreies Überleben</i> ]					

Tabelle 4-49: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	FACT- Lym	Short Form 36 (SF-36)	Unerwünschte Ereignisse (UE)	schwer- wiegende UE	UE besonderes Interesse
JULIET	ja	ja	ja	ja	ja
Riedell 2020	nein	nein	nein	nein	ja
Jaglowski 2019	nein	nein	nein	nein	ja
SCHOLAR-1 (n = 390)	nein	nein	nein	nein	nein
ZUMA-1	nein	nein	ja	ja	ja
UE: Unerwünschtes Ereignis					

**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 4-50: Operationalisierung von **Gesamtüberleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>JULIET</b>	<p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>In der ITT-Population war das OS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, bei denen keine Nachbeobachtung möglich war (Lost to Follow-Up), wurden ebenfalls zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Das OS wurde bis zum Ende der Studie alle 3 Monate ab Infusion sowohl in der primären und sekundären Nachbeobachtung als auch in der Überlebens-Nachbeobachtung erfasst.. Sollte der Studienteilnehmer eine Visite mit Erhebung des Überlebensstatus versäumen, so konnte der Überlebensstatus telefonisch erfragt werden. Bei Einschluss in die Langzeitnachbeobachtungsstudie finden 1–2 Mal jährlich Studienvisiten statt, bei denen der Überlebensstatus erfasst wird.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS, die ITT-Population, sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben, berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 42 sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS, ITT sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben.</p> <p>Die Verteilungsfunktion vom Gesamtüberleben wurde mittels Kaplan-Meier-(KM)-Methode geschätzt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p>
Riedell 2020	Das OS war definiert als die Zeit von CAR-T-Zell-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.
Jaglowski 2019	Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.
SCHOLAR-1 (n = 390)	<p>Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit vom Versagen der Salvage-Chemotherapie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben zu Monat 12 und Monat 24, sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten.</p> <p>Für den Vergleich wurden Patienten aus der JULIET entsprechend der Selektionskriterien der SCHOLAR-1 herangezogen. Auch wurde für möglich Cofounder einschließlich Geschlecht, Alter, primär refraktäre Erkrankung, Rezidiv weniger als 12 Monate nach Stammzelltransplantation und Anzahl der Vortherapien adjustiert.</p>

	Genauere Angaben zur Methodik des MAIC-Vergleichs (Matching-adjusted indirect comparison) zwischen JULIET und SCHOLAR-1 (n = 390) finden sich im ITC-Studienbericht (12, 14)
Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)	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.
FAS: Full Analysis Set; ITC: Indirect Treatment Comparisons [ <i>Indirekter Behandlungsvergleich</i> ]; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier Schätzer; MAIC: Matching-adjusted indirect comparison; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]	

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

Es handelt 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. Zu beiden Beobachtungsstudien sind keine, mit einer Vollpublikation vergleichbaren Daten zur Operationalisierung verfügbar. Aufgrund des klaren Endpunktes wird davon ausgegangen, dass auch hier kein relevantes Verzerrungspotential besteht.

*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 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 115	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>		
Ereignisse – n (%)	68 (59,1)	99 (59,3)
Zensierungen – n (%)	47 (40,9) <sup>a</sup>	68 (40,7) <sup>b</sup>
<b>Beobachtungsdauer – Monate</b>		
Maximum	42,2	43,3
Median*	9,4	5,9
<b>Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]</b>		
Median	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]
<b>Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>c</sup></b>		
Monat 3	82,6 [74,3; 88,4]	79,0 [71,6; 84,6]
Monat 6	61,2 [51,6; 69,5]	56,8 [48,4; 64,4]
Monat 9	54,8 [45,1; 63,4]	46,2 [37,9; 54,0]
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]
Monat 15	45,3 [35,8; 54,2]	37,1 [29,2; 45,1]
Monat 18	44,2 [34,8; 53,3]	36,3 [28,4; 44,2]
Monat 21	42,1 [32,7; 51,2]	34,6 [26,8; 42,6]
Monat 24	40,0 [30,7; 49,1]	33,0 [25,2; 40,9]
Monat 27	40,0 [30,7; 49,1]	32,1 [24,4; 40,0]
Monat 30	37,6 [28,3; 46,8]	32,1 [24,4; 40,0]
Monat 33	37,6 [28,3; 46,8]	31,1 [23,4; 39,0]
Monat 36	37,6 [28,3; 46,8]	29,5 [21,8; 37,7]
Monat 39	37,6 [28,3; 46,8]	29,5 [21,8; 37,7]
Monat 42	37,6 [28,3; 46,8]	29,5 [21,8; 37,7]
FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 37; keine Nachbeobachtung möglich n = 10. b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 37; keine Nachbeobachtung möglich n = 31 c: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt. * Mediane Nachbeobachtungszeit von Studieneinschluss bis zum frühesten Abbruch der primären oder sekundären Nachbeobachtungsphase oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts. Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-5.1, Tabelle 14.2-7.5, Tabelle 14.2-9.5, CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 39		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **JULIET** (01. Juli 2019) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (Full Analysis Set [FAS]; N = 115), insgesamt 68 Todesfälle auf (59,1 %; siehe Tabelle 4-51).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 48,2 % [38,6; 57,1]. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 40,0 % [30,7; 49,1] und nach 33 Monaten 37,6 % [28,3; 46,8]. Ab Monat 30 zeigt sich bei der Überlebensrate ein stabiles Plateau mit 37,6 %. Die Dauer des medianen Gesamtüberleben betrug 11,1 Monate.

Die Auswertung aller in die Studie **JULIET** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set [ITT] N = 167) ergab zum Datenschnitt (01. Juli 2019) insgesamt 99 Todesfälle (59,3 %; siehe Tabelle 4-51).

Die prozentuale Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 33 Monaten betragen 41,0 % [32,9; 48,9], 33,0 % [25,2; 40,9] bzw. 31,1 % [23,4; 39,0]. Die Dauer des medianen Gesamtüberleben betrug 8,2 Monate.

Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der ITT-Population zeichnet sich eine Plateaubildung bereits ab Monat 24 ab (siehe Abbildung 4 und Abbildung 5). Insgesamt stützt die Auswertung der ITT Population die Daten des FAS.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten des FAS und ITT sind nachfolgend dargestellt.

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 01Jul2019

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

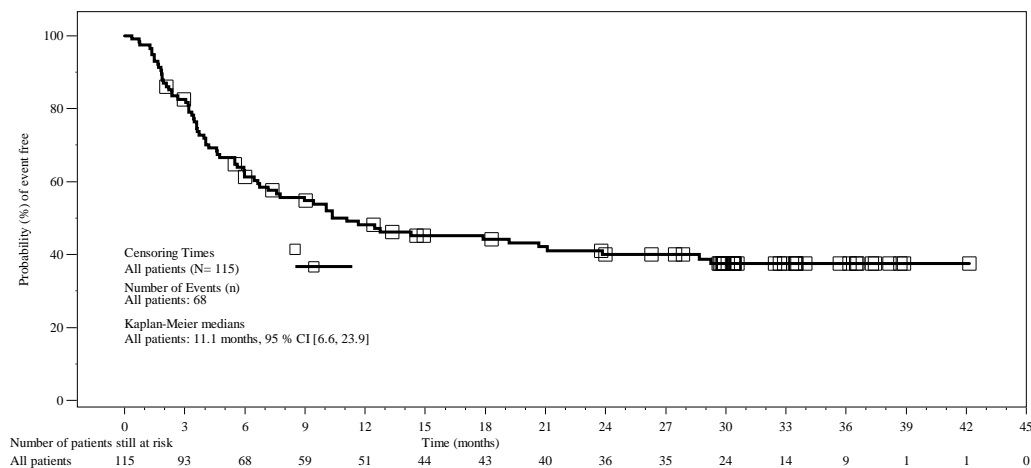


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Full Analysis Set** (infused).

CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 01Jul2019

Figure 14.2-7.4 (Page 1 of 1)  
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment in Study C2201  
Enrolled set

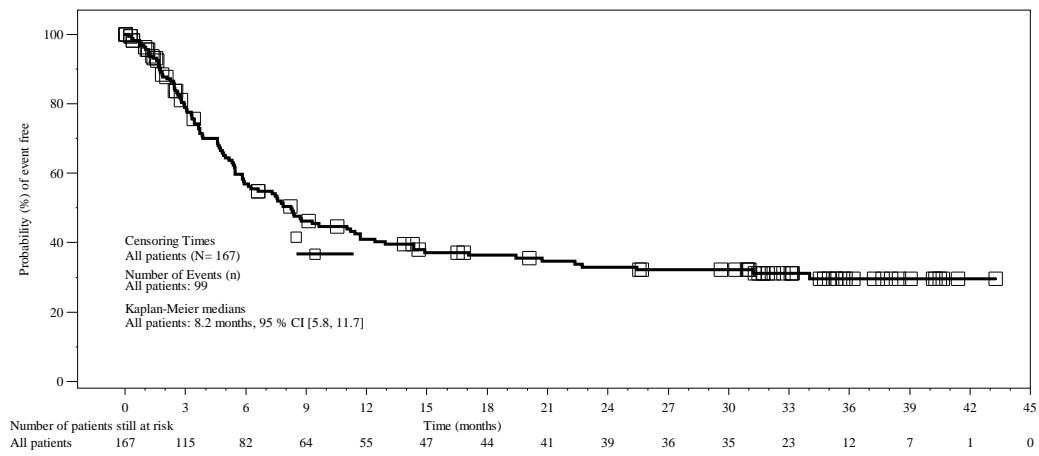


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Enrolled Set** (ITT).

CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Patienten mit CR FAS (infused) N' = 44	Patienten mit CR ITT (enrolled) N' = 44
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>		
Ereignisse – n (%) <sup>a</sup>	10 (22,7) <sup>a</sup>	10 (22,7) <sup>a</sup>
Zensierungen – n (%)	34 (77,3) <sup>b</sup>	34 (77,3) <sup>c</sup>
<b>Beobachtungsdauer – Monate</b>		
Maximum	42,2	43,3
Median *	29,9	31,4
<b>Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]</b>		
Median	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
<b>Gesamtüberleben zu... – KM-Schätzer [95 %-KI]<sup>d</sup></b>		
Monat 3	100 [100; 100]	100 [100; 100]
Monat 6	97,7 [84,9; 99,7]	100 [100; 100]
Monat 9	95,4 [82,8; 98,8]	97,7 [84,9; 99,7]
Monat 12	90,6 [76,9; 96,4]	93,0 [79,7; 97,7]
Monat 15	85,7 [70,9; 93,3]	88,1 [73,8; 94,9]
Monat 18	83,2 [67,9; 91,6]	85,6 [70,7; 93,3]
Monat 21	78,0 [61,9; 87,9]	80,5 [64,7; 89,8]
Monat 24	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
Monat 27	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
Monat 30	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
Monat 33	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
Monat 36	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
Monat 39	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
Monat 42	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit Komplettremission, n. b.: nicht bestimmbar		
a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR.		
b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 29; keine Nachbeobachtung möglich n = 5		
c: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 29; keine Nachbeobachtung möglich n = 5		
d: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.		
* Mediane Nachbeobachtungszeit von Studieneinschluss bis zum frühesten Abbruch der primären oder sekundären Nachbeobachtungsphase oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts.		
Quellen: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 35, Tabelle 37, Tabelle 180; Tabelle 181		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **JULIET** (01. Juli 2019) trat unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten und eine komplette Remission erreicht haben (FAS mit CR, N = 44), 10 Todesfälle auf (22,7 %; siehe Tabelle 4-52).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 90,6 % [76,9; 96,4]. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate für das 75,4 % [59,0; 86,0] bzw. 75,3 [58,9; 85,9] für die ITT-Population und bildete ab diesem Zeitpunkt ein stabiles Plateau.

Die Dauer des medianen Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **JULIET** nicht erreicht.

Die Anzahl an Patienten mit erreichter Komplettremission im FAS und in der ITT sind aufgrund der Operationalisierung identisch (N' = 44; siehe Tabelle 4-52). Die Auswertung der ITT Population stützt die Daten des FAS und es zeichnete sich analog des FAS ein Plateau ab Monat 24 ab.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Patienten des FAS und der ITT mit CR sind nachfolgend dargestellt.

CCTL019C2201-German-Dossier--Analysis-cut-off-date:01July2019

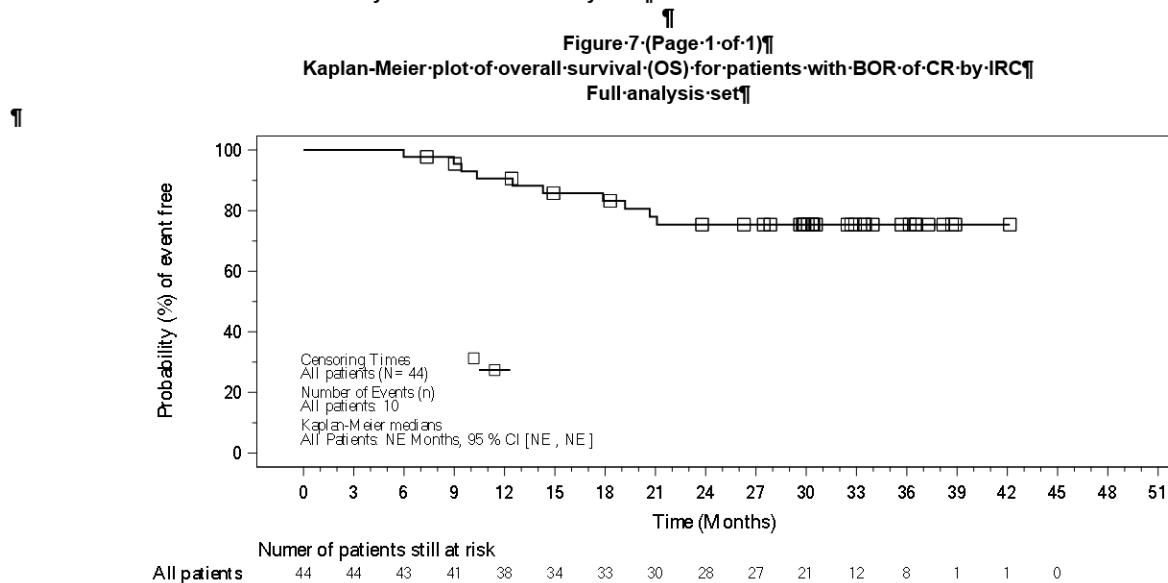


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung): Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Full Analysis Set** (infused), **Patienten mit Komplettremission**

BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: complete Remission [*komplette Remission*]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]



CCTL019C2201-German-Dossier--Analysis-cut-off-date:01July2019

Figure 9 (Page 1 of 1)  
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment for patients who had BOR of CR by IRC  
Enrolled set

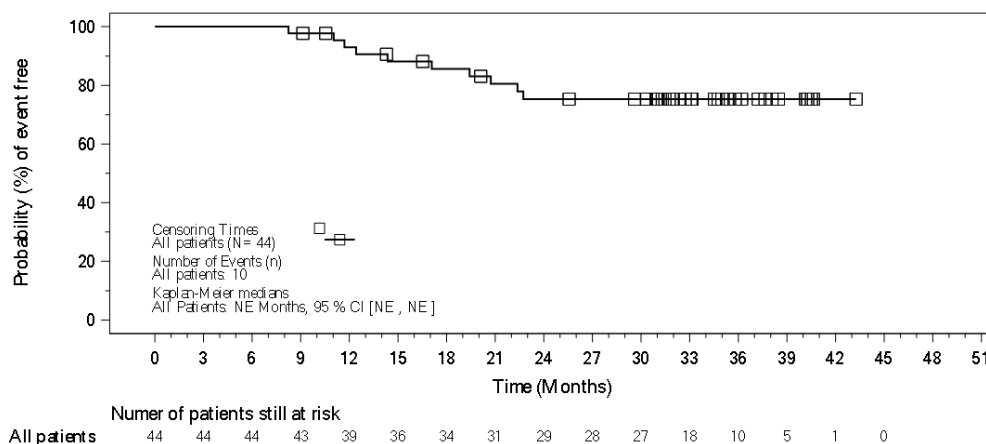


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Enrolled Set (ITT), Patienten mit Komplettremission**

BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplette Remission*]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

**Ergebnisse aus Beobachtungsstudien**

Die Routinedaten von Jaglowski et al. zeigen nach 3 Monaten eine Überlebensrate von 79,6 % sowie von 67 % nach 6 Monaten und bestätigen damit die Ergebnisse aus **JULIET**: Gesamtüberleben nach 3 Monaten 82,6 % (FAS) bzw. 79,0 % (ITT) sowie nach 6 Monaten 61,2 % (FAS) und 56,8 % (ITT) (9). Auch in der retrospektiven Auswertung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzten etwa 80 % bzw. etwa 70 %.

Gesamtüberlebensrate (OS) [%]	Jaglowski et al.	Riedell et al*.	JULIET (FAS)	JULIET (ITT)
3 Monate	79,6	≈80	82,6	79,0
6 Monate	67,0	≈70	61,2	56,8

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; FAS: Full Analysis Set [*Gesamtauswertungspopulation*]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [*Gesamtüberleben*]  
\*Gesamtüberlebensrate aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen.

## Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Full-Analysis Set (FAS) betragen die 12, bzw. 24-Monats-Überlebensraten unter Tisagenlecleucel 44,7 bzw. 40,0 %, die entsprechenden Überlebensraten in der ITT-Population betragen 40,0 bzw. 33,2 %. Im Gegensatz dazu lag die 12- bzw. die 24-Monats-Überlebensrate der SCHOLAR-1 (n = 390) bei 21,0 bzw. 14,0 %. Das Mortalitätsrisiko wurde unter Tisagenlecleucel im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie mit oder ohne SZT bereits innerhalb des ersten Jahres um mehr als die Hälfte reduziert. Nach 24 Monaten sind unter Tisagenlecleucel fast dreimal so viele Patienten am Leben als unter der Salvage-Chemotherapie mit oder ohne SZT. Weiterhin wurde eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer unter Tisagenlecleucel vs. Salvage-Chemotherapie von 4,3 auf 11,1 Monate für das FAS gezeigt und eine Verlängerung von 4,3 auf 8,3 Monate für die ITT-Population.

Tabelle 4-53: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Salvage-Chemotherapie) für den Endpunkt **Gesamtüberleben** (SCHOLAR-1, n = 390)

	<b>JULIET (FAS) Tisagenlecleucel</b>	<b>JULIET (ITT) Tisagenlecleucel</b>	<b>SCHOLAR-1 (n = 390) Salvage-Chemotherapie</b>
<b>Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer<sup>a</sup></b>	<b>KM-Schätzer (%)</b>	<b>KM-Schätzer (%)</b>	<b>KM-Schätzer (%)</b>
Monat 12	44,7	38,8	21,0
Monat 24	40,0	33,2	14,0
KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer a: In der JULIET-Studie war das OS definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion (FAS) bzw. als die Zeit vom Einschluss in die Studie (ITT-Population) bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. In der SCHOLAR-1 (n = 390) Studie war das OS definiert als die Zeit vom Versagen der Salvage-Chemotherapie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache Quellen: Analysis Group (14); Zusammenfassende Dokumentation zu Axicabtagen-Ciloleucel (18)			

Tabelle 4-54: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Salvage-Chemotherapie) für den Endpunkt **medianes Gesamtüberleben**

	<b>JULIET (FAS) Tisagenlecleucel</b>	<b>JULIET (ITT) Tisagenlecleucel</b>	<b>Komparator</b>	<b>Tisagenlecleucel vs. Komparator</b>
<b>Vergleich mit</b>	<b>Median, 95%-KI</b>	<b>Median, 95%-KI</b>	<b>Median, 95%-KI</b>	<b>HR [95%-KI]; p-Wert</b>
<b>SCHOLAR-1<sup>a</sup> (n = 390)</b>	N = 115 <sup>b</sup>	N = 167	N = 390	
	10,1	8,3	4,3	n. b.

KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; NR; nicht erreicht; RR: Relatives Risiko

a. In der JULIET-Studie war das OS definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. In der SCHOLAR-1 (n = 390) Studie war das OS definiert als die Zeit vom Versagen der Salvage-Chemotherapie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

b. JULIET mITT Patienten (FAS, Main Cohort und Kohorte A) wurden eingeschlossen. Die Patientencharakteristika der JULIET-Studie wurden anhand von Daten auf Patientenebene berechnet.

Quellen: Analysis Group (14); Zusammenfassende Dokumentation zur Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel (18)

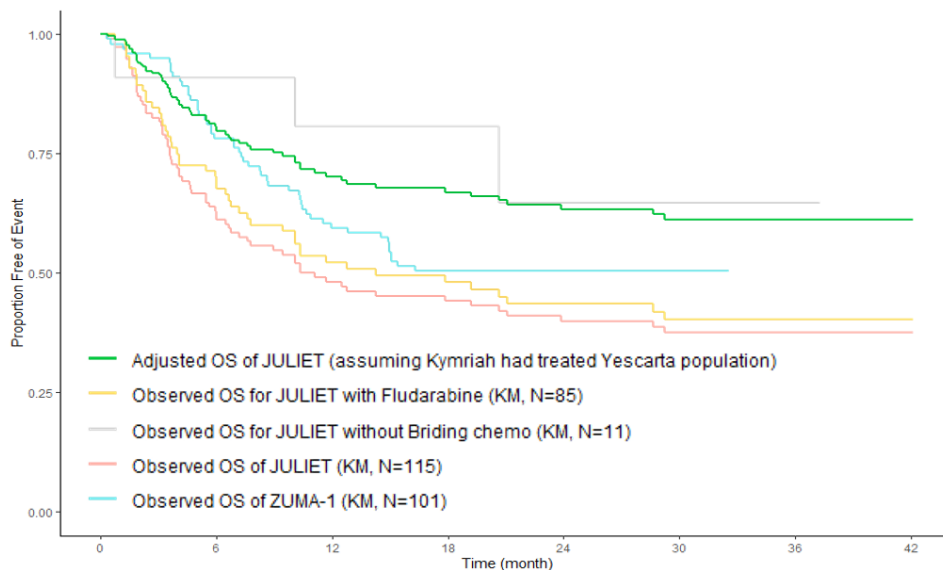
Aufgrund Unterschiede (Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierende Chemotherapie) zwischen **JULIET** und ZUMA-1 und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Wenn man trotz der genannten Unterschiede mittels eines MAICs einen Vergleich durchführt ergibt sich ein HR von 1,90 [1,28; 2,82] zu Ungunsten von Tisagenlecleucel. Mittels einer Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede im Studiendesign zwischen **JULIET** und ZUMA-1 zu adjustieren. In der Analyse wird die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel in einer hypothetischen Population extrapoliert, welche die Patientencharakteristika der ZUMA-1 approximiert. Hiermit wird versucht die weiteren Unterschiede die man im MAIC nicht berücksichtigen kann, zu inkludieren. Nach dieser adjustierung liegt das HR bei 0,75 [0,48; 1,18].

Einen validen Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen.

Tabelle 4-55: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt **Gesamtüberleben**- MAIC und Prädiktoranalyse

Gesamtüberleben	ZUMA-1	JULIET*	JULIET*
	Beobachtetes OS	MAIC	Prädiktoranalyse
	KM-Schätzer (%)	KM-Schätzer (%)	KM-Schätzer (%)
Überlebensrate nach 6 Monaten	78	57	80
Überlebensrate nach 12 Monaten	59	40	70
Überlebensrate nach 18 Monaten	50	37	67
Überlebensrate nach 24 Monaten	50	33	63
Überlebensrate nach 30 Monaten	50	30	61
HR [95%-KI]	n. b.	1,90 [1,28; 2,82]	0,75 [0,48; 1,18]
p-Wert		< 0,01	< 0,01

HR: Hazard Ratio; KM-Schätzer: Kaplan-Meier Schätzer; MAIC: Matching-Adjusted Indirect Comparison; OS: Overall survival [*Gesamtüberleben*]; n. b.: nicht berechnet  
 \*FAS (Full Analysis Set)  
 Analysis Group (15); Yescarta Dossier (Modul 4) (19); Locke 2019 (20)

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** der MAIC und **Prädiktoranalyse** zwischen Studie **JULIET** mit Tisagenlecleucel und Studie ZUMA-1 mit Yescarta.

BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplette Remission*]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt. So zeigt

die retrospektive Auswertung von Riedell et al. für Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Patienten vergleichbar verlaufende Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (10), resultierend in dementsprechend hohen Gesamtüberlebensraten. Zu Monat 3 zeigen beide Kurven Werte von etwa 80 % sowie etwa 70 % zu Monat 6 (Werte aus den Kaplan-Meier-Kurven geschätzt). Auch monozentrische Analysen wie von Denlinger et al. bestätigen diese Ergebnisse (26). Für beide Therapien lag das Gesamtüberleben zu Monat 3 bei 93 %. Selbst nach 6 Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede. Konsistent ist in der Routine der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten im Vergleich zur **JULIET**-Studie zu beobachten, dass diese im Median älter, in einem schlechteren Allgemeinzustand sind und in einem hohen Maße zu den prognostisch schlecht verlaufenden Hochrisikopatienten gehören (9, 10).

Gesamtüberleben*	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	Monat 3	Monat 6	Monat 3	Monat 6
CIBMTR (Jaglowski)	79,6	67	-	-
CIBMTR (Pasquini)	-	-	≈ 85	≈ 75
Riedell et al.	≈ 80	≈ 70	≈ 80	≈ 70

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research  
\*Gesamtüberlebensrate aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen.

### Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben 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 und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Beobachtungsstudien Riedell et al. und Jaglowski et al. und Pasquini et al. (9, 10, 28) wurden jeweils multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Zudem stellt das Gesamtüberleben einen harten Endpunkt mit zweifelsfreier Patientenrelevanz dar.

Da die Studie SCHOLAR-1 (n = 390) auch in Europa durchgeführt wurden, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**4.3.2.3.2 Ansprechrates – 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 **Ansprechrates** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C2201, JULIET	<p><u>Analyse der Ansprechrates:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung gemäß der Lugano-Kriterien</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u></p> <p>Die ORR war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder PR (Teilremission) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen (BOR) berichtet, das zwischen der Infusion und einer PD bzw. dem Beginn einer neuen Behandlung erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die Bewertung erfolgte auf Grundlage einer PET-CT (oder FDG-PET, wenn PET-CT nicht verfügbar) bzw. einer CT. Zur Bestätigung eines CR war eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Für Zeitpunkte, zu dem FDG-PET und CT verfügbar waren, wurde die FDG-PET bewertet.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die ITT Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrates als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Vor der Infusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (CT/MRT)</li> <li>• innerhalb von 4 Wochen vor Infusion (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT)</li> </ul> <p>Nach der Infusion (Zeitpunkt ab Infusion):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 28 Tage (CT/MRT)</li> <li>• 3 Monate (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT)</li> <li>• 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 Monate (jeweils anhand CT/MRT) bzw. am Ende der primären Nachbeobachtung</li> <li>• zusätzliche Untersuchungen konnten vom Prüfarzt jederzeit durchgeführt werden. Ein Progress sollte durch ein PET-CT verifiziert werden.</li> </ul> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und für die ITT-Population berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95 %-KI angegeben. Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
Riedell 2020	Das Therapieansprechen wurde für behandelte Patienten an Tag 30 und / oder Tag 90 bewertet sowie bei Patienten, bei welchen eine klinische Progression festgestellt wurde. Berichtet wird der Anteil der Patienten mit Gesamtansprechrates (ORR) und Komplettremission.
Jaglowski 2019	Das Gesamtansprechen wurde als Komplettremission (CR) oder Teilremission (PR) definiert.
SCHOLAR-1 (n = 390)	Nicht erfasst.
Axicabtagen-Ciloleucl ( <b>ZUMA-1</b> )	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.
BOR: Best Overall Response [ <i>Bestes Gesamtansprechen</i> ]; CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; CT: Computertomografie; FAS: Full Analysis Set; FDG-PET: Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomografie, IRC: Independent review committee [ <i>Unabhängiges Reviewkomitee</i> ]; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomografie; ORR: Overall Response Rate [ <i>Gesamtansprechrates</i> ]; PD: Progressive Disease [ <i>fortschreitende Erkrankung</i> ]; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomografie-Computertomografie; PR: Partial Remission [ <i>Teilremission</i> ]; SD: Stable Disease [ <i>stabile Erkrankung</i> ].	

*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.*

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt. Der Endpunkt der Ansprechrates 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 Ansprechrates kein relevantes Verzerrungspotential gegeben ist. Zu beiden Beobachtungsstudien sind keine, mit einer Vollpublikation vergleichbaren Daten zur Operationalisierung verfügbar. Es wird aber davon ausgegangen, dass auch hier das Therapieansprechen, wie wissenschaftlich adäquat, durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien definiert war und damit kein relevantes Verzerrungspotential besteht.

*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 den Endpunkt **Ansprechrate** (IRC-Bewertung) aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 115	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167
<b>JULIET</b>		
<b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>		
<b>Gesamte Beobachtungsdauer</b>		
ORR (CR + PR), n (%)	60 (52,2)	60 (35,9)
[95%-KI]	[42,7; 61,6]	[28,7; 43,7]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	44 (38,3)	44 (26,3)
PR, n (%)	16 (13,9)	16 (9,6)
SD, n (%)	16 (13,9)	16 (9,6)
PD, n (%)	30 (26,1)	30 (18,0)
Unbekannt, n (%)	9 (7,8)	61 (36,5)
<b>Ansprechen zu Monat 3</b>		
ORR (CR + PR), n (%);	43 (37,4)	43 (25,7)
[95%-KI]	[28,5; 46,9]	[19,3; 33,1]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	37 (32,2)	37 (22,2)
PR, n (%)	6 (5,2)	6 (3,6)
SD, n (%)	2 (1,2)	2 (1,2)
PD, n (%)	55 (47,8)	55 (32,9)
Unbekannt, n (%)	15 (13,0)	67 (40,1)
<b>Ansprechen zu Monat 6</b>		
ORR (CR + PR), n (%);	38 (33,0)	38 (22,8)
[95%-KI]	[24,6; 42,4]	[16,6; 29,9]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	34 (29,6)	34 (20,4)
PR, n (%)	4 (3,5)	4 (2,4)
SD, n (%)	0	0
PD, n (%)	59 (51,3)	59 (35,3)
Unbekannt, n (%)	18 (15,7)	70 (41,9)
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [ <i>Gesamtansprechrate</i> ]; PD: Progressive Disease [ <i>fortschreitende Erkrankung</i> ]; PR: Partial Remission [ <i>Teilremission</i> ]; SD: stable Disease [ <i>stabile Erkrankung</i> ].		
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-1.1, Tabelle 14.2-1.5, CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 26; Tabelle 28b		



Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **JULIET** (01. Juli 2019) betrug die Ansprechrate (CR + PR) der Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (**FAS** N = 115), 37,4 % [28,5; 46,9] (43 Patienten) innerhalb von **3 Monaten**. 37 von 43 Patienten (32,2 %) mit Ansprechen wiesen eine CR auf. 6 von 43 (5,2 %) eine PR. Als „unbekannt“ wurden 13,0 % bewertet (15 Patienten) (siehe Tabelle 4-57).

Nach **6 Monaten** betrug die Ansprechrate (CR + PR) 33,0 % (38 Patienten) [24,6; 42,4]. 34 von 38 Patienten (29,6 %) mit Ansprechen wiesen eine CR auf. 4 von 38 (3,5 %) eine PR. Als „unbekannt“ wurden 15,7 % bewertet (18 Patienten).

Über die **gesamte Beobachtungsdauer** betrug die Ansprechrate (CR + PR) der Patienten 52,2 % [42,7; 61,6] (60 Patienten). 44 von 60 Patienten (38,3 %) mit Ansprechen wiesen eine CR auf. 16 von 60 (13,9 %) eine PR. Als „unbekannt“ wurden 7,8 % bewertet (9 Patienten). Für die ITT Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS. Die Analyse der ITT Population stützt die Daten des FAS.

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

	Riedell et al.		JULIET (FAS)		JULIET (ITT)	
	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)
Ansprechrate an Tag 30	59	41	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Ansprechrate an Tag 90	51	42	37,4	32,2	25,7	22,2
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; n. e.: not evaluable; ORR: Overall response rate [ <i>Gesamtansprechrate</i> ]						

Unter den Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel berichten Riedell et al in ihrer multi-zentrischen Analyse einen Vergleich des Therapieansprechens an Tag 30 und Tag 90. (10) Bei Patienten, welche mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren, lag die ORR an Tag 30 bei 59 % (41 % der Patienten mit CR). Die entsprechenden Zahlen für Tag 90 lauten 51 % (ORR) bzw. 42 % (CR). Diese Raten sind etwas höher als die aus der klinischen Studie **JULIET**. Für Monat 3 liegen die ORR in **JULIET** bei 37,4 % (CR: 32,2 %) für das FAS und 25,7 % (CR: 22,2 %) in der ITT-Population.

	Jaglowski et al.		JULIET (FAS)		JULIET (ITT)	
	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)	ORR (%)	CR (%)
Gesamtansprechrate	58	40	52,2	38,3	35,9	26,3
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; ORR: Overall response rate [ <i>Gesamtansprechrate</i> ]						

Bei der CIBMTR Auswertung von Jaglowski et al. wurde nach Infusion von Tisagenlecleucel eine ORR von rund 58 % berichtet, davon 40 % (18 Patienten) mit einer Komplettremission (CR) (9). Die Daten aus der Routineversorgung mit Tisagenlecleucel unterstützen konsistent

den hohen Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen als auch tiefem Ansprechen (Komplettremission) im Anwendungsgebiet.

### Vergleich mit historischen Kontrollen

Aufgrund der Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Wenn man ungeachtet dessen einen Vergleich ohne Berücksichtigung der Unterschiede durchführt ergeben sich sowohl für die Qualität des Ansprechens (Komplettremission, CR) als auch für die Gesamtansprechraten keine signifikanten Unterschiede zu Monat 3 oder 6. Für die Gesamtbeobachtungsdauer ist das Komplettansprechen und die die Gesamtansprechraten höher unter Axicabtagen-Ciloleucel.

Mittels einer Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede des Studiendesign zu adjustieren. In der Analyse wird das Ansprechen von Tisagenlecleucel in einer hypothetischen Population extrapoliert, welche die Patientencharakteristika der ZUMA-1 approximiert. Die Ergebnisse der Prädiktoranalyse zeigen für die **JULIET**-Studie sowohl über die gesamte Beobachtungsdauer als auch nach 3 und 6 Monaten deutlich höhere Ansprechraten mit Tisagenlecleucel als in ZUMA-1 beobachtet wurden. Signifikante Unterschiede zeigten sich dabei für die Ansprechraten bei Patienten mit Komplettremission nach 6 Monaten.

Insgesamt zeigen beide Therapien ein sehr hohes Ansprechen. Einen validen Unterschied zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt **Ansprechraten (Komplettremission)** - MAIC und Prädiktoranalyse

Komplettremission (CR)	JULIET* vs. ZUMA-1 MAIC	JULIET* vs. ZUMA-1 Prädiktoranalyse
	RD [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Ansprechraten nach 3 Monaten	36,7 vs. 42,6 -5,9 [-19,2; 7,4] p = 0,38	71,2 vs. 42,6 28,6 [-5,3, 62,5] p = 0,10
Ansprechraten nach 6 Monaten	34,3 vs. 35,6 -1,3 [-14,3; 11,7] p = 0,84	70,9 vs. 35,6 35,3 [1,4; 69,2] p = 0,04
Gesamte Beobachtungsdauer	42,1 vs. 58,4 -16,4 [-29,9; -2,9] p < 0,05	74,2 vs. 58,4 15,8 [-15,1; 46,7] p = 0,32
CR: Complete Remission [Komplettremission]; KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [Gesamtansprechraten]; PR: Partial remission [Teilremission]; RD: Risikodifferenz *FAS (Full Analysis Set) Analysis Group (15); Yescarta Dossier (Modul 4) (19); Locke 2019 (20)		

Tabelle 4-59: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt **Gesamtansprechen (ORR)**- MAIC und Prädiktoranalyse

Gesamtansprechen (ORR)	JULIET* vs. ZUMA-1 MAIC	JULIET* vs. ZUMA-1 Prädiktoranalyse
	RD [95%-KI] p-Wert	RD [95%-KI] p-Wert
Ansprechrate nach 3 Monaten	41,1 vs. 50,5 -9,1 [-22,9; 4,7] p = 0,20	72,7 vs. 50,5 22,2 [-9,1; 53,3] p = 0,16
Ansprechrate nach 6 Monaten	37,6 vs. 40,6 -3,0 [-16,5; 10,5] p = 0,66	71,9 vs. 40,6 31,3 [-1,1; 63,8] p = 0,06
Gesamte Beobachtungsdauer	55,3 vs. 83,2 -27,8 [-41,2; -14,5] < 0,01	87,9 vs. 83,2 4,7 [-17,2; 26,6] p = 0,67

KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrate*]; PR: Partial remission [*Teilremission*]; RD: Risikodifferenz  
\*FAS (Full Analysis Set)  
Analysis Group (15); Yescarta Dossier (Modul 4) (19); Locke 2019 (20)

In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt. So zeigen die Ergebnisse aus der Routineversorgung etwas höhere Ansprechraten unter Axicabtagen-Ciloleucel ggü. Tisagenlecleucel: Für Tag 30 sind dies 75 % vs. 59 % für das Gesamtansprechen (ORR) die ORR sowie 45 % vs. 41 % für die Komplettremission (CR), für Tag 90 lauten die entsprechenden Werte 64 % vs. 51 % (ORR) bzw. 53 % vs. 42 % (CR) (10). Für die Ansprechrate über die gesamte Zeit sind die Werte 74 % vs. 58 % (ORR) bzw. 55 % vs. 40 % (CR). Auch monozentrische Auswertungen bestätigen diese Ergebnisse (26). Diese Unterschiede aus den Versorgungsdaten bzgl. des Ansprechens zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel finden keinen Niederschlag in den Kaplan-Meier – Kurven des Gesamtüberlebens.

Gesamtansprechen (ORR)	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski)	Riedell et al.	CIBMTR (Pasquini)	Riedell et al.
Ansprechrate an Tag 30	-	59	-	75
Ansprechrate an Tag 90	-	51	-	64
Ansprechrate ≥ 6 Monate FU			84	
Gesamtansprechrate	58	-	74	

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrate*]; FU: Follow-Up

Komplettremission (CR)	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski)	Riedell et al.	CIBMTR (Pasquini)	Riedell et al.
Ansprechrate an Tag 30	-	41	-	45
Ansprechrate an Tag 90	-	42	-	53
Ansprechrate $\geq$ 6 Monate FU			65	
Gesamtansprechrate	40	-	55	-

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Complete Remission [*Komplettremission*];  
FU: Follow-Up

### Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben 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 Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die beiden Beobachtungsstudien Riedell et al. und Jaglowski et al. (9, 10) wurden jeweils multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Da die Studie SCHOLAR-1 (n = 390) auch in Europa durchgeführt wurde, 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 4-60: Operationalisierung von **Remissionsdauer** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>JULIET</b>	<p><u>Analyse der Remissionsdauer</u></p> <p><u>Full Analysis Set</u></p> <p>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).</p> <p><u>ITT Population</u></p> <p>Bei Patienten der ITT-Population wurde das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Ansprechrate war als Häufigkeit des Erreichens einer CR oder PR ab dem Zeitpunkt der Infusion definiert und die Remissionsdauer als Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens bis zur Progression oder DLBCL-bedingtem Tod. Entsprechend wurde die Dauer des Ansprechens für das FAS erfasst. In der ITT-Population wurde die Remissionsdauer nicht erhoben.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Therapieansprechen (CR oder PR) erreicht hatten, wurden zum Datum der letzten adäquaten Bewertung zensiert. Patienten, die weder einen Progress hatten noch an DLBCL verstorben sind, wurden auch zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung zensiert.</p> <p>Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts</li> <li>• Lost to Follow-Up</li> <li>• Rückzug der Einverständniserklärung</li> <li>• Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie</li> <li>• Keine Bewertung verfügbar</li> <li>• Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten</li> <li>• SZT</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 36 sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p>
<b>Riedell 2020</b>	Nicht erhoben.

Studie	Operationalisierung
<b>Jagowski 2019</b>	Berichtet wird die Wahrscheinlichkeit für eine Ereignisfreiheit 3 Monate nach initialem Ansprechen (CR oder PR). Weitere Angaben zur Operationalisierung sind der Publikation nicht zu entnehmen.
<b>SCHOLAR-1 (n = 390)</b>	Nicht erhoben.
Axicabtagen- Ciloleucel <b>(ZUMA-1)</b>	Nicht erhoben.
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; PD: Progressive Disease [ <i>fortschreitende Erkrankung</i> ]; PR: Partial Remission [ <i>Teilremission</i> ]; RR: Relatives Risiko; SZT: Stammzelltransplantation	

*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.*

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie. 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 kein relevantes Verzerrungspotential gegeben ist. Zu Jagowski et al. sind keine, mit einer Vollpublikation vergleichbaren Daten zur Operationalisierung verfügbar. Es wird aber davon ausgegangen, dass auch hier aufgrund der klaren und objektivierbaren Endpunkte kein relevantes Verzerrungspotential besteht.

*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 4-61: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung)

Studie	Tisagenlecleucel
<b>JULIET (mit Zensierung bei SZT)</b>	<b>Patienten mit CR / PR</b>
<b>Datenschnitt</b>	<b>Full Analysis Set (infused)</b>
<b>01. Juli 2019</b>	<b>N' = 60</b>
Ereignisse – n (%) <sup>a</sup>	22 (36,7) <sup>a</sup>
Zensierungen – n (%)	38 (63,3) <sup>b</sup>
<b>Beobachtungsdauer</b> – Monate	
Maximum	37,4
Median	12,7
<b>Remissionsdauer</b> – Monate [95 %-KI]	
Median	n. b. [10,0; n. b.]
<b>Ereignisfreie Patienten zu ...</b> – KM-Schätzer [95 %-KI] <sup>c</sup>	
Monat 3	75,8 [62,6; 84,9]
Monat 6	66,6 [52,8; 77,3]
Monat 9	66,6 [52,8; 77,3]
Monat 12	62,7 [48,6; 73,9]
Monat 15	62,7 [48,6; 73,9]
Monat 18	62,7 [48,6; 73,9]
Monat 21	60,2 [45,8; 71,8]
Monat 24	60,2 [45,8; 71,8]
Monat 27	60,2 [45,8; 71,8]
Monat 30	60,2 [45,8; 71,8]
Monat 33	60,2 [45,8; 71,8]
Monat 36	60,2 [45,8; 71,8]
CR: Complete Response [ <i>Komplettremission</i> ]; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N': Patienten mit CR oder PR; n. b.: nicht bestimmbar; PR: Partial Response [ <i>Teilremission</i> ]; SZT: Stammzelltransplantation.	
a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder PR.	
b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 27; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 1; Tod unabhängig von zugrundeliegender Krebserkrankung n = 1; neue Krebstherapie (außer SZT) n = 8.	
c: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.	
Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-2.1, Tabelle 14.2-7.5	

Die mediane Remissionsdauer wurde im aktuellen Datenschnitt (01. Juli 2019) der Studie **JULIET**, im Full Analysis Set (**FAS**) nicht erreicht. Bei 22 der 60 Patienten die eine Komplett- oder Teilremission (CR / PR) erreichten, kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis (Progression oder DLBCL-bedingter Tod). Es wurden 38 Patienten (63,3 %) zensiert,

27 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens, 1 Patient aufgrund der Rücknahme der Einverständniserklärung, 8 Patienten erhielten eine neue Krebstherapie, ein Patient aufgrund von Tod unabhängig von zugrundeliegender Krebserkrankung und für einen Patienten lag keine Bewertung vor (siehe Tabelle 4-61).

Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 62,7 % [48,6; 73,9], nach 21 Monaten bei 60,2 % [45,8; 71,8] und veränderte sich bis zu Monat 33 nicht.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / PR des FAS ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019C2201 German Dossier - Analysis cut-off date: 01 July 2019

**Figure 1**  
Kaplan-Meier plot of duration of response (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment  
Full analysis set

Assessment: IRC

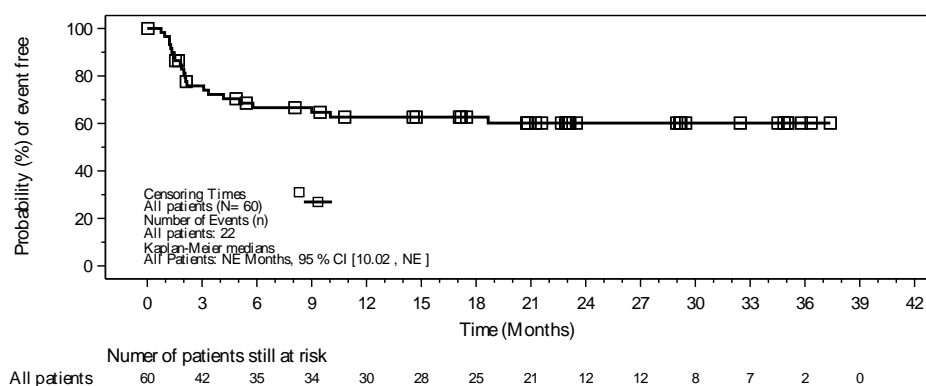


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT): Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Full Analysis Set** (infused), alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**.

CI: Confidence Interval [Konfidenzintervall]; DOR: Duration of Response [Dauer der Remission]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar];

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

DOR	JULIET	Jagłowski et al.
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen [95 %-KI]		
<b>3 Monate</b>	75,8	75,2
DOR: Duration of Remission [Dauer der Remission]; KI: Konfidenzintervall		



Jaglowski et al. berichten bei 3 Monaten 75,2 % Patienten mit anhaltender Remission. In der **JULIET**-Studie waren es 75,8 % Patienten mit anhaltender Remission nach 3 Monaten. Die Daten sind vergleichbar und zeigen auch in der Routineversorgung den hohen Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen der stark vorbehandelten DLBCL Patienten.

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben 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 und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Beobachtungsstudie von Jaglowski et al. (9) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

#### 4.3.2.3.3.4 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 4-62: Operationalisierung von **Progressionsfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>JULIET</b>	<p><u>Analyse des Progressionsfreien Überlebens</u></p> <p><u>Full Analysis Set</u></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-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).</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache</p> <p>Rezidiv und Tod sind in der ITT-Population folgendermaßen definiert:</p> <p>Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression</p> <p>Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod.</p> <p>Alle anderen Patienten, die weder die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, noch aufgrund von „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt keine Progression/kein Rezidiv erlitten und nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts</li> <li>• Lost to Follow-Up</li> <li>• Rückzug der Einverständniserklärung</li> <li>• Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie</li> <li>• Keine Bewertung verfügbar</li> <li>• Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten</li> <li>• SZT</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum PFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und die ITT-Population, berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p>

Studie	Operationalisierung
	Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Progressionsfreie Überleben alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 36 sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.
<b>Riedell 2020</b>	Nicht erhoben
<b>Jaglowski 2019</b>	Berichtet wird die Wahrscheinlichkeit für eine Ereignisfreiheit 3 Monate nach Infusion. Weitere Angaben zur Operationalisierung sind der Publikation nicht zu entnehmen.
<b>SCHOLAR-1 (n = 390)</b>	Nicht erhoben
Axicabtagen- Ciloleucel <b>(ZUMA-1)</b>	Das Progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) war definiert als die Zeit von Axicabtagen-Ciloleucel-Infusion bis zur Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache
FAS: Full Analysis Set; PD: ITT: Intention to treat; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; PFS: Progression free survival [ <i>Progressionsfreies Überleben</i> ]; PD: Progressive Disease [ <i>fortschreitende Erkrankung</i> ]; SZT: Stammzelltransplantation	

*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.*

Es handelt sich um eine einarmige, offene Studie. 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 kein relevantes Verzerrungspotential gegeben ist. Zu Jaglowski et al. sind keine, mit einer Vollpublikation vergleichbaren Daten zur Operationalisierung verfügbar. Es wird aber davon ausgegangen, dass auch hier aufgrund der klaren und objektivierbaren Endpunkte kein relevantes Verzerrungspotential besteht.

*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 4-63: Ergebnisse für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung, mit Zensierung nach SZT)

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 115	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>		
Ereignisse – n (%)	71 (61,7)	97 (58,1)
Zensierungen – n (%)	44 (38,3) <sup>a</sup>	70 (41,9) <sup>b</sup>
<b>Beobachtungsdauer</b> – Monate		
Maximum	38,2	40,5
Median	2,6	3,5
<b>Progressionsfreies Überleben</b> – Monate [95 %-KI]		
Median	2,9 [2,3; 5,2]	4,8 [3,7; 5,3]
<b>Ereignisfreie Patienten zu ...</b> – KM- Schätzer [95 %-KI] <sup>c</sup>		
Monat 3	46,1 [36,4; 55,2]	68,9 [60,6; 75,7]
Monat 6	39,0 [29,7; 48,2]	36,0 [27,9; 44,2]
Monat 9	38,0 [28,8; 47,2]	33,5 [25,5; 41,6]
Monat 12	34,7 [25,7; 43,9]	32,6 [24,6; 40,7]
Monat 15	34,7 [25,7; 43,9]	29,7 [22,0; 37,9]
Monat 18	34,7 [25,7; 43,9]	29,7 [22,0; 37,9]
Monat 21	32,0 [23,1; 41,3]	29,7 [22,0; 37,9]
Monat 24	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
Monat 27	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
Monat 30	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
Monat 33	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
Monat 36	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
Monat 39		27,5 [19,8; 35,7]
<p>FAS: Full Analysis Set (infused=IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse N: Patienten gesamt; SZT: Stammzelltransplantation.</p> <p>a Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 27; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 1; neue Krebstherapie n = 15</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 27; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 1; neue Krebstherapie (ohne SZT) n = 15; Abbruch vor Tisagenlecleucel-Infusion n = 26</p> <p>c: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.</p> <p>Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-3.1, Tabelle 14.2-7.5, CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 33, Tabelle 39</p>		

Zum Datenschnitt am 01. Juli 2019 betrug das progressionsfreie Überleben (**PFS**) in der **JULIET**-Studie (Full Analysis Set [**FAS**]) im Median 2,9 Monate [2,3; 5,2]. Bei 71 der 115 Patienten (61,7 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form eines Rezidivs/Progression oder Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 34,7 % [25,7; 43,9], nach 24 Monaten bei 32,0 % [23,1; 41,3] und blieb im Verlauf unverändert stabil. (siehe Tabelle 4-63)

Das progressionsfreie Überleben (**PFS**) betrug in der **JULIET**-Studie (Enrolled Set [**ITT**]) im Median 4,8 Monate [3,7; 5,3]. Bei 97 der 167 Patienten (58,1 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form eines Rezidivs/Progression oder Tod, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 32,6 % [24,6; 40,7], nach 24 Monaten bei 27,5 % [19,8; 35,7] und änderte sich bis zu Monat 33 nicht. (siehe Tabelle 4-63).

Insgesamt stützt die Auswertung der ITT Population die Daten des FAS und es zeichnet sich analog des FAS ein Plateau ab Monat 24 ab.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Progressionsfreie Überleben des FAS und der ITT-Population sind nachfolgend dargestellt.

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 01Jul2019

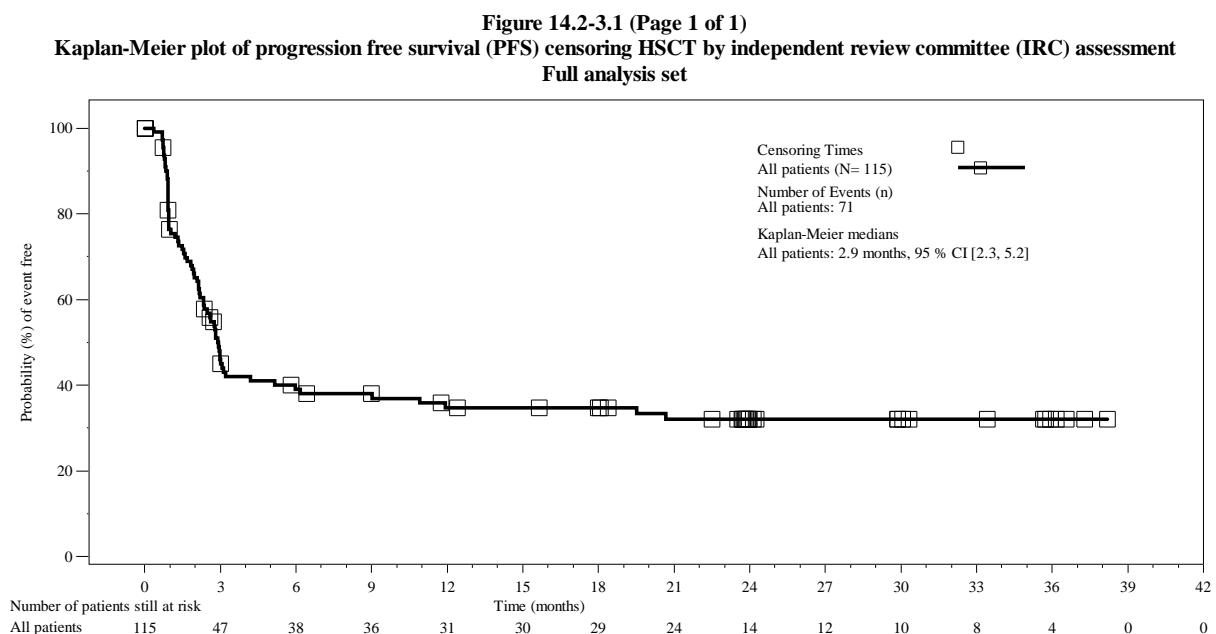


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT): Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Full Analysis Set** (infused).

CI: Confidence Interval [*Konfidenzintervall*]; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation [*Hämatopoetische Stammzelltransplantation*]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; PFS: Progression free survival [*Progressionsfreies Überleben*]; SZT: Stammzelltransplantation

CCTL019C2201 German Dossier - Analysis cut-off date: 01July2019

Figure 5 (Page 1 of 1)  
Kaplan-Meier plot of Progression-free survival (PFS) censoring HSCT from enrollment by IRC  
Enrolled set

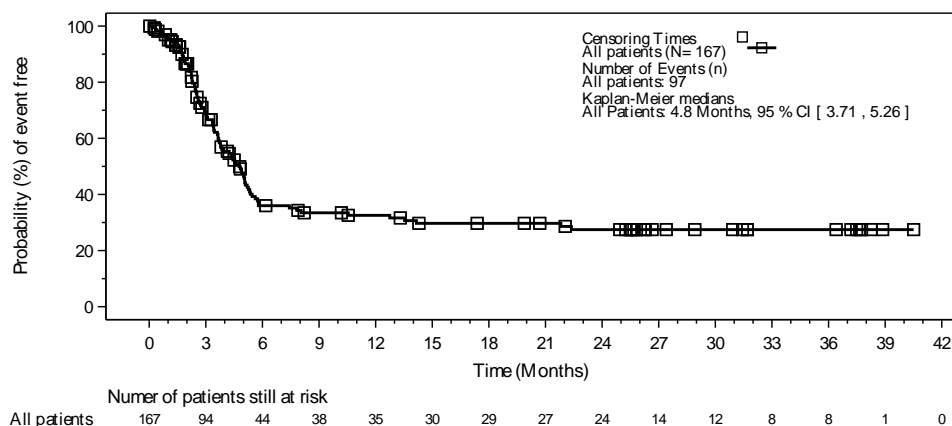


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT): Datenschnitt 01. Juli 2019: **Enrolled Set** (ITT).

CI: Confidence interval [*Konfidenzintervall*]; HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation [*Hämatopoetische Stammzelltransplantation*]; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; PFS: Progression free survival [*Progressionsfreies Überleben*]; SZT: Stammzelltransplantation

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

PFS - %	Jaglowski et al.	JULIET (FAS)	JULIET (ITT)
3 Monate	61,6	46,1	68,9

FAS: Full Analysis Set [*Gesamtauswertungspopulation*]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); PFS: Progression free survival [*Progressionsfreies Überleben*]

Die Routedaten von Jaglowski et al. zeigen nach 3 Monaten ein Progressionsfreies Überleben von 61,6 % (9). In der **JULIET**-Studie zeigten sich im FAS nach 3 Monaten ein PFS von 46,1 % und in der ITT-Population von 68,9 %. Die PFS Daten der **JULIET** ITT-Population sind ungefähr vergleichbar mit den Routedaten von Jaglowski et al.

### Vergleich mit historischen Kontrollen

Aufgrund der Unterschiede (Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) zwischen **JULIET** und ZUMA-1 und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Wenn man ungeachtet dessen einen Vergleich ohne Berücksichtigung der Unterschiede durchführt ergibt sich keine statistisch signifikante Verlängerung des PFS unter Axicabtagen-Ciloleucel (3,0 Monate) vs. Tisagenlecleucel (5,8 Monate) (HR = 1,42 [0,94; 2,16]; p = 0,10).

Die Umkehrung der Ergebnisse bei Berücksichtigung der fundamentalen Unterschiede im Studiendesign bzw. den Patientencharakteristika im Zuge der Prädiktoranalyse setzt sich auch bei diesem Endpunkt fort: Das PFS zu verschiedenen Zeitpunkten für die adjustierte **JULIET**-Population war zu verschiedenen Zeitpunkten für die adjustierte **JULIET** durch ZUMA-1 Population höher als die beobachteten Raten bei ZUMA-1 (Monat 12: 59 % vs. 44 %; Monat 18: 59 % vs. 39 %; Monat 24: 57 % vs. 38 %; Monat 30: 57 % vs. 38 %). Die Wahrscheinlichkeit einen Progress zu erleiden war unter Tisagenlecleucel mit einem HR = 0,70 [0,47; 1,03] geringer (Tabelle 4-64).

Tabelle 4-64: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt **Progressionfreies Überleben** zu MAIC und Prädiktoranalyse

Progressionfreies Überleben	ZUMA-1 Beobachtetes PFS	JULIET* MAIC	JULIET* Prädiktoranalyse
	KM-Schätzer (%)	KM-Schätzer (%)	KM-Schätzer (%)
Überlebensrate nach 6 Monaten	49	40	63
Überlebensrate nach 12 Monaten	44	36	59
Überlebensrate nach 18 Monaten	39	36	59
Überlebensrate nach 24 Monaten	32	30	57
Überlebensrate nach 30 Monaten	32	30	57
HR [95%-KI] p-Wert	n. b.	HR = 1,42 [0,94; 2,16]; p = 0,10	HR = 0,70 [0,47; 1,03] 1,03]
KM-Schätzer: Kaplan-Meier Schätzer; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ] n.b.: nicht berechnet Quelle: Analysis Group (15); Yescarta Dossier (Modul 4) (19); Locke 2019 (20)			

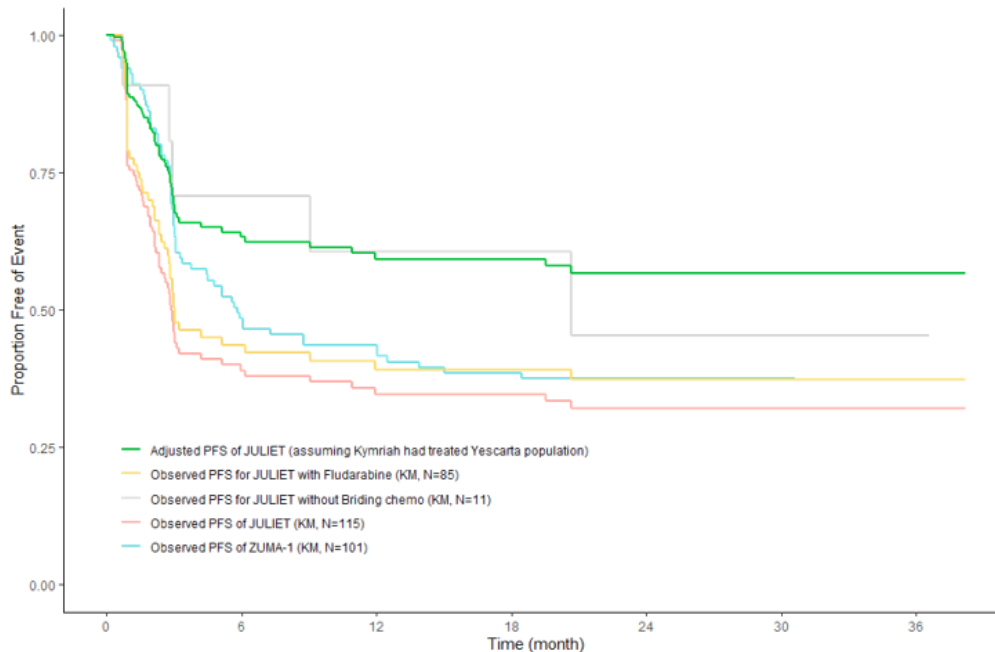


Abbildung 12 Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** der **Prädiktoranalyse** zwischen Studie **JULIET** mit Tisagenlecleucel und Studie ZUMA-1 mit Yescarta.

N: Patienten gesamt; PFS: Progression free survival [*Progressionsfreies Überleben*]

### Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben 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 und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Beobachtungsstudie von Jaglowski et al. (9) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.



#### 4.3.2.3.3.5 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 4-65: Operationalisierung von **Ereignisfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>JULIET</b>	<p><u>Analyse des Ereignisfreien Überlebens (EFS)</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das Ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS) war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-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).</p> <p><u>ITT- Population</u></p> <p>In der ITT-Population war das ereignisfreie Überleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Lymphom-Therapie.</p> <p>Rezidiv, Tod und Einleitung einer neuen Therapie sind bei Patienten die keine Infusion erhielten folgendermaßen definiert:</p> <p>Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression</p> <p>Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod.</p> <p>Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der neuen Lymphom-Therapie.</p> <p>Alle anderen Patienten, die weder eine neue Lymphom-Therapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten, nicht verstorben waren und keine neue Lymphom-Therapie bekamen, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts</li> <li>• Lost to Follow-Up</li> <li>• Rückzug der Einverständniserklärung</li> <li>• Keine Bewertung verfügbar</li> <li>• Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten</li> <li>• SZT</li> </ul> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum EFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.5.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und die ITT-Population, berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p>

Studie	Operationalisierung
	Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 36 sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.
<b>Riedell 2020</b>	Nicht erhoben
<b>Jagłowski 2019</b>	Nicht erhoben
<b>SCHOLAR-1 (n = 390)</b>	Nicht erhoben
Axicabtagen- Ciloleucel <b>(ZUMA-1)</b>	Nicht erhoben.
EFS: Event-free survival [ <i>Ereignisfreies Überleben</i> ] FAS: Full Analysis Set; PD: ITT: Intention to treat; KM: Kaplan-Meier-Schätzer;]; PD: Progressive Disease [fortschreitende Erkrankung]; SZT: Stammzelltransplantation	

*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 sich um eine einarmige, offene Studie. 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 kein relevantes Verzerrungspotential 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 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung)

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 115	Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 167
<b>JULIET (mit Zensierung bei SZT)</b> <b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>		
Ereignisse – n (%)	86 (74,8)	123 (73,7)
Zensierungen – n (%)	29 (25,2) <sup>a</sup>	44 (26,3) <sup>b</sup>
<b>Beobachtungsdauer</b> – Monate		
Maximum	38,2	40,5
Median	2,8	3,4
<b>Ereignisfreies Überleben</b> – Monate [95 %-KI]		
Median	2,8 [2,1; 3,1]	3,7 [3,1; 4,6]
<b>Ereignisfreies Überleben zu ...</b> – KM-Schätzer [95 %-KI] <sup>c</sup>		
Monat 3	42,6 [33,5; 51,4]	59,1 [51,0; 66,3]
Monat 6	34,6 [26,1; 43,3]	30,5 [23,3; 37,9]
Monat 9	32,8 [24,4; 41,5]	27,0 [20,2; 34,2]
Monat 12	29,2 [21,1; 37,7]	25,5 [18,8; 32,7]
Monat 15	28,3 [20,3; 36,7]	22,6 [16,2; 29,6]
Monat 18	27,3 [19,5; 35,7]	21,9 [15,6; 28,8]
Monat 21	25,3 [17,7; 33,6]	21,9 [15,6; 28,8]
Monat 24	24,3 [16,7; 32,6]	20,3 [14,2; 27,2]
Monat 27	24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
Monat 30	24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
Monat 33	24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
Monat 36	24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
Monat 39		19,5 [13,4; 26,3]
IRC: Independent review committee [ <i>Unabhängiges Reviewkomitee</i> ]; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; SZT: Stammzelltransplantation.		
a Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 27; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 1		
b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 27; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine adäquate Bewertung möglich n = 1; Abbruch vor Tisagenlecleucel-Infusion n = 15		
c: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.		
Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-4.1; Tabelle 14.2-7.5, CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 31; Tabelle 39		

Zum Datenschnitt am 01. Juli 2019 betrug das ereignisfreie Überleben (**EFS**) in der **JULIET**-Studie (Full Analysis Set [**FAS**]) im Median 2,8 Monate [2,1; 3,1]. Bei 86 der 115 Patienten kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form eines Rezidivs, Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder zum Tod jedweder Ursache. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 29,2 % [21,1; 37,7], nach 24 Monaten bei 24,3 % [16,7; 32,6] und veränderte sich bis zu Monat 33 nicht (siehe Tabelle 4-66).

Das ereignisfreie Überleben (**EFS**) betrug in der **JULIET**-Studie (Enrolled Set [**ITT**]) im Median 3,7 Monate [3,1; 4,6]. Bei 123 der 167 Patienten kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form eines Rezidivs, Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder zum Tod jedweder Ursache. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 25,5 % [18,8; 32,7], nach 24 Monaten bei 20,3 % [14,2; 27,2] und nach 33 Monaten bei 19,5 % [13,4; 26,3] (siehe Tabelle 4-66).

Insgesamt stützt die Auswertung der ITT Population die Daten des FAS und es zeichnete sich analog der FAS ein Plateau ab Monat 24 ab.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Ereignisfreie Überleben des FAS bzw. der ITT sind nachfolgend dargestellt.

CCTL019C2201 - Analysis cut-off date: 01Jul2019

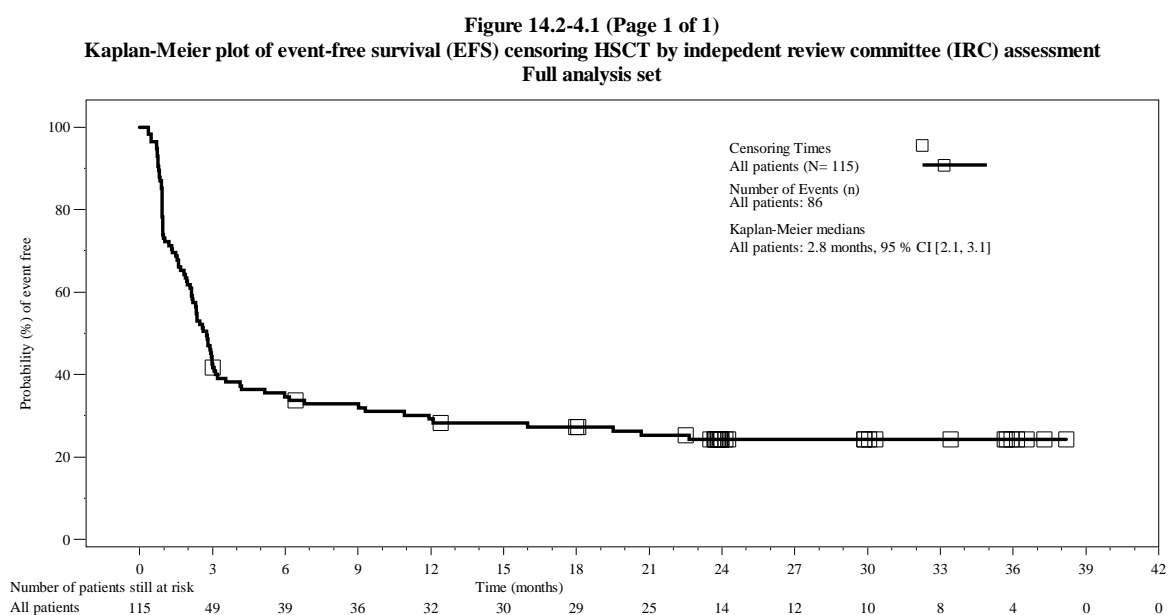


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Full Analysis Set** (infused)

CI: Confidence Interval [*Konfidenzintervall*]; EFS: Event free survival [*Ereignisfreies Überleben*]  
 HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation [*Hämatopoetische Stammzelltransplantation*]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; SZT: Stammzelltransplantation

CCTL019C2201 German Dossier - Analysis cut-off date: 01 July 2019

Figure 3 (Page 1 of 1)  
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT from enrollment by IRC  
Enrolled set

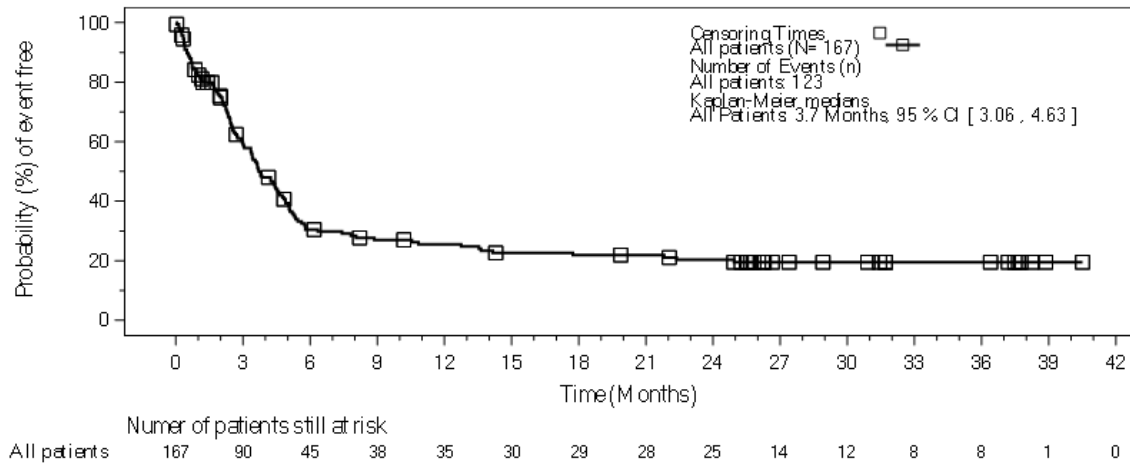


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung nach SZT) – Datenschnitt 01. Juli 2019 - **Enrolled Set** (ITT)

CI: Confidence Interval [Konfidenzintervall]; EFS: Event free survival [Ereignisfreies Überleben]  
HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation [Hämatopoetische Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; SZT: Stammzelltransplantation

### Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben 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 und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

**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 4-67: Operationalisierung von **Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**

Studie	Operationalisierung
<b>JULIET</b>	<p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>UE sind in der JULIET-Studie wie folgt definiert:</p> <p>Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Anzeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden, einer Therapie bedürfen oder Veränderungen in der Studienmedikation nach sich ziehen.</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. In einer Kausalitätsbewertung dokumentiert der Prüfarzt einen möglichen Zusammenhang eines UE mit der Behandlung. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammenhängend eingeschätzt wurden. Die Erhebung von UE während eines Krankenhausaufenthalts erfolgt mittels eines speziell dafür konzipierten CRF, welcher die Tisagenlecleucel bedingte Toxizität, Schwere, Intervention und das Ansprechen auf diese Intervention erfasst.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 20.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Falls für das gewünschte UE keine Schweregradeinteilung gemäß CTCAE existiert, wird das UE als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich eingestuft. Grad 5 (Tod) der CTCAE-Klassifizierung wird nicht vorgenommen, sondern diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst. Die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte nicht anhand des CTCAE-Systems, sondern anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS). Die Unterteilung erfolgt in 4 Schweregrade:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert. Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika.</li> <li>• Grad 2: Moderate/mittelschwere Reaktion, Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfehlfunktionen bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des Zytokin-Freisetzungssyndroms</li> <li>• Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen erfordern</li> <li>• Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert</li> </ul>

Erfassung UE in Prä-Infusionsphase

Unerwünschte Ereignisse, die vor dem Verabreichen der Studienmedikation (einschließlich Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) auftreten, werden nur dann erfasst, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Alle Infektionen
- Alle klinischen UE Grad  $\geq 3$
- Alle klinisch signifikanten Laborwertveränderungen nach Einschätzung des Prüfarztes
- Alle durch den Studienablauf bedingten UE
- Alle UE, die zum Abbruch der Studie führen

Erfassung UE nach Infusion bis Monat 12

Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle neuen und sich verschlechternden UE, inklusive Laborwertveränderungen, erfasst, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant waren, unabhängig von der Kausalität.

Erfassung UE von Monat 12 bis Monat 60 oder nach Ende der primären Nachbeobachtung

Von Monat 12 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Durch den Studienablauf bedingte UE
- Infektionen:
  - Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
    - Bedürfen anti-infektiöser Behandlung
    - Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung
    - Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention
- Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung
- Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen
- Positives Testergebnis für replikationsfähige Lentiviren
- Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens
- Neue Malignität (T-Zell & Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Hepatitis-B-Reaktivierung

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Als schwerwiegende UE (SUE) wurden folgende UE definiert:

- Tödlich oder lebensbedrohend
- Resultiert in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit
- Führt zu einer angeborenen Fehlbildung oder einem Geburtsdefekt
- Erforderte eine medizinische Behandlung oder einen operativen Eingriff, um oben gelistete Folgen zu vermeiden
- Führt zu Hospitalisierung oder verlängert diese
- Hospitalisierung aus folgenden Gründen sollte nicht als SUE berichtet werden:
  - Routine-Behandlung oder Kontrolle des DLBCL, welche nicht mit einer Verschlechterung assoziiert ist

- Elektive oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits existierenden Erkrankung, welche nicht in Zusammenhang mit dem DLBCL steht und welche sich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat
- Soziale Gründe und Kurzzeitpflege ohne Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten
- Kein SUE ist die Behandlung in einer Notfallambulanz, welche nicht zu einer stationären Aufnahme führt und wobei die oben genannten Kriterien für ein SUE nicht erfüllt werden.

#### Erfassung SUE in Prä-Infusionsphase

Alle SUE, die folgende Kriterien erfüllen:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Pulmonale oder kardiale Abnormalitäten
- Infektionen
- Durch den Studienablauf bedingte Ereignisse
- Alle UE, welche die Bedingungen für schwerwiegende UE erfüllen
- Veränderungen im Gesundheitszustand, die den Patienten von der weiteren Behandlung ausschließen
- Weitere Änderungen im Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des Prüfarztes einen potentiellen Einfluss auf die Lymphozytendepletion oder CAR-T-Zell-Behandlung haben

#### Erfassung SUE nach Infusion bis Monat 12

Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle SUE unabhängig von der Kausalität erfasst.

#### Erfassung SUE von Monat 12 bis Monat 60 oder Ende der primären Nachbeobachtung

Von Monat 12 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Durch den Studienablauf bedingte UE
- Infektionen:
  - Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
    - Bedürfen anti-infektiöser Behandlung ODER
    - Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung ODER
    - Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention
- Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung
- Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen
- Positive RCL-Testergebnisse
- Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens
- Neue Malignität (T-Zell & Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- Hepatitis-B-Reaktivierung

#### Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. bei vorzeitigem Ausscheiden

Die Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. der End-of-Treatment-Visite (bei frühzeitigem Ausscheiden aus der Studie) erfolgte nur, wenn der Prüfarzt einen kausalen



Studie	Operationalisierung
	<p>Zusammenhang mit dem Prüfmedikament vermutete. Die halbjährige und jährliche Evaluierung erfolgt innerhalb einer separaten Studie zur Langzeitnachbeobachtung gemäß den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden für 15 Jahre.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Da Tisagenlecleucel nur einmal verabreicht wird, ist eine Darstellung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ab Infusion nicht sinnvoll. Zum Therapieabbruch führende UE, die vor Behandlung oder während der Lymphodepletierenden Chemotherapie auftraten, werden dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</u></p> <p>Folgende UE von besonderem Interesse wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)</li> <li>• Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd)</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Tumorlysesyndrom</li> <li>• Schwerwiegende neurologische Ereignisse *</li> </ul> <p><u>Dargestellt werden im Folgenden die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten mit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- UE differenziert nach Schweregrad</li> <li>- Zum Therapieabbruch führende UE vor Infusion</li> <li>- Schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</li> <li>- UE von speziellem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</li> <li>- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftreten</li> <li>- Schwere UE (CTCAE-Grad 3+4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftreten</li> <li>- Schwerwiegende UE (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten auftreten</li> </ul> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen Patienten für UE, die zwischen Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie erhoben wurden, bzw. auf Basis der Sicherheitspopulation für alle weiteren Studienphasen.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p>
<b>Riedell 2020</b>	Es wurden CRS und neurologische Ereignisse erfasst. Die Graduierung erfolgte, gemäß dem Standard der einzelnen teilnehmenden Zentren, auf Basis unterschiedlicher Systeme (CARTOX, Penn scale, ASTCT, Lee scale) und wurde sowohl auf dieser Basis als auch entsprechend der ASTCT-Kriterien ausgewertet.
<b>Jaglowski 2019</b>	Zytokin-Freisetzungssyndrom und Enzephalopathiesyndrom (Immune-Effector-Cell-associated-Neurotoxicity-Syndrome ICANS) wurden gemäss der ASTCT Kriterien erhoben.
<b>SCHOLAR-1 (n = 390)</b>	Nicht erhoben.
<b>Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)</b>	Es wurden CRS und neurologische Ereignisse erfasst. Die Graduierung des CRS erfolgte gemäß der Lee Skala und die Graduierung der neurologischen Ereignisse anhand des NCI CTCAE-Systems Version 4.03.

Studie	Operationalisierung
<p>AESI: Adverse events of special interest [<i>Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse</i>]; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CARTOX: CAR T cell-therapy-associated TOXicity; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DAP: Data Analysis Plan [<i>Datenanalyseplan</i>]; CRF: Case Report Form [<i>Elektronischer Prüfbogen</i>]; ICANS: Immune-Effector-Cell-associated-Neurotoxicity-Syndrom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom; PML: Progressive multifokale Leukoenzephalopathie; PT: Preferred Term; SMQ: MedDRA Standardised Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TBL: Total Bilirubin; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper limit of normal.</p> <p>* Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.</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 **JULIET** handelt es sich um eine einarmige offene Studie. Da die Untersuchungen zur Sicherheit aus dem Erfassen aller Unerwünschten Ereignisse bestanden, wird davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Unerwünschten Ereignisse kein relevantes Verzerrungspotential gegeben ist. Zu beiden Beobachtungsstudien sind keine, mit einer Vollpublikation vergleichbaren Daten zur Operationalisierung verfügbar. Es wird aber davon ausgegangen, dass bei Registerdaten eine umfassende Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgt und damit kein relevantes Verzerrungspotential besteht.

*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 4-68: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>UE, alle CTCAE-Grade</b>	<b>144 (86,2)</b>	<b>90 (82,6)</b>	<b>115 (100)</b>	<b>115 (100)</b>	<b>71 (71,0)</b>	<b>28 (59,6)</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (1,2)	18 (16,5)	3 (2,6)	6 (5,2)	8 (8,0)	4 (8,5)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	26 (15,6)	22 (20,2)	8 (7,0)	11 (9,6)	13 (13,0)	10 (21,3)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	43 (25,7)	22 (20,2)	31 (27,0)	35 (30,4)	24 (24,0)	10 (21,3)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	73 (43,7)	28 (25,7)	73 (63,5)	63 (54,8)	26 (26,0)	4 (8,5)
UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen	144 (86,2)	90 (82,6)	115 (100)	115 (100)	70 (70,0)	28 (59,6)
<b>UE, CTCAE-Grad 3/4</b>	<b>116 (69,5)</b>	<b>50 (45,9)</b>	<b>104 (90,5)</b>	<b>98 (85, 2%)</b>	<b>50 (50,0)</b>	<b>14 (29,8)</b>
UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen	116 (69,5)	50 (45,9)	104 (90,5)	98 (85, 2%)	49 (49,0)	14 (29,8)
<b>SUE</b>	<b>73 (43,7)</b>	<b>7 (6,5)</b>	<b>81 (70,4)</b>	<b>56 (48,7)</b>	<b>30 (30,0)</b>	<b>12 (25,5)</b>
SUE nicht erkrankungsbezogen	73 (43,7)	7 (6,5)	80 (69,6)	56 (48,7)	29 (29,0)	12 (25,5)
<b>Zum Therapieabbruch führende UE</b>	<b>9 (5,4)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>
Zum Therapieabbruch führende UE nicht erkrankungsbezogen	8 (4,8)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
<b>AESI, alle CTCAE- Grade</b>	<b>88 (52,7)</b>	<b>20 (18,3)</b>	<b>99 (86,1)</b>	<b>91 (79,1)</b>	<b>42 (42,0)</b>	<b>20 (42,6)</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (1,2)	1 (0,9)	8 (7,0)	12 (10,4)	4 (4,0)	3 (6,4)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	32 (19,2)	13 (11,9)	17 (14,8)	15 (13,0)	18 (18,0)	10 (21,3)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	28 (16,8)	5 (4,6)	43 (37,4)	36 (31,3)	16 (16,0)	6 (12,8)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	26 (15,6)	1 (0,9)	31 (27,0)	28 (24,3)	4 (4,0)	1 (2,1)

AESI: Adverse Events of Special Interest [*UE von besonderem Interesse*]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Ein Therapieabbruch aufgrund von UE post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.

Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 79; Tabelle 80; Tabelle 81; Tabelle 90; Tabelle 109; Tabelle 110; Tabelle 111; Tabelle 151; Tabelle 152; Tabelle 153; Tabelle 156; Tabelle 157; Tabelle 162; Tabelle 163

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang** mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%) (vmtl. Zusammenhang mit Tisagenlecleucel)	während Lympho- depletion <sup>a</sup> N' = 109	post-Infusion			
		Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion <sup>b</sup> N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion <sup>b</sup> N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion <sup>b</sup> N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion <sup>b</sup> N' = 47
<b>UE, alle CTCAE-Grade</b>	<b>42 (38,5)</b>	<b>102 (88,7)</b>	<b>99 (86,1)</b>	<b>32 (32,0)</b>	<b>9 (19,1)</b>
CTCAE-Grad 1	7 (6,4)	11 (9,6)	12 (10,4)	2 (2,0)	2 (4,3)
CTCAE-Grad 2	7 (6,4)	18 (15,7)	20 (17,4)	7 (7,0)	2 (4,3)
CTCAE-Grad 3	7 (6,4)	35 (30,4)	35 (30,4)	11 (11,0)	4 (8,5)
CTCAE-Grad 4	21 (19,3)	38 (33,0)	32 (27,8)	12 (12,0)	1 (2,1)
UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen	42 (38,5)	102 (88,7)	99 (86,1)	32 (32,0)	9 (19,1)
<b>UE, CTCAE-Grad 3/4</b>	<b>28 (25,7)</b>	<b>73 (63,4)</b>	<b>67 (58,2)</b>	<b>23 (23,0)</b>	<b>5 (10,6)</b>
UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen	28 (25,7)	73 (63,4)	67 (58,2)	23 (23,0)	5 (10,6)
<b>SUE</b>	<b>3 (2,8)</b>	<b>58 (50,4)</b>	<b>47 (40,9)</b>	<b>11 (11,0)</b>	<b>5 (10,6)</b>
SUE nicht erkrankungsbezogen	3 (2,8)	58 (50,4)	47 (40,9)	11 (11,0)	5 (10,6)
<b>Zum Therapieabbruch führende UE</b>	<b>0</b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>
Zum Therapieabbruch führende UE <sup>a</sup> nicht erkrankungsbezogen	0	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>
<b>AESI, alle CTCAE-Grade</b>	<b>4 (3,7)</b>	<b>81 (70,4)</b>	<b>77 (67,0)</b>	<b>16 (16,0)</b>	<b>5 (10,6)</b>
CTCAE-Grad 1	0	14 (12,2)	15 (13,0)	3 (3,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 2	2 (1,8)	19 (16,5)	19 (16,5)	6 (6,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 3	1 (0,9)	32 (27,8)	27 (23,5)	7 (7,0)	3 (6,4)
CTCAE-Grad 4	1 (0,9)	16 (13,9)	16 (13,9)	0	0

AESI: Adverse Events of Special Interest [UE von besonderem Interesse]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird

c: Ein Therapieabbruch aufgrund von UE post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.

Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.3.1-1.5; Tabelle 14.3.1-3.4; CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 126); Tabelle 127; Tabelle 131; Tabelle 138; Tabelle 139, Tabelle 182, Tabelle 183, Tabelle 184, Tabelle 185, Tabelle 187

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10%** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>77 (46,1)</b>	<b>21 (19,3)</b>	<b>71 (61,7)</b>	<b>68 (59,1)</b>	<b>20 (20,0)</b>	<b>3 (6,4)</b>
Anämie	56 (33,5)	21 (19,3)	55 (47,8)	50 (43,5)	14 (14,0)	1 (2,1)
Febrile Neutropenie	26 (15,6)	0	19 (16,5)	17 (14,8)	2 (2,0)	2 (4,3)
Neutropenie	12 (7,2)	0	23 (20,0)	20 (17,4)	9 (9,0)	0
Thrombozytopenie	15 (9,0)	0	15 (13,0)	12 (10,4)	8 (8,0)	0
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>12 (10,4)</b>	<b>11 (9,6)</b>	<b>1 (1,0)</b>	<b>0</b>
Tachykardie	0	0	12 (10,4)	11 (9,6)	1 (1,0)	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>38 (22,8)</b>	<b>28 (25,7)</b>	<b>68 (59,1)</b>	<b>54 (47,0)</b>	<b>19 (19,0)</b>	<b>0</b>
Abdominalschmerz	10 (6,0)	0	10 (8,7)	10 (8,7)	0	0
Diarrhö	11 (6,6)	0	36 (31,3)	31 (27,0)	7 (7,0)	0
Erbrechen	14 (8,4)	0	10 (8,7)	6 (5,2)	4 (4,0)	0
Obstipation	11 (6,6)	10 (9,2)	19 (16,5)	11 (9,6)	8 (8,0)	0
Übelkeit	13 (7,8)	24 (22,0)	33 (28,7)	28 (24,3)	6 (6,0)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>0</b>	<b>12 (11,0)</b>	<b>74 (64,3)</b>	<b>65 (56,5)</b>	<b>21 (21,0)</b>	<b>5 (10,6)</b>
Ermüdung	17 (10,2)	12 (11,0)	30 (26,1)	21 (18,3)	10 (10,0)	2 (4,3)
Fieber	28 (16,8)	0	41 (35,7)	35 (30,4)	7 (7,0)	2 (4,3)
Grippeähnliche Erkrankung	0	0	10 (8,7)	4 (3,5)	4 (4,0)	2 (4,3)
Ödem peripher	0	0	17 (14,8)	14 (12,2)	4 (4,0)	0
Schüttelfrost	0	0	14 (12,2)	14 (12,2)	0	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zytokin- Freisetzungssyndrom	0	0	66 (57,4)	66 (57,4)	0	0

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>33 (19,8)</b>	<b>0</b>	<b>28 (24,3)</b>	<b>11 (9,6)</b>	<b>16 (16,0)</b>	<b>8 (17,0)</b>
Harnwegsinfektion	11 (6,6)	0	10 (8,7)	4 (3,5)	5 (5,0)	3 (6,4)
Infektion der oberen Atemwege	0	0	14 (12,2)	4 (3,5)	8 (8,0)	2 (4,3)
Pneumonie	13 (7,8)	0	11 (9,6)	4 (3,5)	3 (3,0)	5 (10,6)
Sepsis	11 (6,6)	0	0	0	0	0
<b>Untersuchungen</b>	<b>59 (35,3)</b>	<b>28 (25,7)</b>	<b>72 (62,6)</b>	<b>68 (59,1)</b>	<b>25 (25,0)</b>	<b>4 (8,5)</b>
Gewicht erniedrigt	10 (6,0)	0	14 (12,2)	10 (8,7)	5 (5,0)	1 (2,1)
Kreatinin im Blut erhöht	0	0	12 (10,4)	12 (10,4)	1 (1,0)	0
Leukozytenzahl erniedrigt	24 (14,4)	19 (17,4)	41 (35,7)	36 (31,3)	10 (10,0)	3 (6,4)
Neutrophilenzahl erniedrigt	20 (12,0)	15 (13,8)	40 (34,8)	37 (32,2)	11 (11,0)	2 (4,3)
Thrombozytenzahl vermindert	31 (18,6)	10 (9,2)	39 (33,9)	38 (33,0)	10 (10,0)	1 (2,1)
Lymphozytenzahl vermindert	14 (8,4)	0	0	0	0	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>31 (18,6)</b>	<b>0</b>	<b>49 (42,6)</b>	<b>44 (38,3)</b>	<b>9 (9,0)</b>	<b>2 (4,3)</b>
Appetit vermindert	10 (6,0)	0	16 (13,9)	13 (11,3)	3 (3,0)	1 (2,1)
Hypokaliämie	18 (10,8)	0	26 (22,6)	22 (19,1)	6 (6,0)	1 (2,1)
Hypomagnesiämie	0	0	19 (16,5)	19 (16,5)	1 (1,0)	0
Hypophosphatämie	12 (7,2)	0	19 (16,5)	17 (14,8)	2 (2,0)	0
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<b>11 (6,6)</b>	<b>0</b>	<b>20 (17,4)</b>	<b>11 (9,6)</b>	<b>10 (10,0)</b>	<b>0</b>
Arthralgie	0	0	11 (9,6)	6 (5,2)	6 (6,0)	0
Schmerz in einer Extremität	0	0	11 (9,6)	6 (5,2)	5 (5,0)	0
Rückenschmerzen	11 (6,6)	0	0	0	0	0

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019						
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>32 (27,8)</b>	<b>29 (25,2)</b>	<b>6 (6,0)</b>	<b>0</b>
Kopfschmerzen	0	0	24 (20,9)	21 (18,3)	4 (4,0)	0
Schwindelgefühl	0	0	14 (12,2)	12 (10,4)	2 (2,0)	0
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>19 (16,5)</b>	<b>16 (13,9)</b>	<b>3 (3,0)</b>	<b>0</b>
Angst	0	0	12 (10,4)	9 (7,8)	3 (3,0)	0
Verwirrheitszustand	0	0	10 (8,7)	9 (7,8)	1 (1,0)	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>14 (8,4)</b>	<b>0</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>8 (7,0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Akute Nierenschädigung	14 (8,4)	0	10 (8,7)	8 (7,0)	0	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>17 (10,2)</b>	<b>0</b>	<b>36 (31,3)</b>	<b>24 (20,9)</b>	<b>10 (10,0)</b>	<b>2 (4,3)</b>
Dyspnoe	17 (10,2)	0	19 (16,5)	17 (14,8)	2 (2,0)	0
Husten	0	0	20 (17,4)	10 (8,7)	8 (8,0)	2 (4,3)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>11 (6,6)</b>	<b>0</b>	<b>29 (25,2)</b>	<b>27 (23,5)</b>	<b>3 (3,0)</b>	<b>0</b>
Hypotonie	11 (6,6)	0	29 (25,2)	27 (23,5)	3 (3,0)	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse						
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 94; Tabelle 95 Tabelle 96						

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die **bei mindestens 10%** der Patienten **oder** die **bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten**, bei denen ein **Zusammenhang** mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%) (vmtl. Zusammenhang mit Tisagenlecleucel)	während Lympho- depletion <sup>a</sup>  N' = 109	post-Infusion			
		Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 47
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>13 (11,9)</b>	<b>34 (29,6)</b>	<b>30 (26,1)</b>	<b>6 (6,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
Anämie	13 (11,9)	22 (19,1)	18 (15,7)	6 (6,0)	0
Febrile Neutropenie	0	15 (13,0)	14 (12,2)	0	1 (2,1)
<b>Herzerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>11 (9,6)</b>	<b>11 (9,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Tachykardie	0	11 (9,6)	11 (9,6)	0	0
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>10 (9,2)</b>	<b>20 (17,4)</b>	<b>19 (16,5)</b>	<b>1 (1,0)</b>	<b>0</b>
Diarrhö	0	12 (10,4)	11 (9,6)	1 (1,0)	0
Übelkeit	10 (9,2)	10 (8,7)	10 (8,7)	0	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>0</b>	<b>42 (36,5)</b>	<b>37 (32,2)</b>	<b>6 (6,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
Ermüdung	0	15 (13,0)	13 (11,3)	3 (3,0)	0
Fieber	0	29 (25,2)	25 (21,7)	3 (3,0)	1 (2,1)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	66 (57,4)	66 (57,4)	0	0
<b>Untersuchungen</b>	<b>16 (14,7)</b>	<b>33 (28,7)</b>	<b>31 (27,0)</b>	<b>11 (11,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
Leukozytenzahl erniedrigt	13 (11,9)	19 (16,5)	16 (13,9)	6 (6,0)	1 (2,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	11 (10,1)	21 (18,3)	17 (14,8)	8 (8,0)	0
Thrombozytenzahl vermindert	0	20 (17,4)	20 (17,4)	4 (4,0)	0
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>0</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Kopfschmerzen	0	10 (8,7)	10 (8,7)	0	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>23 (20,0)</b>	<b>23 (20,0)</b>	<b>1 (1,0)</b>	<b>0</b>
Hypotonie	0	23 (20,0)	23 (20,0)	1 (1,0)	0

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse  
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 132; Tabelle 133



Tabelle 4-72: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 4)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten** auftraten, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Patienten mit UE ..., n (%)</b>						
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>67 (40,1)</b>	<b>8 (7,3)</b>	<b>63 (54,8)</b>	<b>60 (52,2)</b>	<b>18 (18,0)</b>	<b>3 (6,4)</b>
Anämie	41 (24,6)	8 (7,3)	45 (39,1)	41 (35,7)	10 (10,0)	1 (2,1)
Febrile Neutropenie	26 (15,6)	0	19 (16,5)	17 (14,8)	2 (2,0)	2 (4,3)
Neutropenie	12 (7,2)	0	23 (20,0)	20 (17,4)	9 (9,0)	0
Thrombozytopenie	15 (9,0)	0	14 (12,2)	11 (9,6)	8 (8,0)	0
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>10 (6,0)</b>	<b>0</b>	<b>12 (10,4)</b>	<b>8 (7,0)</b>	<b>5 (5,0)</b>	<b>0</b>
Ermüdung	0	0	7 (6,1)	5 (4,3)	2 (2,0)	0
Fieber	10 (6,0)	0	6 (5,2)	3 (2,6)	3 (3,0)	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>26 (22,6)</b>	<b>26 (22,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	26 (22,6)	26 (22,6)	0	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>20 (12,0)</b>	<b>0</b>	<b>8 (7,0)</b>	<b>3 (2,6)</b>	<b>3 (3,0)</b>	<b>3 (6,4)</b>
Pneumonie	10 (6,0)	0	8 (7,0)	3 (2,6)	3 (3,0)	3 (6,4)
Sepsis	11 (6,6)	0	0	0	0	0
<b>Untersuchungen</b>	<b>52 (31,1)</b>	<b>15 (13,8)</b>	<b>62 (53,9)</b>	<b>56 (48,7)</b>	<b>18 (18,0)</b>	<b>2 (4,3)</b>
Leukozytenzahl erniedrigt	22 (13,2)	12 (11,0)	37 (32,2)	32 (27,8)	10 (10,0)	2 (4,3)
Neutrophilenzahl erniedrigt	20 (12,0)	10 (9,2)	39 (33,9)	36 (31,3)	10 (10,0)	0
Thrombozytenzahl vermindert	29 (17,4)	0	32 (27,8)	31 (27,0)	8 (8,0)	0
Lymphozytenzahl erniedrigt	14 (8,4)	0	0	0	0	0
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>21 (18,3)</b>	<b>17 (14,8)</b>	<b>5 (5,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
Hypokaliämie	0	0	10 (8,7)	6 (5,2)	4 (4,0)	1 (2,1)
Hypophosphatämie	0	0	15 (13,0)	13 (11,3)	2 (2,0)	0
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>6 (5,2)</b>	<b>5 (4,3)</b>	<b>1 (1,0)</b>	<b>0</b>
Akute Nierenschädigung	0	0	6 (5,2)	5 (4,3)	1 (1,0)	0

Studie	Tisagenlecleucel					
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>9 (7,8)</b>	<b>2 (2,0)</b>	<b>0</b>
Hypotonie	0	0	10 (8,7)	9 (7,8)	2 (2,0)	0
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>9 (5,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Dyspnoe	9 (5,4)	0	0	0	0	0
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse						
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 99; Tabelle 100; Tabelle 135						

Tabelle 4-73: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 – 4)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten** auftraten und bei denen ein **Zusammenhang** mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%) (vmtl. Zusammenhang mit Tisagenlecleucel)	während Lympho- depletion <sup>a</sup> N' = 109	post-Infusion			
		Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion <sup>b</sup> N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion <sup>b</sup> N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion <sup>b</sup> N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion <sup>b</sup> N' = 47
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>0</b>	<b>33 (28,7)</b>	<b>30 (26,1)</b>	<b>5 (5,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
Anämie	0	18 (15,7)	14 (12,2)	4 (4,0)	0
Febrile Neutropenie	0	16 (13,9)	14 (12,2)	0	1 (2,1)
Neutropenie	0	8 (7,0)	8 (7,0)	2 (2,0)	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>26 (22,6)</b>	<b>26 (22,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	26 (22,6)	26 (22,6)	0	0
<b>Untersuchungen</b>	<b>0</b>	<b>30 (26,1)</b>	<b>27 (23,5)</b>	<b>9 (9,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
Leukozytenzahl erniedrigt	0	17 (14,8)	14 (12,2)	6 (6,0)	1 (2,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0	21 (18,3)	17 (14,8)	7 (7,0)	0
Thrombozytenzahl vermindert	0	13 (11,3)	13 (11,3)	2 (2,0)	0
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>0</b>	<b>9 (7,8)</b>	<b>9 (7,8)</b>	<b>1 (1,0)</b>	<b>0</b>
Hypotonie	0	9 (7,8)	9 (7,8)	1 (1,0)	0

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse  
a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.  
b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird  
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 134; Tabelle 137

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019			post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)	Vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>19 (11,4)</b>	<b>0</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>7 (6,1)</b>	<b>2 (2,0)</b>	<b>1 (1,2)</b>
Febrile Neutropenie	19 (11,4)	0	10 (8,7)	7 (6,1)	2 (2,0)	1 (1,2)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>14 (8,4)</b>	<b>0</b>	<b>9 (7,8)</b>	<b>4 (3,5)</b>	<b>4 (4,0)</b>	<b>1 (1,2)</b>
Fieber	14 (8,4)	0	9 (7,8)	4 (3,5)	4 (4,0)	1 (1,2)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>31 (27,0)</b>	<b>31 (27,0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	31 (27,0)	31 (27,0)	0	0
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>9 (5,4)</b>	<b>0</b>	<b>7 (6,1)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>3 (3,0)</b>	<b>4 (8,5)</b>
Pneumonie	0	0	7 (6,1)	1 (0,9)	3 (3,0)	4 (8,5)
Sepsis	9 (5,4)	0	0	0	0	0
n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschte Ereignisse						
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 104; Tabelle 105; Tabelle 106						

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten** auftraten und bei denen ein **Zusammenhang** mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tisagenlecleucel			
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Alle Patienten Safety Set (infused)				
Patienten mit UE ..., n (%) (vmtl. Zusammenhang mit Tisagenlecleucel)	Während Lympho- depletion <sup>a</sup>	post-Infusion			
		Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion
	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<b>0</b>	<b>7 (6,1)</b>	<b>6 (5,2)</b>	<b>0</b>	<b>1 (1,2)</b>
Febrile Neutropenie	0	7 (6,1)	6 (5,2)	0	1 (2,1)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>0</b>	<b>6 (5,2)</b>	<b>3 (2,6)</b>	<b>3 (3,0)</b>	<b>0</b>
Fieber	0	6 (5,2)	3 (2,6)	3 (3,0)	0
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>0</b>	<b>31 (27,0)</b>	<b>31 (27,0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	31 (27,0)	31 (27,0)	0	0
<p>n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes UE;  UE: Unerwünschte Ereignisse  a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden  Chemotherapie vermutet wird.  b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird  Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 136; Tabelle 137</p>					

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** aus Studie **JULIET**, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%)	Vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>2 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>
Multiorgan- dysfunktionssyndrom	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen / Erkrankungen des Immunsystems</b>	<b>2 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>
Infektion	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Grippe	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Sepsis	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<b>2 (1,2)</b>	<b>0</b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>
Hirnschädigung	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Epilepsie	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>3 (1,8)</b>	<b>0</b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>
Aspirationspneumonie	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Akute respiratorische Insuffizienz	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Dyspnö	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Hypoxie	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Pneumonitis	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>			post-Infusion			
<b>Patienten mit UE ..., n (%)</b>	Vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	<b>2 (1,2)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>	<b>n. b.<sup>a</sup></b>
Hirnhautmetastasen <sup>b</sup>	0	1 (0,9)	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Krebsschmerzen	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
Endometriales Adenokarzinom	1 (0,6)	0	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>	n. b. <sup>a</sup>
<p>n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse  a: Ein Therapieabbruch aufgrund von UE post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.  b Hirnhautmetastasen ist als erkrankungsbezogenes Ereignis eingestuft  Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 90, Tabelle 91</p>						

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang** mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel				
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115</b>				
<b>Patienten mit UE ..., n (%)</b>	während Lympho depletion <sup>a</sup>  N' = 109	post-Infusion			
		Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	ab Infusion bis Woche 8 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 47
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>0</b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>	<b>n. b.<sup>c</sup></b>
Lungenblutung	0	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>	n. b. <sup>c</sup>
<p>n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse  a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.  b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird  c: Ein Therapieabbruch aufgrund von UE post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.</p> <p>Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 131</p>					



Tabelle 4-78: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** (AESI) aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%)	Vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 47
<b>Zytokin- Freisetzungssyndrom</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	16 (13,9)	16 (13,9)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	24 (20,9)	24 (20,9)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	16 (13,9)	17 (14,8)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	10 (8,7)	9 (7,8)	0	0
<b>Verlängerte B-Zell- Depletion oder Agammaglobulinämie</b>	<b>2 (2,4)</b>	<b>0</b>	<b>21 (18,3)</b>	<b>7 (6,1)</b>	<b>12 (12,0)</b>	<b>2 (4,3)</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (0,6)	0	6 (5,2)	1 (0,9)	4 (4,0)	1 (2,1)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	3 (1,8)	0	7 (6,1)	2 (1,7)	4 (4,0)	1 (2,1)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	8 (7,0)	4 (3,5)	4 (4,0)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0
<b>Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)</b>	<b>7 (4,2)</b>	<b>4 (3,7)</b>	<b>52 (45,2)</b>	<b>52 (45,2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	4 (3,5)	4 (3,5)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (0,6)	2 (1,8)	9 (7,8)	9 (7,8)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (0,6)	1 (0,9)	20 (17,4)	20 (17,4)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	5 (3,0)	1 (0,9)	19 (16,5)	19 (16,5)	0	0
<b>Infektionen</b>	<b>79 (47,3)</b>	<b>15 (13,8)</b>	<b>68 (59,1)</b>	<b>43 (37,4)</b>	<b>40 (40,0)</b>	<b>17 (36,2)</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (1,2)	1 (0,9)	5 (4,3)	7 (6,1)	3 (3,0)	2 (4,3)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	29 (17,4)	11 (10,1)	24 (20,9)	14 (12,2)	19 (19,0)	9 (19,1)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	30 (18,0)	3 (2,8)	32 (27,8)	20 (17,4)	14 (14,0)	5 (10,6)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	18 (10,8)	0	7 (6,1)	2 (1,7)	4 (4,0)	1 (2,1)

Studie	Tisagenlecleucel					
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Enrolled Set (ITT) N = 167	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit UE ..., n (%)	Vor Behandlung  N = 167	während Lympho- depletion  N' = 109	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion  N' = 47
<b>Schwerwiegende neurologische Ereignisse*</b>	<b>17 (10,2)</b>	<b>3 (2,8)</b>	<b>27 (23,5)</b>	<b>23 (20,0)</b>	<b>5 (5,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	3 (1,8)	1 (0,9)	7 (6,1)	6 (5,2)	1 (1,0)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	4 (2,4)	1 (0,9)	5 (4,3)	4 (3,5)	1 (1,0)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	6 (3,6)	1 (0,9)	10 (8,7)	8 (7,0)	3 (3,0)	1 (2,1)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	4 (2,4)	0	5 (4,3)	5 (4,3)	0	0
<b>Tumorlysesyndrom</b>	<b>5 (3,0)</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,7)</b>	<b>2 (1,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	4 (2,4)	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (0,6)	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
<p>AESI: Adverse Events of Special Interest [<i>UE von besonderem Interesse</i>]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse</p> <p>* Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.</p> <p>Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019 Tabelle 14.3.1-1.6; CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 109, Tabelle 110, Tabelle 111</p>						

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** (AESI), bei denen ein **Zusammenhang** mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit AESI ..., n (%) (vmtl. Zusammenhang mit Tisagenlecleucel) <sup>a</sup>	während Lympho- depletion <sup>a</sup>  N' = 109	post-Infusion			
		Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 47
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>	<b>0</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
CTCAE-Grad 1	0	16 (13,9)	16 (13,9)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	24 (20,9)	24 (20,9)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	16 (13,9)	16 (13,9)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	10 (8,7)	10 (8,7)	0	0
<b>Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</b>	<b>0</b>	<b>17 (14,8)</b>	<b>6 (5,2)</b>	<b>10 (10,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>
CTCAE-Grad 1	0	5 (4,3)	1 (0,9)	3 (3,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 2	0	5 (4,3)	2 (1,7)	3 (3,0)	0
CTCAE-Grad 3	0	7 (6,1)	3 (2,6)	4 (4,0)	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0
<b>Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)</b>	<b>2 (1,8)</b>	<b>26 (22,6)</b>	<b>26 (22,6)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
CTCAE-Grad 1	0	6 (5,2)	6 (5,2)	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (0,9)	2 (1,7)	2 (1,7)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	10 (8,7)	10 (8,7)	0	0
CTCAE-Grad 4	1 (0,9)	8 (7,0)	8 (7,0)	0	0
<b>Infektionen</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>21 (18,3)</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>11 (11,0)</b>	<b>4 (8,5)</b>
CTCAE-Grad 1	0	1 (0,9)	0	1 (1,0)	0
CTCAE-Grad 2	0	6 (5,2)	2 (1,7)	4 (4,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 3	1 (0,9)	14 (12,2)	8 (7,0)	6 (6,0)	3 (6,4)
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0

Studie	Tisagenlecleucel				
JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115				
Patienten mit AESI ..., n (%) (vmtl. Zusammenhang mit Tisagenlecleucel) <sup>a</sup>	während Lympho- depletion <sup>a</sup>  N' = 109	post-Infusion			
		Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 100	ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion <sup>b</sup>  N' = 47
<b>Schwerwiegende neurologische Ereignisse<sup>c</sup></b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>17 (14,8)</b>	<b>17 (14,8)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	4 (3,5)	4 (3,5)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (0,9)	3 (2,6)	3 (2,6)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	6 (5,2)	6 (5,2)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	4 (3,5)	4 (3,5)	0	0
<b>Tumorlysesyndrom</b>	<b>0</b>	<b>2 (1,7)</b>	<b>2 (1,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0

AESI: Adverse Events of Special Interest [*UE von besonderem Interesse*]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird

c: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 138; Tabelle 139.

Tabelle 4-80: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie **JULIET**

Studie	Tisagenlecleucel
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>Safety Set (infused) N = 115</b>
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)</b>	
Nein	49 (42,6)
Ja	66 (57,4)
<b>Maximaler Schweregrad n (%)</b>	
1	16 (13,9)
2	24 (20,9)
3	17 (14,8)
4	9 (7,8)
<b>Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom n(%)</b>	
<b>0</b>	
<b>Zeit bis zum Auftreten in Tagen</b>	
n	66
Mittelwert (SD)	4,1 (6,14)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 51)
<b>Dauer in Tagen</b>	
n	66
Mittelwert (SD)	8,2 (4,94)
Median (Min; Max)	7,0 (2; 30)
<b>Zeit bis zu einem Grad 3/4 CRS<sup>a</sup> in Tagen</b>	
n	26
Mittelwert (SD)	4,2 (2,32)
Median (Min; Max)	4,0 (2; 10)
<b>Systemische Anti-Zytokin-Therapie, n (%)</b>	
Tocilizumab	18 (27,3)
Kortikosteroide	12 (18,2)
CRS: Cytokine release syndrome [ <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i> ]; SD: Standard deviation [ <i>Standardabweichung</i> ]	
a: Zur Bewertungs des Schweregrades des CSR wurden die Penn Kriterien herangezogen (66).	
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.3.1-4.1	

100 % der Patienten wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein UE auf (Tabelle 4-68), UE der Grade 3 und 4 traten bei insgesamt 90,5 % der Patienten der **JULIET**-Studie auf (Tabelle 4-68). Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen deutlich höher als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3 und 4) während der Lymphozytendepletion bei 45,9 %, innerhalb der ersten acht Wochen bei 85,2 %, im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" bei 50,0 % und "nach einem Jahr" bei 29,8 % (Tabelle 4-68). **Therapieassoziierte UE** (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird) der Grade 3 und 4 traten im gesamten betrachteten

Zeitraum bei 63,4 % der infundierten Patienten auf (Tabelle 4-69). Im Zeitraum während der Lymphozytendepletion wurden sie bei 25,7 % der Patienten beobachtet, in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 58,2 %, im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" bei 23,0 % und mehr als ein Jahr nach der Infusion bei 10,6 % der Patienten (Tabelle 4-69). **Schwerwiegende UE** aller Grade und zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 70,4 % der Patienten auf (Tabelle 4-69). Therapieassoziierte SUE traten bei 50,4 % auf (Tabelle 4-69). 86,1 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten wiesen zu irgendeinem Studienzeitpunkt mindestens ein **UE von besonderem Interesse** auf (Tabelle 4-69). Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 70,4 % der Patienten beobachtet (Tabelle 4-69).

Zu den UE von besonderem Interesse (AESI) zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse<sup>30</sup> und das Tumolyse-syndrom. Basierend auf den aktuellen klinischen Erfahrungen treten die UE von besonderem Interesse typischerweise innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und klingen anschließend wieder ab. Die im Studienreport enthaltene Liste der AESI entspricht dem aktuellen Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel.

Das **therapieassoziierte Zytokin-Freisetzungssyndrom** (CRS) trat innerhalb der ersten 8 Wochen nach Infusion bei 57,4 % der Patienten auf (22,6 % von den Graden 3 oder 4). Im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" und mehr als ein Jahr nach der Infusion trat es bei keinem Patienten mehr auf (Tabelle 4-79). Im Median trat das CRS an Tag 3 nach Infusion auf und war im Median nach sieben Tagen wieder abgeklungen (7).

**Länger anhaltende Zytopenien** traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 45,2 % der Patienten auf (Tabelle 4-78). Bei 22,6% der Patienten wurden therapieassoziierte länger anhaltende Zytopenien beobachtet (Tabelle 4-79). Am häufigsten waren dabei Anämien, Thrombozytopenien und Leukopenien (7). Im Median normalisierten sich die Hämoglobinwerte innerhalb von 60 Tagen. Thrombozytopenien und Leukopenien waren im Median nach 83 bzw. 58 Tagen abgeklungen (7).

Eine **Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 18,3 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 14,8 %) (Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79).

**Infektionen** traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 59,1 % der Patienten auf (Tabelle 4-78). Die Häufigkeit therapieassoziiierter Infektionen lag bei 18,3 % (Tabelle 4-79). Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 33,9 % der Patienten auf (therapieassoziiert Grad 3: 12,2 %; therapieassoziiert Grad 4: keine) (Tabelle 4-78 und Tabelle

---

<sup>30</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

4-79). Im Median traten die Infektionen 90 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und waren im Median nach 21 Tagen wieder abgeklungen.

**Schwerwiegende neurologische Ereignisse**<sup>31</sup> traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 23,5 % der Patienten auf (Tabelle 4-78), die Häufigkeit schwerwiegender therapieassoziiertes neurologischer Ereignisse lag bei 14,8 % (Tabelle 4-79). Bei 13,0 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3 und 4 auf (therapieassoziiert: 8,7 %) (Tabelle 4-78 und Tabelle 4-79). Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Verwirrheitszustände und Enzephalopathie. Die Ereignisse traten im Median sechs Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf. Im Median waren die Episoden nach 13 Tagen wieder abgeklungen (7).

Ein **Tumorlysesyndrom** trat bis zum Datenschnitt am 01. Juli. 2019 bei zwei Patienten auf (Tabelle 4-78). 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 (67).

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Tisagenlecleucel; Patienten mit Ereignis (%)	Riedell et al.	JULIET
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom - n (%)</b>		
Alle Grade	33 (41)	66 (57,4)
≥ Grad 3	1 (1)	26 (29,9)
Mediane Dauer (Tage)	3	7
<b>Neurologische Ereignisse- n (%)</b>		
Alle Grade	11 (14)	27 (23,5)
≥ Grad 3	0 (0)	15 (17,3)
Mediane Dauer (Tage)	4	n. e.
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Ereignisse		

Die Routinedaten bei Riedell et al. verzeichnen das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 41 % (33 / 80 auswertbaren Patienten) unter Tisagenlecleucel (CRS ≥ Grad 3: 1 %). Das Auftreten schwerwiegender neurologischer Ereignisse wird mit 14 % berichtet, davon keine Ereignisse der Schweregrade ≥ Grad 3, mit einem medianen Auftreten nach 6 Tagen und einer medianen Dauer von 3 Tagen. Diese Auswertung zeigt damit

<sup>31</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

noch geringere Häufigkeiten für diese beiden AESIs in der Routineversorgung als die **JULIET**-Studie.

Tisagenlecleucel; Patienten mit Ereignis (%)	Jaglowksi et al.	JULIET
Zytokin-Freisetzungssyndrom (%)	49,0	57,4
Mediane Dauer bis zum Auftreten (Tage)	4,0	3,0
Mediane Dauer (Tage)	5	7
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; ICANS: Immune-Effector-Cell-associated-Neurotoxicity-Syndrome		

Jaglowksi et al. berichten ein CRS bei insgesamt 49 % (CRS  $\geq$  Grad 3: 4 %) der Patienten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines CRS wird mit 4 Tagen (Range: 2-14 Tage) angegeben, dessen Anhalten mit 5 Tagen (Range: 4-8 Tage). Das Auftreten von Neurotoxizitäten wird insgesamt für 16 % der Patienten berichtet,  $\geq$  Grad 3 für 5 % der Patienten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten wird mit 8 Tagen (4-27 Tage), die mediane Dauer mit 14 Tagen angegeben (Range: 5-25 Tage) (9).

Insgesamt zeigen die Daten der Routineversorgung somit ein selteneres Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse als die Ergebnisse aus der **JULIET**-Studie.

In der Beobachtungsstudie von Jaglowksi et al. traten insgesamt 14 Todesfälle (29,8 %) nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. Alle Todesfälle waren auf die Krankheitsprogression zurückzuführen und stehen nicht im Zusammenhang mit Toxizitäten durch Tisagenlecleucel.

### Vergleich mit historischen Kontrollen

Aus dem Vergleich der **JULIET** und der ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) Daten ist nicht ersichtlich, welchen Einfluss die Unterschiede im Studiendesign z.B. in Hinblick auf den Einsatz einer Bridging-Chemotherapie und der Art der lymphodepletierenden Chemotherapie auf die Verträglichkeit hat.

Der Vergleich mit historischen Kontrollen aus den Zulassungsunterlagen ist für UE, UE  $\geq$  Grad 3 und SUE in Tabelle 4-81 für zwei verschiedene Zeiträume dargestellt. Im Zeitraum von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion, zeigten sich unter der Behandlung mit Tisagenlecleucel im Vergleich zur Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel weniger UE aller Grade (77,2 % vs. 88,1 %, RD: -10,9 [-21,4; -0,5]; p < 0,05) und weniger UE  $\geq$  Grad 3 (47,2 % vs. 49,5 %, RD: -2,3 [-16,3; 11,6]; p = 0,74). SUE traten unter Tisagenlecleucel jedoch häufiger auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel (9,6 % vs. 8,9 %, RD: 1,3 [-8,1; 10,6]; p = 0,79). Im Zeitraum zwischen erster Infusion bis 3 Monate nach Infusion traten sowohl unter Tisagenlecleucel, als auch unter Axicabtagen-Ciloleucel bei jedem Patienten mind. ein UE aller Grade auf. UE  $\geq$  Grad 3 traten weniger unter Tisagenlecleucel als unter Axicabtagen-Ciloleucel auf (84,9 % vs. 96,0 %, RD: -11,1 [-19,1; -3,2]; p < 0,01). SUE traten auch im Zeitraum zwischen erster Infusion bis 3 Monate nach Infusion häufiger unter Tisagenlecleucel auf (49,0 % vs. 44,6 %, RD: 4,4 [-8,6; 17,5]; p = 0,51).



Tabelle 4-81: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**

	Tisagenlecleucel	Axicabtagen-Ciloleucel	Tisagenlecleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel
<b>Vergleich mit ZUMA-1<sup>a,b</sup></b>	<b>UE Raten (%) N = 115</b>	<b>UE Raten (%) N = 101</b>	<b>RD [95%-KI]; p-Wert<sup>c</sup></b>
<b>Zeitraum: Von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion<sup>d</sup></b>			
UE alle Grade	77,2 %	88,1 %	-10,9 [-21,4; -0,5]; p < 0,05
UE ≥ Grad 3	47,2 %	49,5 %	-2,3 [-16,3; 11,6]; p = 0,74
SUE alle Grade	9,6 %	8,9 %	1,3 [-8,1; 10,6]; p = 0,79
<b>Zeitraum: Von Infusion bis 3 Monate nach Infusion</b>			
UE alle Grade	100,0 %	100,0 %	0,0 [0,0; 0,0]; p = 1,0
UE ≥ Grad 3	84,9 %	96,0 %	-11,1 [-19,1; -3,2]; p < 0,01
SUE alle Grade	49,0 %	44,6 %	4,4 [-8,6; 17,5]; p = 0,51
<p>KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>a. In der JULIET-Studie wurden infundierte Patienten beider Kohorten (FAS, Main Cohort and Kohorte A) und in der ZUMA-1 Studie infundierte Patienten der Phase 2 Studie eingeschlossen.</p> <p>b. In der JULIET-Studie wurde das Zytokin-Freisetzungssyndrom anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS) graduiert und in der ZUMA-1 Studie mittels der Lee Skala. Andere UE wurden in beiden Studien mittels der National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 klassifiziert.</p> <p>c. Vor dem Matching wurden die UE-Raten mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen und nach dem Matching mittels des gewichteten Chi-Quadrat-Tests.</p> <p>d. Der verwendete Zeitraum beginnt mit der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und endete einen Tag vor Beginn der Infusion.</p>			
Quellen: Analysis Group (15); Yescarta Dossier (Modul 4) (19); Locke 2019 (20)			

Tabelle 4-82: Ergebnisse des historischen Vergleichs (Axicabtagen-Ciloleucel (ZUMA-1)) für den Endpunkt Ergebnisse für Endpunkt **unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)**

	<b>Tisagenlecleucel</b>	<b>Axicabtagen-Ciloleucel</b>	<b>Tisagenlecleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel</b>
<b>Vergleich mit ZUMA-1<sup>a-d</sup></b>	<b>UE Raten (%) N = 115</b>	<b>UE Raten (%) N = 101</b>	<b>RD [95%-KI]; p-Wert<sup>e</sup></b>
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>			
Alle	58,4 %	93,1 %	-34,7 [-46,1; -23,3]; p < 0,01
<b>Neurologische Ereignisse<sup>f</sup></b>			
Alle	17,2 %	65,3 %	-48,1 [-60,2; -36,0]; p < 0,01
Grad $\geq$ 3	7,9 %	30,7 %	-22,8 [-33,6; -11,9]; p < 0,01
<b>Behandlungsbedingter Tod<sup>g</sup></b>	0,0 %	2,0 %	-2,0 [-4,7; 0,7]; p = 0,15
<p>KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko</p> <p>a. In der JULIET-Studie wurden infundierte Patienten beider Kohorten (FAS, Main Cohort and Kohorte A) und in der ZUMA-1 Studie infundierte Patienten der Phase 2 Studie eingeschlossen.</p> <p>b. In der JULIET-Studie wurde das Zytokin-Freisetzungssyndrom anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS) graduiert und in der ZUMA-1 Studie mittels der Lee Skala. Andere UE wurden in beiden Studien mittels der National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) Version 4.03 klassifiziert.</p> <p>c. In der JULIET-Studie wurden UE die zu Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis 24 Monate nach Infusion oder bis Krankheitsprogression, je nachdem was zuerst auftrat, zusammengefasst. In der ZUMA-1 Studie wurden UE die zu Beginn der Leukapharese bis 24 Monate nach Infusion oder bis Krankheitsprogression, je nachdem was zuerst auftrat, zusammengefasst. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurde als Startzeitpunkt in der JULIET-Studie gewählt, da der Zeitpunkt zur Leukapharese bei dem meisten Patienten nicht verfügbar ist.</p> <p>d. In der ZUMA-1 Studie wurde ein laufendes UE definiert als ein UE mit einer Dauer von 28 Tagen oder länger.</p> <p>e. Vor dem Matching wurden die UE-Raten mittels des Chi-Quadrat-Tests verglichen und nach dem Matching mittels des gewichteten Chi-Quadrat-Tests.</p> <p>f. In der JULIET-Studie wurden neurologische Ereignisse auf Patientenebene als "schwerwiegende neurologische Ereignisse" erfasst. Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.</p> <p>g. Behandlungsbedingter Tod wurde in beiden Studien über die gesamte Studiendauer erfasst.</p> <p>Quellen: Analysis Group (15); Yescarta Dossier (Modul 4) (19); Locke 2019 (20)</p>			

### Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

Riedell et al. vergleichen das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms sowie neurologischer Ereignisse in einer parallelen Auswertung, während Jaglowski et al. und Pasquini et al. wirkstoffspezifische Auswertungen berichten. Sowohl Jaglowski et al. (Tisagenlecleucel) als auch Pasquini et al. (Axicabtagen-Ciloleucel) werten aber retrospektiv Daten des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) aus, so dass sowohl aufgrund

der Vergleichbarkeit von Datenbasis, Analysemethoden, Analysezeitpunkt als auch der Patientencharakteristika von einer hinreichenden Homogenität für eine Gegenüberstellung der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Die Ergebnisse von Riedell et al. zeigen durchgängig ein deutlich geringeres Auftreten beider AESIs unter Tisagenlecleucel: Die Häufigkeit eines CRS beträgt gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel weniger als die Hälfte, bei den neurologischen Ereignissen ist es weniger als ein Drittel. Die Ergebnisse der beiden Auswertungen auf Basis des CIBMTR entsprechen in Richtung und Ausmaß den Resultaten bei Riedell et al., zeigen also ebenfalls erheblich geringere Häufigkeiten für das Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse unter Tisagenlecleucel. Auch Denlinger et al. berichten in ihrer monozentrischen Auswertung drastisch geringere Häufigkeiten für das Auftreten eines CRS bzw. ICANS (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, *Enzephalopathiesyndrom*).

	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski) %	Riedell et al. n (%)	CIBMTR (Pasquini) %	Riedell et al. n (%)
CRS (Alle Grade)	49 % <sup>1</sup>	33 (41)	80-84 % <sup>3,4</sup>	134 (85)
Grad 3	0 % <sup>1</sup>	1 (1)	-	13 (8)
Neurologische Ereignisse	16 % <sup>2</sup>	11 (14)	55-64 % <sup>2,5</sup>	80 (53)
Grad 3	1 % <sup>2</sup>	0	10 % <sup>2</sup>	50 (33)

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CRS: Cytokine release syndrome [*Zytokin-Freisetzungssyndrom*]; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [*Enzephalopathiesyndrom*]

<sup>1</sup> ASTCT Skala  
<sup>2</sup> ICANS Skala  
<sup>3</sup> Lee Skala  
<sup>4</sup> < 65 Jahre: 80 %; > 65 Jahre: 84 %  
<sup>5</sup> < 65 Jahre: 55 %; > 65 Jahre: 64 %

### 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 und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Beobachtungsstudien Riedell et al. und Jaglowski et al. und Pasquini et al. (9, 10, 28) wurden jeweils multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen

Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

**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 4-83: Operationalisierung von FACT-Lym – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>JULIET</b>	<p><u>FACT-Lym</u></p> <p>Der Fragebogen FACT-Lym Version 4 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert (48). Der FACT-Lym ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Lymphom-Patienten – daneben auch bei Neoplasmen, Immunsytemerkrankungen und hämatologischen Erkrankungen. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der FACT-Lym beinhaltet neben dem generischen Kernfragebogen FACT-G (FACT-General), der die wichtigsten Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte in der FACT-Lym-Subskala (FACT-LymS).</p> <p>Der FACT-Lym umfasst folgende Subskalen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Körperliches Wohlbefinden (PWB, physical well-being): 7 Items</li> <li>2. Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB, social/family well-being): 7 Items</li> <li>3. Emotionales Wohlbefinden (EWB, emotional well-being): 6 Items</li> <li>4. Funktionelles Wohlbefinden (FWB, functional well-being), 7 Items</li> <li>5. Lymphom-spezifische Aspekte (FACT-LymS): 15 Items – Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, Zukunftsplanung.</li> </ol> <p>Insgesamt werden 42 Items erhoben (FACT-G: 27 Items; FACT-LymS: 15 Items). Darüber hinaus lassen sich vier Scores berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-General (FACT-G) = PWB + SWB + EWB + FWB; Skalenrange: 0–108 Punkte</li> <li>• FACT-Lymphoma Subscale (FACT-LymS) = Summe aller 15 Items dieser Subskala; Skalenrange: 0–60 Punkte</li> <li>• FACT-Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) = PWB + FWB + LymS; Skalenrange: 0–116 Punkte</li> <li>• FACT-Lymphoma (FACT-Lym (Total)) = FACT-LymS + FACT-G; Skalenrange 0–168 Punkte</li> </ul> <p>Patienten bewerten die Items hinsichtlich der Beeinträchtigung während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4 = sehr stark). Die Items werden ungewichtet addiert, um einen Score zu bilden. Ein höherer Wert verweist auf eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Es werden die rohen Werte und die Änderungen zu Baseline berichtet. Weiterhin wurde für das Dossier der Anteil Patienten ermittelt (Responderanalyse), für die folgende präspezifizierten Kriterien einer minimalen relevanten klinischen Veränderung (MID) gegenüber dem Ausgangswert erfüllt waren:</p> <p>Verbesserung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• um <math>\geq 7</math> Punkte auf der FACT-G-Subskala</li> <li>• um <math>\geq 11</math> Punkte auf der FACT-Lym-TOI-Subskala</li> <li>• um <math>\geq 11,2</math> Punkte auf der FACT-Lym-Total-Subskala</li> </ul> <p>Es wurde jeweils der obere Wert der in der Literatur definierten MID verwendet.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Bei fehlenden Werten einer Subskala wird der Skalenwert anhand des Scoring guides oder anhand folgender Formel berechnet: anteiliger Subskalen-Score = [Summe der Item-Scores] x [Anzahl an Items der Subskala] / [Anzahl der beantworteten Items]]. Eine anteilige Berechnung war möglich, wenn mehr als 50 % der Items beantwortet wurden. Der Total-Score wird anhand der ungewichteten Subskalen Scores berechnet.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Screening, jeweils 3, 6, 12, 18 Monate nach der Infusion</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und für die ITT-Population berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></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.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn. Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in der ITT-Population nicht erfasst, da bei nicht infundierten Patienten der SF-36 nur zum Screening erhoben wurden.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p>
<b>Riedell 2020</b>	Nicht erhoben
<b>Jagłowski 2019</b>	Nicht erhoben
<b>SCHOLAR-1 (n = 390)</b>	Nicht erhoben
Axicabtagen-Ciloleucel <b>(ZUMA-1)</b>	Nicht erhoben
<p>EWB: emotional well-being [<i>Emotionales Wohlbefinden</i>]; FAS: Full Analysis Set; FWB: functional well-being [<i>Funktionelles Wohlbefinden</i>]; FACT-G: FACT-General, FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma); FACT-LymS. FACT-Lym-Subskala; FACT-Lym TOI: FACT – Lymphoma Trial Outcome Index; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; PWB: physical well-being [<i>Körperliches Wohlbefinden</i>]; SWB: social/family well-being [<i>Soziales/familiäres Wohlbefinden</i>]</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 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 4-84: **Rücklaufquoten** für **FACT-Lym** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten  $\geq 8$  Jahre) – Datenschnitt: 01. Juli 2019

Studie		Tisagenlecleucel	
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>		<b>Alle Patienten FAS (infused) N = 115</b>	
Visite	Patienten in der Studie* (N)	Rücklaufquote n (%)	
Studienbeginn	115	107 (93,0)	
Monat 3	108	50 (46,3)	
Monat 6	84	38 (45,2)	
Monat 12	53	34 (64,2)	
Monat 18	44	30 (68,2)	
Monat 24	36	24 (66,7)	
*alle Patienten die nicht verstorben sind oder die Studie verlassen haben FAS: Full Analysis Set (infused); N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 51			

Tabelle 4-85: **Rücklaufquoten** für **FACT-Lym** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten  $\geq 8$  Jahre) – Datenschnitt: 01. Juli 2019 Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR)

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>Alle Patienten</b> <b>FAS (infused)</b> <b>N = 60</b>	
Visite	Patienten in der Studie* (N)	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	60	56 (93,3)
Monat 3	59	41 (69,5)
Monat 6	54	38 (70,4)
Monat 12	47	34 (72,3)
Monat 18	41	30 (73,2)
Monat 24	33	24 (72,7)
*alle Patienten die nicht verstorben sind oder die Studie verlassen haben		
FAS: Full Analysis Set (infused); N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 52		

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores) - **Full Analysis Set** (infused)

Studie	Tisagenlecleucel		
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 115</b>		
	FACT-Lym Trial Outcome Index	FACT-Lym Total Score	FACT-G Total Score
Studienbeginn <sup>1</sup>			
n <sup>2</sup>	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 <sup>3</sup>			
n	47	46	47
MW (SD)	4,0 (15,91)	6,4 (19,10)	4,3 (12,51)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%) [95% KI]	14/47 (29,8) [17,3; 44,9]	16/46 (34,8) [21,4; 50,2]	19/47 (40,4) [26,4; 55,7]
Monat 6			



Studie	Tisagenlecleucel		
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 115</b>		
n	38	38	38
MW (SD)	93,6 (15,69)	135,6 (21,14)	86,0 (15,89)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6			
n	36	36	37
MW (SD)	5,9 (14,85)	7,3 (20,18)	4,7 (14,05)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%) [95% KI]	11/36 (30,6) [16,3; 48,1]	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	16/37 (43,2) [27,1; 60,5]
Monat 12			
n	34	34	34
MW (SD)	94,0 (16,54)	137,3 (21,58)	87,2 (15,59)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12			
n	33	33	33
MW (SD)	6,0 (15,64)	8,3 (17,94)	5,2 (12,66)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%) [95% KI]	12/33 (36,4) [20,4; 54,9]	14/33 (42,4) [25,5; 60,8]	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]
Monat 18			
n	30	30	30
MW (SD)	91,5 (19,14)	135,5 (24,21)	87,8 (16,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18			
n	29	29	29
MW (SD)	5,9 (16,33)	9,1 (19,10)	7,1 (13,89)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%) [95% KI]	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	14/29 (48,3) [29,4; 67,5]	16/29 (55,2) [35,7; 73,6]
Monat 24			
n	24	24	24
MW (SD)	90,9 (18,56)	134,1 (24,40)	85,9 (16,96)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24			
n	23	23	23
MW (SD)	6,8 (14,57)	9,8 (17,91)	6,8 (12,51)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%) [95% KI]	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]	12/23 (52,2) [30,6; 73,2]	13/23 (56,5) [34,5; 76,8]
FACT-G: FACT-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; 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> ].			
<sup>1</sup> Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.			
<sup>2</sup> n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Score zu diesem Zeitpunkt.			

Studie	Tisagenlecleucel
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 115</b>
<p><sup>3</sup>n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studiervisite.</p> <p>a: FACT-Lym Trial Outcome Index MID = 11; FACT-Lym total score MID = 11,2; FACT-G Total Score MID = 7 (68)</p> <p>Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-8.1; CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 43; Tabelle 45; Tabelle 47</p>	

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **Full Analysis Set** (infused)

Studie	Tisagenlecleucel				
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 115</b>				
	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	38	38	39	38	39
MW (SD)	19,8 (3,64)	20,3 (6,07)	23,7 (4,48)	22,2 (6,83)	49,4 (7,08)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6					
n	37	37	38	37	37
MW (SD)	1,8 (3,71)	1,8 (5,04)	1,7 (5,75)	-0,3 (5,50)	2,9 (7,47)
Monat 12					
n	34	34	34	34	34
MW (SD)	20,5 (3,36)	21,2 (5,86)	22,8 (5,09)	22,7 (5,44)	50,0 (6,98)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12					

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

Studie	Tisagenlecleucel				
<b>JULIET Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 115</b>				
n	33	33	33	33	33
MW (SD)	2,4 (3,01)	2,5 (6,00)	0,7 (5,39)	0,1 (4,04)	3,4 (6,38)
Monat 18					
n	30	30	30	30	30
MW (SD)	20,1 (2,88)	20,8 (6,30)	22,9 (5,18)	23,9 (4,80)	47,7 (9,22)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18					
n	29	29	29	29	29
MW (SD)	2,2 (2,80)	2,7 (7,10)	1,6 (4,91)	1,2 (5,28)	2,4 (6,95)
Monat 24					
n	24	24	24	24	24
MW (SD)	20,4 (2,62)	20,8 (6,08)	21,9 (5,71)	22,8 (6,00)	48,2 (8,45)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24					
n	23	23	23	23	23
MW (SD)	2,4 (3,68)	3,3 (5,52)	1,2 (5,75)	0,7 (5,16)	3,4 (7,00)
FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MID: Minimal Important Difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].					
<sup>1</sup> Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.					
<sup>2</sup> n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.					
<sup>3</sup> n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.					
a: FACT-Lym Trial Outcome Index MID = 11; FACT-Lym total score MID = 11,2; FACT-G Total Score MID = 7 (68)					
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-8.1					

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores) - **Full Analysis Set** (infused), Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR).

Studie	Tisagenlecleucel		
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 60</b>		
	<b>FACT-Lym Trial Outcome Index</b>	<b>FACT-Lym Total Score</b>	<b>FACT-G Total Score</b>
Studienbeginn <sup>1</sup>			
n <sup>2</sup>	56	56	57
MW (SD)	84,7 (18,33)	124,1 (22,79)	79,2 (15,19)
Monat 3			
n	42	41	41
MW (SD)	94,0 (14,76)	137,2 (19,92)	86,9 (14,61)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3			
n <sup>3</sup>	39	38	39
MW (SD)	5,9 (14,50)	9,4 (17,01)	5,8 (11,88)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%),[95% KI]	12/39 (30,8) [17,0; 47,6]	15/38 (39,5) [24,0; 56,6]	18/39 (46,2) [30,1; 62,8]
Monat 6			
n	38	38	38
MW (SD)	93,6 (15,69)	135,6 (21,14)	86,0 (15,89)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6			
n	36	36	37
MW (SD)	5,9 (14,85)	7,3 (20,18)	4,7 (14,05)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%),[95% KI]	11/36 (30,6) [16,3; 48,1]	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	16/37 (43,2) [27,1; 60,5]
Monat 12			
n	34	34	34
MW (SD)	94,0 (16,54)	137,3 (21,58)	87,2 (15,59)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12			
n	33	33	33
MW (SD)	6,0 (15,64)	8,3 (17,94)	5,2 (12,66)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%),[95% KI]	12/33 (36,4) [20,4; 54,9]	14/33 (42,4) [25,5; 60,8]	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]
Monat 18			
n	30	30	30
MW (SD)	91,5 (19,14)	135,5 (24,21)	87,8 (16,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18			

Studie	Tisagenlecleucel		
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 60</b>		
n	29	29	29
MW (SD)	5,9 (16,33)	9,1 (19,10)	7,1 (13,89)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%),[95% KI]	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	14/29 (48,3) [29,4; 67,5]	16/29 (55,2) [35,7; 73,6]
Monat 24			
n	24	24	24
MW (SD)	90,9 (18,56)	134,1 (24,40)	85,9 (16,96)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24			
n	23	23	23
MW (SD)	6,8 (14,57)	9,8 (17,91)	6,8 (12,51)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung <sup>a</sup> , n/N' (%),[95% KI]	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]	12/23 (52,2) [30,6; 73,2]	13/23 (56,5) [34,5; 76,8]
<p>CR: Complete remission [<i>Komplettremission</i>]; FACT-G: FACT-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; MID: Minimal Important Difference [<i>Kleinsten relevanten 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; PR: Partial remission [<i>Teilremission</i>]; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p><sup>1</sup>Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.</p> <p><sup>2</sup>n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.</p> <p><sup>3</sup>n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvsiste.</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: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-8.4; CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 44, Tabelle 46, Tabelle 48.</p>			

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **Full Analysis Set** (infused), Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).

Studie	Tisagenlecleucel				
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 60</b>				
	Emotional Well-Being	Functional Well-Being	Physical Well-Being	Social/Family Well-Being	The Lym Subscale
Studienbeginn					
n	57	57	57	57	56
MW (SD)	17,3 (4,39)	17,6 (6,25)	21,7 (5,66)	22,2 (5,16)	45,2 (9,28)
Monat 3					
n	42	42	42	41	42
MW (SD)	19,9 (3,37)	20,1 (6,07)	23,9 (4,07)	22,6 (5,59)	49,9 (6,85)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3					
n	40	40	40	39	39
MW (SD)	2,0 (3,84)	1,6 (5,78)	1,5 (5,30)	0,6 (4,12)	3,2 (7,36)
Monat 6					
n	38	38	39	38	39
MW (SD)	19,8 (3,64)	20,3 (6,07)	23,7 (4,48)	22,2 (6,83)	49,4 (7,08)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6					
n	37	37	38	37	37
MW (SD)	1,8 (3,71)	1,8 (5,04)	1,7 (5,75)	-0,3 (5,50)	2,9 (7,47)
Monat 12					
n	34	34	34	34	34
MW (SD)	20,5 (3,36)	21,2 (5,86)	22,8 (5,09)	22,7 (5,44)	50,0 (6,98)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12					

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

Studie	Tisagenlecleucel				
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>N = 60</b>				
n	33	33	33	33	33
MW (SD)	2,4 (3,01)	2,5 (6,00)	0,7 (5,39)	0,1 (4,04)	3,4 (6,38)
Monat 18					
n	30	30	30	30	30
MW (SD)	20,1 (2,88)	20,8 (6,30)	22,9 (5,18)	23,9 (4,80)	47,7 (9,22)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18					
n	29	29	29	29	29
MW (SD)	2,2 (2,80)	2,7 (7,10)	1,6 (4,91)	1,2 (5,28)	2,4 (6,95)
Monat 24					
n	24	24	24	24	24
MW (SD)	20,4 (2,62)	20,8 (6,08)	21,9 (5,71)	22,8 (6,00)	48,2 (8,45)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24					
n	23	23	23	23	23
MW (SD)	2,4 (3,68)	3,3 (5,52)	1,2 (5,75)	0,7 (5,16)	3,4 (7,00)
CR: Complete remission [ <i>Komplettremission</i> ]; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; PR: Partial remission [ <i>Teilremission</i> ]; SD: Standard Deviation [ <i>Standardabweichung</i> ].					
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-8.4					



Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summary Scores) - **Enrolled Set** – non-infused

Studie	Tisagenlecleucel		
<b>JULIET</b> Datenschnitt 01. Juli 2019	N = 52		
	<b>FACT-Lym TOI</b>	<b>FACT-Lym Total Score</b>	<b>FACT-G Total Score</b>
Screening			
n <sup>a</sup>	41	41	41
MW (SD)	77,7 (16,95)	117,7 (22,13)	74,7 (15,95)
Abkürzungen: FACT-G: FACT-General; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [ <i>Standardabweichung</i> ]; TOI: Trial outcome index.			
a: n Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.			
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 42			

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **Enrolled Set** – non infused

Studie	Tisagenlecleucel				
<b>JULIET</b> Datenschnitt 01. Juli 2019	N = 52				
	<b>Emotional Well-Being</b>	<b>Functional Well-Being</b>	<b>Physical Well-Being</b>	<b>Social/Family Well-Being</b>	<b>The Lym Subscale</b>
Studienbeginn					
n	41	41	41	41	41
MW (SD)	17,6 (4,44)	15,5 (6,21)	19,2 (5,55)	22,4 (4,58)	43,0 (7,96)
FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [ <i>Standardabweichung</i> ].					
Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 42					

Der FACT-Lym Fragebogen wurde zu Studienbeginn von 107 Patienten (93,0 %), im dritten Monat von 50 Patienten (46,3 %) und nach 24 Monaten von 24 (66,7 %) Studienteilnehmern ausgefüllt (Tabelle 4-84). Unter den Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR) waren die Rücklaufquoten deutlich höher. Zu Studienbeginn wurde der FACT-Lym Fragebogen von 93,3 %, im dritten Monat von 69,5 % und nach 24 Monaten von 72,7 % der Patienten mit CR oder PR ausgefüllt. Eine detaillierte Darstellung der FACT-Lym Daten zur Teilpopulation der Patienten mit Remission findet sich in Tabelle 4-88 und Tabelle 4-89.

Nach Harrison et al. 2013 (68) wurden die MCIDs (*minimally clinically important differences*) für die Skalen und Scores des FACT-Lym hier wie folgt geschätzt:

- 5,5 bis 11 für den FACT-Lym trial outcome index (TOI)
- 6,5 bis 11,2 für den FACT-Lym total score, und
- 3 bis 7 für den FACT-G.

Bezogen auf das FAS lagen die Mittelwerte für FACT-Lym TOI, FACT-Lym total score und FACT-G zu Studienbeginn bei 82,0, 121,2 bzw. 77,0 Punkten. Die Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn lagen nach drei Monaten bei 4,0; 6,4 und 4,3 Punkten, nach 12 Monaten bereits bei 6,0, 8,3 bzw. 5,2 Punkten und nach 24 Monaten bei durchschnittlich 6,8; 9,8 bzw. 6,8 Punkten (Tabelle 4-86).

In der ITT-Population lagen die Mittelwerte für FACT-Lym TOI, FACT-Lym total score und FACT-G zu Studienbeginn bei 77,7, 117,7 bzw. 74,7 Punkten. Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in der ITT-Population nicht erfasst, da bei nicht infundierten Patienten der FACT-Lym nur zum Screening erhoben wurden.

Bei Patienten mit kompletter oder partieller Remission (n = 60) lagen die Mittelwerte für FACT-Lym TOI, FACT-Lym total score und FACT-G zu Studienbeginn etwas höher als in der FAS Population (84,7, 124,1 bzw. 79,2 Punkte). Es zeigten sich größere Veränderungen als in der FAS Population im Vergleich zu Studienbeginn nach 3 Monaten (5,9, 9,4 bzw. 5,8 Punkte). Nach 12 Monaten lagen die Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn genauso wie in der FAS-Population bei 6,0, 8,3 bzw. 5,2 Punkten und nach 24 Monaten bei durchschnittlich 6,8; 9,8 bzw. 6,8 Punkten.

In der FAS Population entwickelte sich der Anteil Patienten mit klinisch relevanter Veränderung für alle drei betrachteten Summen Scores fast durchgehend positiv. Drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion lag er bei 29,8 %, 34,8 % und 40,4 %. Nach 12 Monaten bei 36,4 %, 42,4 % bzw. 54,5 % und nach 24 Monaten bereits bei 34,8 %, 52,2 % bzw. 56,5 %. Damit zeigt sich eine eindeutig positive Tendenz hinsichtlich der klinisch relevanten Verbesserung der über den FACT-Lym Fragebogen erfassten Items. Dies gilt insbesondere für die Patienten mit kompletter oder partieller Remission.

Auch die Mehrheit der Subskalen tendierte in Richtung Verbesserung, auch wenn MCIDs nicht erreicht wurden (Tabelle 4-87).

Bei Patienten mit kompletter oder partieller Remission entwickelte sich der Anteil Patienten mit klinisch relevanter Veränderung, wie in der FAS-Population, für alle drei betrachteten Summen Scores fast durchgehend positiv. Drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion lag er etwas höher wie bei der FAS-Population bei 30,8 %, 39,5 % bzw. 46,2 %. Nach 12 Monaten genauso wie in der FAS-Population bei 36,4 %, 42,4 % und 54,5 % und nach 24 Monaten bereits bei 34,8 %, 52,2 % bzw. 56,5 %.

**Ergebnisse des historischen Vergleichs**

Ein Vergleich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht möglich, da SCHOLAR-1 (n=390) diese nicht berichtet hat und in der ZUMA-1 Studie diese nicht erhoben wurde. Tisagenlecleucel ist bislang die einzige zugelassene CAR-T Therapie mit hinreichenden Daten zu Lebensqualität.

**Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben 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 und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). 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 4-92: Operationalisierung von **SF-36** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<b>JULIET</b>	<p><u>SF-36</u></p> <p>Mit dem Fragebogen SF-36 (Version 2) werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er umfasst acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden sowie zwei Summenskalen (körperliche Summenskala (PCS) und mentale Summenskala (MCS)).</p> <p>Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.</p> <p>Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.</p> <p>Es werden die rohen Werte und die Änderungen zu Baseline berichtet. Weiterhin wurde für das Dossier der Anteil Patienten ermittelt (Responderanalyse), für den eine minimale relevante klinische Veränderung (MID) von 3 gegenüber dem Ausgangswert erfüllt war.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Screening, jeweils 3, 6, 12, 18 Monate nach der Infusion und zum Ende der primären Nachbeobachtung.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und für die ITT-Population berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></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 (FAS).</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Dargestellt werden die mittleren Werte zu Studienbeginn. Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in der ITT-Population nicht erfasst, da bei nicht infundierten Patienten der FACT-Lym nur zum Screening erhoben wurden.</p>
<b>Riedell 2020</b>	Nicht erhoben
<b>Jaglowski 2019</b>	Nicht erhoben
<b>SCHOLAR-1 (n = 390)</b>	Nicht erhoben

Axicabtagen- Ciloleucel (ZUMA-1)	Nicht erhoben
FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary [ <i>Mentale Summenskala</i> ]; MID: Minimal Important Difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]; PCS: Physical Component Summary [ <i>Körperliche Summenskala</i> ];	

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 4-93: **Rücklaufquoten** für **SF-36** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten  $\geq 8$  Jahre)

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>Alle Patienten</b> <b>FAS (infused)</b> <b>N = 115</b>	
Visite	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	115	110 (95,7)
Monat 3	108	70 (64,8)
Monat 6	84	42 (50,0)
Monat 12	53	35 (66,0)
Monat 18	44	31 (70,5)
Monat 24	36	25 (69,4)
Monat 36	30	9 (30,0)
FAS: Full Analysis Set (infused); N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 71		

Tabelle 4-94: **Rücklaufquoten** für **SF-36** aus Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Patienten  $\geq 8$  Jahre) **Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR)**

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt 01. Juli 2019</b>	<b>Patienten mit CR / PR</b> <b>FAS (infused)</b> <b>N = 115</b>	
Visite	Patienten in der Studie <sup>a</sup> (N)	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	60	57 (95,0)
Monat 3	59	45 (76,3)
Monat 6	54	42 (77,8)
Monat 12	47	35 (74,5)
Monat 18	41	31 (75,6)
Monat 24	33	25 (75,8)
Monat 36	28	9 (32,1)
FAS: Full Analysis Set (infused); N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie		
a: alle Patienten die nicht verstorben sind oder die Studie verlassen haben		
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 72		

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen) - **Full Analysis Set (infused)**

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>	<b>Alle Patienten</b> <b>FAS (infused)</b> <b>N = 115</b>	
	<b>PCS</b>	<b>MCS</b>
Studienbeginn		
n	110	110
MW (SD)	44,5 (9,24)	47,9 (10,50)
Monat 3		
n	70	70
MW (SD)	44,5 (9,45)	48,0 (11,42)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3		
n	68	68
MW (SD)	-1,0 (11,10)	-0,3 (9,65)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	21/68 (30,9) [20,2; 43,3]	26/68 (38,2) [26,7; 50,8]

<b>Studie</b>	<b>Tisagenlecleucel</b>	
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>	<b>Alle Patienten</b> <b>FAS (infused)</b> <b>N = 115</b>	
Monat 6		
n	42	42
MW (SD)	47,9 (9,13)	51,9 (7,37)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6		
n	41	41
MW (SD)	2,8 (10,94)	2,4 (8,43)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]
Monat 12		
n	35	35
MW (SD)	46,8 (9,44)	51,9 (7,97)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12		
n	34	34
MW (SD)	1,1 (10,19)	1,6 (10,21)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95% KI]	14/34 (41,2) [24,6; 59,3]	10/34 (29,4) [20,2; 43,3]
Monat 18		
n	31	31
MW (SD)	48,0 (8,89)	50,3 (8,30)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18		
n	30	30
MW (SD)	3,2 (10,10)	1,0 (9,25)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95% KI]	15/30 (50,0) [31,3; 68,7]	12/30 (40,0) [22,7; 59,4]
Monat 24		
n	25	25
MW (SD)	46,7 (10,48)	51,3 (8,77)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24		
n	24	24
MW (SD)	2,9 (10,20)	3,5 (9,79)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95% KI]	6/24 (25,0) [9,8; 46,7]	11/24 (45,8) [25,6; 67,2]
Monat 36 (Ende primäre Nachbeobachtung)		
n	9	9
MW (SD)	49,6 (5,82)	54,7 (7,17)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36		

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET</b> <b>Datenschnitt: 01. Juli 2019</b>	<b>Alle Patienten</b> <b>FAS (infused)</b> <b>N = 115</b>	
n	8	8
MW (SD)	3,4 (11,20)	0,8 (9,47)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/ N' (%), [95%-KI]	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	5/8 (62,5) [24,5; 91,5]
<p>KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; 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; PCS: Physical Component Summary; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>].</p> <p>Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019: Tabelle 14.2-8.2; CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 65; Tabelle 66, Tabelle 67</p>		



Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **Full Analysis Set** (infused)

Studie	Tisagenlecleucel							
JULIET (Datenschnitt 01. Juli 2019)	N = 115							
	Körperliche Schmerzen	Allgemeiner Gesundheitszustand	Psychisches Wohlbefinden	Körperliche Funktionsfähigkeit	Emotionale Rollenfunktion	Körperliche Rollenfunktion	Soziale Funktionsfähigkeit	Vitalität
Studienbeginn <sup>1</sup>								
n <sup>2</sup>	110	110	110	110	110	109	110	110
MW (SD)	69,3 (27,00)	52,0 (23,13)	72,0 (19,48)	67,6 (26,80)	75,5 (29,78)	55,8 (32,18)	71,1 (27,71)	54,1 (23,44)
Monat 3								
n	70	70	70	70	70	70	70	70
MW (SD)	67,4 (25,68)	55,5 (22,57)	71,9 (19,34)	67,3 (25,07)	74,5 (29,28)	54,5 (31,63)	72,0 (27,04)	54,6 (22,44)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3								
n <sup>3</sup>	68	68	68	68	68	68	68	68
MW (SD)	-4,6 (30,67)	3,6 (23,87)	-0,5 (16,73)	-3,8 (26,22)	-3,1 (28,76)	-4,0 (38,10)	-1,7 (28,56)	-0,7 (25,77)
Monat 6								
n	41	42	42	42	41	42	42	42
MW (SD)	76,1 (24,44)	60,2 (19,35)	79,0 (14,70)	74,2 (23,66)	83,7 (20,75)	71,4 (26,59)	81,3 (22,47)	64,7 (21,24)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6								
n	40	41	41	41	40	41	41	41
MW (SD)	5,8 (29,71)	8,1 (19,44)	2,3 (15,29)	5,1 (29,20)	8,7 (28,86)	10,7 (34,31)	7,6 (33,53)	5,5 (23,77)
Monat 12								
n	34	35	35	35	35	35	35	35
MW (SD)	69,2 (26,27)	59,1 (20,11)	79,6 (13,74)	74,8 (24,60)	81,9 (23,09)	69,6 (26,22)	81,4 (21,30)	63,9 (20,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12								
n	33	34	34	34	34	34	34	34
MW (SD)	-2,8 (27,56)	5,4 (21,54)	1,2 (14,52)	4,6 (26,93)	2,9 (35,05)	4,3 (37,36)	7,0 (31,41)	4,4 (23,76)

Studie	Tisagenlecleucel							
JULIET (Datenschnitt 01. Juli 2019)	N = 115							
	Körperliche Schmerzen	Allgemeiner Gesundheitszustand	Psychisches Wohlbefinden	Körperliche Funktionsfähigkeit	Emotionale Rollenfunktion	Körperliche Rollenfunktion	Soziale Funktionsfähigkeit	Vitalität
Monat 18								
n	31	31	31	31	30	31	31	31
MW (SD)	74,3 (23,69)	60,4 (20,26)	77,5 (15,79)	74,0 (29,11)	76,4 (27,34)	67,9 (29,21)	85,1 (21,75)	62,3 (20,76)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18								
n	30	30	30	30	29	30	30	30
MW (SD)	5,0 (25,95)	7,0 (19,34)	0,1 (13,66)	6,5 (32,19)	0,6 (34,71)	5,3 (37,43)	14,2 (29,13)	6,3 (22,02)
Monat 24								
n	25	25	25	25	25	25	25	25
MW (SD)	70,0 (24,33)	60,8 (19,96)	80,2 (15,24)	71,4 (30,33)	76,0 (27,57)	67,5 (33,12)	82,5 (21,95)	64,5 (20,55)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24								
n	24	24	24	24	24	24	24	24
MW (SD)	4,8 (30,91)	8,1 (17,56)	4,4 (12,96)	6,5 (29,26)	3,1 (34,39)	8,4 (34,00)	17,2 (31,88)	11,7 (23,62)
Ende der primären Nachbeobachtung								
n	9	9	9	9	9	9	9	9
MW (SD)	68,8 (19,89)	70,1 (16,11)	85,6 (10,44)	86,1 (11,67)	91,7 (17,68)	79,9 (18,95)	88,9 (13,18)	66,0 (16,27)
Veränderung von Studienbeginn bis Ende der primären Nachbeobachtung								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
MW (SD)	-4,1 (23,60)	8,3 (16,42)	-1,9 (15,34)	13,1 (27,77)	0,0 (29,21)	5,5 (41,38)	21,9 (33,91)	2,3 (27,94)
MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].								
<sup>1</sup> Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.								
<sup>2</sup> n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.								

Studie	Tisagenlecleucel									
<b>JULIET</b> (Datenschnitt 01. Juli 2019)	<b>N = 115</b>									
	Körperliche Schmerzen	Allgemeiner Gesundheitszustand	Psychisches Wohlbefinden	Körperliche Funktionsfähigkeit	Emotionale Rollenfunktion	Körperliche Rollenfunktion	Soziale Funktionsfähigkeit	Vitalität		
<sup>3</sup> n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvsiste.										
Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019; Tabellen 14.2-8.2, 14.2-8.3.										

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen) - **Full Analysis Set** (infused) - Alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET</b> (Datenschnitt 01. Juli 2019)	<b>N = 60</b>	
	<b>PCS</b>	<b>MCS</b>
Studienbeginn <sup>1</sup>		
n <sup>2</sup>	57	57
MW (SD)	44,7 (10,07)	48,3 (10,08)
Monat 3		
n <sup>3</sup>	45	45
MW (SD)	47,7 (8,22)	49,9 (9,93)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3		
n	43	43
MW (SD)	2,9 (9,60)	1,3 (9,42)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	18/43 (41,9) [27,0; 57,9]	18/43 (41,9) [27,0; 57,9]
Monat 6		
n	42	42
MW (SD)	47,9 (9,13)	51,9 (7,37)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6		
n	41	41
MW (SD)	2,8 (10,94)	2,4 (8,43)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]
Monat 12		
n	35	35

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET (Datenschnitt 01. Juli 2019)</b>	<b>N = 60</b>	
MW (SD)	46,8 (9,44)	51,9 (7,97)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12		
n	34	34
MW (SD)	1,1 (10,19)	1,6 (10,21)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	14/34 (41,2) [24,6; 59,3]	10/34 (29,4) [15,1; 47,5]
Monat 18		
n	31	31
MW (SD)	48,0 (8,89)	50,3 (8,30)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18		
n	30	30
MW (SD)	3,2 (10,10)	1,0 (9,25)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	15/30 (50,0) [31,3; 68,7]	12/30 (40,0) [22,7; 59,4]
Monat 24		
n	25	25
MW (SD)	46,7 (10,48)	51,3 (8,77)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24		
n	24	24
MW (SD)	2,9 (10,20)	3,5 (9,79)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	6/24 (25,0) [9,8; 46,7]	11/24 (45,8) [25,6; 67,2]
Ende der primären Nachbeobachtung		
n	9	9
MW (SD)	49,6 (5,82)	54,7 (7,17)
Veränderung von Studienbeginn bis Ende der primären Nachbeobachtung		
n	8	8
MW (SD)	3,4 (11,20)	0,8 (9,47)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID 3), n/N' (%), [95%-KI]	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	5/8 (62,5) [24,5; 91,5]
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; KI: Konfidenzintervall; MCS: Mental Component Summary; MID: Minimal Important Difference [ <i>Kleinsten 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; PCS: Physical Component Summary; PR: Partial Remission [ <i>Teilremission</i> ]; SD: Standard Deviation [ <i>Standardabweichung</i> ].		
<sup>1</sup> Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.		
<sup>2</sup> n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.		

Studie	Tisagenlecleucel
<b>JULIET</b> <b>(Datenschnitt 01. Juli 2019)</b>	<b>N = 60</b>
<sup>3</sup> n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studiervisite. Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019 14.2-8.5, 14.2-8.6; CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 66; Tabelle 68	

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

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **Full Analysis Set** (infused), alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).

Studie	Tisagenlecleucel							
<b>JULIET</b> (Datenschnitt 01. Juli 2019)	<b>N = 60</b>							
	<b>Körperliche Schmerzen</b>	<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>	<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	<b>Vitalität</b>
Studienbeginn								
n	57	57	57	57	57	57	57	57
MW (SD)	70,7 (27,25)	50,6 (24,09)	73,8 (19,49)	67,4 (28,13)	73,8 (32,48)	58,4 (34,19)	73,5 (26,84)	55,9 (23,87)
Monat 3								
n	45	45	45	45	45	45	45	45
MW (SD)	74,9 (22,79)	63,0 (19,00)	75,7 (17,50)	72,1 (22,37)	78,0 (26,84)	64,7 (29,17)	80,0 (21,72)	61,4 (19,64)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3								
n	43	43	43	43	43	43	43	43
MW (SD)	3,5 (28,10)	11,8 (16,38)	0,9 (16,56)	4,2 (23,55)	2,9 (30,04)	6,3 (39,21)	7,3 (27,44)	5,8 (23,12)
Monat 6								
n	41	42	42	42	41	42	42	42
MW (SD)	76,1 (24,44)	60,2 (19,35)	79,0 (14,70)	74,2 (23,66)	83,7 (20,75)	71,4 (26,59)	81,3 (22,47)	64,7 (21,24)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6								
n	40	41	41	41	40	41	41	41
MW (SD)	5,8 (29,71)	8,1 (19,44)	2,3 (15,29)	5,1 (29,20)	8,7 (28,86)	10,7 (34,31)	7,6 (33,53)	5,5 (23,77)
Monat 12								
n	34	35	35	35	35	35	35	35

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

Studie	Tisagenlecleucel							
JULIET (Datenschnitt 01. Juli 2019)	N = 60							
	Körperliche Schmerzen	Allgemeiner Gesundheitszustand	Psychisches Wohlbefinden	Körperliche Funktionsfähigkeit	Emotionale Rollenfunktion	Körperliche Rollenfunktion	Soziale Funktionsfähigkeit	Vitalität
MW (SD)	69,2 (26,27)	59,1 (20,11)	79,6 (13,74)	74,8 (24,60)	81,9 (23,09)	69,6 (26,22)	81,4 (21,30)	63,9 (20,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12								
n	33	34	34	34	34	34	34	34
MW (SD)	-2,8 (27,56)	5,4 (21,54)	1,2 (14,52)	4,6 (26,93)	2,9 (35,05)	4,3 (37,36)	7,0 (31,41)	4,4 (23,76)
Monat 18								
n	31	31	31	31	30	31	31	31
MW (SD)	74,3 (23,69)	60,4 (20,26)	77,5 (15,79)	74,0 (29,11)	76,4 (27,34)	67,9 (29,21)	85,1 (21,75)	62,3 (20,76)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18								
n	30	30	30	30	29	30	30	30
MW (SD)	5,0 (25,95)	7,0 (19,34)	0,1 (13,66)	6,5 (32,19)	0,6 (34,71)	5,3 (37,43)	14,2 (29,13)	6,3 (22,02)
Monat 24								
n	25	25	25	25	25	25	25	25
MW (SD)	70,0 (24,33)	60,8 (19,96)	80,2 (15,24)	71,4 (30,33)	76,0 (27,57)	67,5 (33,12)	82,5 (21,95)	64,5 (20,55)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24								
n	24	24	24	24	24	24	24	24
MW (SD)	4,8 (30,91)	8,1 (17,56)	4,4 (12,96)	6,5 (29,26)	3,1 (34,39)	8,4 (34,00)	17,2 (31,88)	11,7 (23,62)
Monat 36 / Ende primäre Nachbeobachtung								

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

Studie	Tisagenlecleucel							
JULIET (Datenschnitt 01. Juli 2019)	N = 60							
	Körperliche Schmerzen	Allgemeiner Gesundheitszustand	Psychisches Wohlbefinden	Körperliche Funktionsfähigkeit	Emotionale Rollenfunktion	Körperliche Rollenfunktion	Soziale Funktionsfähigkeit	Vitalität
n	9	9	9	9	9	9	9	9
MW (SD)	68,8 (19,89)	70,1 (16,11)	85,6 (10,44)	86,1 (11,67)	91,7 (17,68)	79,9 (18,95)	88,9 (13,18)	66,0 (16,27)
Veränderung von Studienbeginn bis Ende der primären Nachbeobachtung								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
MW (SD)	-4,1 (23,60)	8,3 (16,42)	-1,9 (15,34)	13,1 (27,77)	0,0 (29,21)	5,5 (41,38)	21,9 (33,91)	2,3 (27,94)
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; PR: Partial Remission [ <i>Teilremission</i> ]; SD: Standard Deviation [ <i>Standardabweichung</i> ]. Quelle: CCTL019C2201 Studienbericht 2019 14.2-8.5, 14.2-8.6								



Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenskalen) - **Enrolled Set** – non-infused

Studie	Tisagenlecleucel	
<b>JULIET</b> Datenschnitt 01. Juli 2019	N = 52	
	<b>PCS</b>	<b>MCS</b>
Screening		
n <sup>1</sup>	39	39
MW (SD)	41,9 (8,46)	47,7 (10,32)
ITT: Intention to treat; MCS: Mental Component Summary; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; PCS: Physical Component Summary; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].		
<sup>1</sup> n Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.		
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 61		

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **Enrolled Set** – non-infused

Studie	Tisagenlecleucel									
<b>JULIET</b> Datenschnitt 01. Juli 2019	N = 52									
	<b>Körperliche Schmerzen</b>	<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>	<b>Psychisches Wohlbefinden</b>	<b>Körperliche Funktionsfähigkeit</b>	<b>Emotionale Rollenfunktion</b>	<b>Körperliche Rollenfunktion</b>	<b>Soziale Funktionsfähigkeit</b>	<b>Vitalität</b>		
Studienbeginn										
n	40	41	41	39	39	39	41	41		
MW (SD)	59,3 (26,11)	52,8 (17,81)	71,8 (18,29)	60,4 (25,35)	69,9 (28,59)	49,2 (30,42)	67,1 (27,06)	53,0 (24,21)		
ITT: Intention to treat; MW: Mittelwert; n: Anzahl der auswertbaren Patienten; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [Standardabweichung].										
Quelle: CCTL019C2201 Zusatzanalysen 2020: Tabelle 64										

Der **SF-36 Fragebogen** wurden zu Studienbeginn von 110 Patienten (95,7 %), im dritten Monat von 70 Patienten (64,8 %) und nach 24 Monaten von 25 (69,4 %) Studienteilnehmern abgeschlossen (Tabelle 4-93). Unter den Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR) waren die Rücklaufquoten deutlich höher. Zu Studienbeginn wurde der SF-36 Fragebogen von 95,0 %, im dritten Monat von 76,3 % und nach 24 Monaten von 75,8 % der Patienten mit CR oder PR ausgefüllt. Von den 70 Patienten, die nach drei Monaten den SF-36 Fragebogen beantworteten, zeigten 60 Patienten eine komplette (CR) oder eine partielle Remission (PR). Eine detaillierte Darstellung der SF-36 Ergebnisse zur Teilpopulation der Patienten mit Remission findet sich in Tabelle 4-97 und Tabelle 4-98.

Die durchschnittlichen Werte zu Studienbeginn lagen in der FAS Population bei 44,5 für den Gesamtwert für die körperliche Gesundheit (PCS) und bei 47,9 für den Gesamtwert für die geistige Gesundheit (MCS). Bei den Subskalen reichte der Gesamtwert von 52,0 (Allgemeiner Gesundheitszustand) bis 75,5 (Emotionale Rollenfunktion). Bedeutende Verbesserungen der Lebensqualität wurden in den Subskalen Soziale Funktionsfähigkeit, Allgemeiner Gesundheitszustand und Vitalität beobachtet, wobei die Veränderungswerte in Monat 12 bei 7,0; 5,4 bzw. 4,4 und in Monat 24 bei 17,2; 8,1 und 11,7 lagen. Obwohl Punktschätzungen eine große Variabilität aufwiesen, lagen die mittleren Änderungswerte bei körperlicher Funktionsfähigkeit und bei körperlicher Rollenfunktion nach 24 Monaten bei 6,5 bzw. 8,4, was auf eine signifikante QoL-Verbesserung über die Zeit hindeutet; die Mehrheit der verbleibenden Subskalen tendierte in Richtung Verbesserung, obwohl MCIDs nicht erreicht wurden (Tabelle 4-95; Tabelle 4-96).

Patienten mit kompletter oder partieller Remission (n = 60) zeigten ähnliche Werte. Für den Gesamtwert für die körperliche Gesundheit (PCS) und für die geistige Gesundheit (MCS) lagen die durchschnittlichen Werte zu Studienbeginn bei 44,7 bzw. 48,3. Bei den Subskalen reichte er von 50,6 (Allgemeiner Gesundheitszustand) bis 73,8 (Emotionale Rollenfunktion). Genauso wie in der FAS Population wurden bedeutende Verbesserungen der Lebensqualität in den Subskalen Soziale Funktionsfähigkeit, Allgemeiner Gesundheitszustand und Vitalität beobachtet. Auch die Veränderungswerte unterscheiden sich nicht. Bei Monat 12 liegen sie bei 7,0 (Soziale Funktionsfähigkeit), 5,4 (Allgemeiner Gesundheitszustand) und 4,4 (Vitalität) und bei Monat 24 bei 17,2; 8,1 und 11,7. Die mittleren Änderungswerte bei körperlicher Funktionsfähigkeit und bei körperlicher Rollenfunktion lagen nach 24 Monaten bei 6,5 bzw. 8,4.

Nach Swigris et al 2010 (69) wurden die MCIDs (*minimally clinically important differences*) für die Skalen und Scores des SF-36 hier wie folgt geschätzt:

- 3 für den SF-36 PCS, MCS und die Vitalitätssubskalen
- 4 für die Subskalen Emotionale Rollenfunktion, körperliche Rollenfunktion und soziale Funktionsfähigkeit und
- 2 für die Subskala Allgemeine Gesundheitszustand geschätzt.

Hinsichtlich der Summenskalen konnte eine klinisch relevante Verbesserung nach 12 bzw. 24 Monaten gezeigt werden für:

- 41,2 % bzw. 25,0 % der Patienten im SF-36 PCS und
- 29,4 % bzw. 45,8 % der Patienten im SF-36 MCS.

In der ITT-Population lagen die durchschnittlichen Werte zu Studienbeginn bei 41,9 für den Gesamtwert für die körperliche Gesundheit (PCS) und bei 47,7 für den Gesamtwert für die geistige Gesundheit (MCS). Bei den Subskalen reichte er von 52,8 (Allgemeiner

Gesundheitszustand) bis 69,9 (Emotionale Rollenfunktion). Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in der ITT-Population nicht erfasst, da bei nicht infundierten Patienten der SF-36 nur zum Screening erhoben wurden.

### **Ergebnisse des historischen Vergleichs**

Ein Vergleich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht möglich, da SCHOLAR-1 (n=390) diese nicht berichtet hat und in der ZUMA-1 Studie diese nicht erhoben wurde. Tisagenlecleucel ist bislang die einzige zugelassene CAR-T Therapie mit hinreichenden Daten zu Lebensqualität.

### **Auswahl des Standards für die Berichterstattung**

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben 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 und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an (65). Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

#### **4.3.2.3.3.9 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.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

##### Studie **JULIET**:

- Studienbericht (7, 8)
- Studienregistereinträge (57-59)
- Publikation: Schuster et al. 2019 (54)
- Publikation: Maziarz et al. 2020 (56)

##### Vergleich mit historischen Kontrollen

###### SCHOLAR-1 (N=390)

- Zusammenfassende Dokumentation zu Axicabtagen-Ciloleucel (18)

###### ZUMA-1:

- Studienregistereinträge (60-62)
- Publikation: Locke et al. 2019 (20)
- Publikation: Neelapu et al. (55)
- Zusammenfassende Dokumentation zu Axicabtagen-Ciloleucel (18)

##### Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel

- Riedell et al. 2020 (10)
- Jaglowski et al. 2019 (9)

**Studienbericht zur Studie JULIET:**

- 1) Novartis. CTL019C2201 - 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). 30 month follow-up report - Stand: 11.12.2019. (Datenschnitt 1. Juli 2019)
- 2) Novartis. CTL019C2201 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) - Zusatzauswertungen Tables and Figures of additional analysis. Stand: 06.03.2020. 2020. (Datenschnitt 1. Juli 2019)

**Studienregistereinträge zur Studie JULIET**

- 3) Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02445248. 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) [online]. Stand: 13.01.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248> [Zugriff: 22.01.2020]. 2020.
- 4) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445248. 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) [online]. Stand: 06.01.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248> [Zugriff: 22.01.2020]. 2020.
- 5) Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 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) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003060-20/DE> [Zugriff: 22.01.2020]. 0000.

**Publikationen zur Studie JULIET**

- 6) Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380(1): 45-56.
- 7) Maziarz, R. T., Waller, E. K., Jaeger, U., Fleury, I., McGuirk, J. et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood advances 2020; 4(4): 629-637.

## Vergleich mit historischen Kontrollen:

- 8) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Stand: 02.05.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_ZD.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.
- 9) Kite a Gilead Company. EU-CTR: 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) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005007-86/DE> [Zugriff: 03.03.2020]. 0000.
- 10) Kite a Gilead Company. Clinicaltrials.gov: NCT02348216. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) [online]. Stand: 17.02.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216> [Zugriff: 03.03.2020]. 2020.
- 11) Kite a Gilead Company. ICTRP: NCT02348216. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma ZUMA-1 [online]. Stand: 24.02.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216> [Zugriff: 03.03.2020]. 2020.

## Publikationen zur Studie ZUMA-1

- 12) Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet. Oncology* 2019; 20(1): 31-42.
- 13) Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B. et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(26): 2531-2544.
- 14) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Stand: 02.05.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_ZD.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

## Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel

- 15) Riedell P. A., Brower J., Nastoupil L. J., Pennisi M., Maziarz R. T. et al. A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. CAR T-Cell Consortium 2020.
  
- 16) Jaglowski, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Kamdar, M., Ghosh, M. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Presentation. 2019.

## 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.*

#### **Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit DLBCL beruht auf der einarmigen, multizentrischen, internationalen Phase-II-Studie **JULIET**. Bei **JULIET** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studie nicht angezeigt.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

In der **JULIET**-Studie wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben, eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte zu längeren Wartezeiten und einer Ungewissheit über den zeitlichen Rahmen, wodurch nicht alle Patienten infundiert werden konnten. Von 167 eingeschlossenen Patienten in der **JULIET** Studie konnten insgesamt 115 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt werden. In der Routine können, anders als in der **JULIET**-Studie, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und vergleichbar zu alternativen Zelltherapien in den Behandlungsalgorithmus des r/r DLBCL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **JULIET** die Versorgungsrealität adäquater wider.

Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population). So weit möglich wurde auch die ITT so wie die FAS für den historischen Vergleich herangezogen.

Es werden außerdem Auswertungen aus der Routineversorgung (Riedell et al. und Jaglowski et al.) (9, 10) dargestellt. Jaglowski et al. berichtet aus dem behördlich beauftragten Register (CIBMTR) und Riedell et al. ist eine Auswertung aus verschiedenen Zentren, wo sowohl Tisagenlecleucel wie auch Axicabtagen-Ciloleucel zur Behandlung von rezidivierten und refraktären DLBCL Patienten eingesetzt wurde. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist auch für diese Auswertungen nicht angezeigt. Eine umfassende Bewertung entsprechend STROBE-Statement ist aufgrund der verfügbaren Publikationen nicht hinreichend möglich. Um eine Einschätzung der internen wie externen Validität zu ermöglichen werden alle einbezogenen Quellen so detailliert wie möglich beschrieben.



Die Darstellung für alle vorliegenden Dokumente orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Für den Vergleich gegenüber bisherigen Therapieoptionen wird im vorliegenden Dossier die Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation dargestellt.

- Tisagenlecleucel vs. Chemotherapie mit / ohne Stammzelltransplantation: (SCHOLAR-1 (n = 390) auf Basis der zusammenfassenden Dokumentation und der Tragenden Gründe zum Verfahren zu Axicabtagen-Ciloleucel (18, 21).
- Um den Kritikpunkten des G-BA zum vorgelegten Vergleich aus der ersten Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel nachzukommen wurde der SCHOLAR-1 Vergleich basierend auf neuen Erkenntnissen durchgeführt (17, 21). Seit der Einreichung wurde der SCHOLAR-1 Vergleich im Rahmen der Nutzenbewertung zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf patienten individuellen Daten und anhand des finalen zugelassenen Anwendungsgebiet von Axicabtagen-Ciloleucel berechnet und für den Zusatznutzen herangezogen (21). Hierfür wurden aus der Population SCHOLAR-1 Patienten mit primär refraktärer Erkrankung sowie Patienten mit ECOG > 1 ausgeschlossen. Diese Patienten waren weder in der ZUMA-1 noch in der **JULIET**-Studie eingeschlossen (SCHOLAR-1 n = 390) (15). Patienten aus der **JULIET** wurden entsprechend der Selektionskriterien der SCHOLAR-1 herangezogen. Da Tisagenlecleucel das identische DLBCL Anwendungsgebiet zu Axicabtagen-Ciloleucel hat, wird die SCHOLAR-1 (n = 390) auch für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel als relevant erachtet und für den Zusatznutzen herangezogen.

Außer des SCHOLAR-1 (n = 390) Vergleichs wird infolge der zwischenzeitlichen Nutzenbewertung ein Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel basierend auf den öffentlich verfügbaren Daten der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel durchgeführt (19, 20).

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit für Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel ist jedoch grundsätzlich nicht valide möglich. Das Therapieprinzip der beiden CAR-T-Therapien ist analog, allerdings bestehen zwischen den beiden Zulassungsstudien **JULIET** (Tisagenlecleucel) und ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) substanzielle Unterschiede, die einen validen Vergleich verhindern:

Studienregion: An der internationalen **JULIET**-Studie waren Zentren aus insgesamt 10 Ländern in den USA, Kanada, Europa, Japan, Australien beteiligt, ZUMA-1 wurde ausschließlich in den USA und Israel durchgeführt. So werden Patienten in der **JULIET** auch aus dem europäischen einschließlich dem deutschen Versorgungskontext eingeschlossen, in der ZUMA-1 Studie jedoch nicht

Studiendesign: In die **JULIET**-Studie wurden unabhängig von der sofortigen Verfügbarkeit eines Herstellungsslots alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, eingeschlossen. In der ZUMA-1 erfolgte ein Studieneinschluss der Patienten dagegen ausschließlich, wenn für den jeweiligen Patienten auch ein reservierter, zeitnaher

Herstellungsslot zur Verfügung stand. Damit beschränkt sich die Wartezeit in der ZUMA-1 für die eingeschlossenen (enrolled) Patienten ausschließlich auf die charakteristische Dauer des Herstellungsprozesses und in der **JULIET** zusätzlich auf die Wartezeit bis zur Bereitstellung des Herstellungsslots. So bildet die ZUMA-1 die ITT in dem Sinne wie es in der **JULIET** abgebildet ist nicht ab. So kann ein Vergleich basierend auf die ITT nicht durchgeführt werden.

In der ZUMA-1 mussten Ärzte für Patienten ohne Herstellungsslot auf bisher verfügbare Therapieoptionen zurückgreifen. In den meisten Fällen waren diese aufgrund der ausgeschöpften Optionen palliativer oder experimenteller Art. In der **JULIET** hingegen wurden Patienten unabhängig vom Herstellungsslot eingeschlossen und bis zur Bereitstellung eines Herstellungsslots mit anschließender Infusion mit einer Chemotherapie zur Überbrückung (Bridging-Chemotherapie) soweit möglich stabilisiert. Dies hat ebenfalls erhebliche Konsequenzen für die Vergleichbarkeit der Studien bzw. der Studienergebnisse besonders zur Wirksamkeit.

Andreadis et al (22) und Jain et al. (23) haben unabhängig voneinander gezeigt, dass die Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie mit deutlich schlechteren Behandlungsergebnissen assoziiert ist. Andreadis et al. berichten zwischen 45 % (Anteil Patienten mit Komplettremission) und 48 % (PFS-Rate) schlechtere Ergebnisse bei Patienten mit Bridging-Chemotherapie. Jain et al. zeigen einen signifikanten, erheblich negativen Einfluss auf das Progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten und identifizierten die Durchführung einer Bridging-Chemotherapie als eine mit schlechterem Gesamtüberleben assoziierte Kovariate. Dieses Ergebnis ist unabhängig von der jeweils angewandten CAR-T-Zelltherapie und spiegelt für die Mehrheit der Patienten die gängige Praxis in der Routineversorgung wider. In der **JULIET**-Studie erhielten 89,6 % der infundierten Patienten (infused patients, FAS) bzw. 87,4 % der eingeschlossenen (enrolled, ITT) Patienten eine Bridging-Chemotherapie. Für Patienten in ZUMA-1 war eine solche Bridging-Chemotherapie nicht erlaubt. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Ein weiterer Unterschied besteht bzgl. der Art und Dosierung der lymphodepletierenden Chemotherapie (LDC). Es erhielten unter den lymphodepletierende Chemotherapie behandelten Patienten 74 % der Patienten eine LDC mit Fludarabin und 19 % eine LDC mit Bendamustin. In der ZUMA-1 Studie hingegen erhielten 100 % der Patienten eine LDV mit Fudarabin. Andreadis et al. (22) stellten eine positive Assoziation zwischen einer Fludarabin-basierten LDC und dem Erreichen eines Gesamtansprechens, einer Komplettremission, der DOR-Rate nach 12 Monaten und dem PFS nach 12 Monaten fest. Für alle diese Endpunkte zeigten sich unter Fludarabin-basierter LDC bessere Ergebnisse hinsichtlich Wirksamkeit gegenüber Patienten ohne oder mit Bendamustin-basierter LDC. Dies stellt eine wesentliche Verzerrung zu Ungunsten von Tisagenlecleucel dar und schränkt die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit aus **JULIET** und ZUMA-1 stark ein. Die Einflüsse dieser Unterschiede auf die Verträglichkeit sind unklar.

Diese wesentlichen Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 konnten im historischen Vergleich zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparison) methodisch nicht abgebildet werden. Aufgrund des Fehlens einer Bridging-Chemotherapie sowie die Art der lymphodepletierenden Chemotherapie in ZUMA-1 war kein Matching der Studienpopulationen bzgl. dieser erheblich ergebnisrelevanten Kriterien möglich. Aus diesem Grund wurde zu Wirksamkeitsendpunkten zusätzlich eine Prädiktoranalyse durchgeführt. Für diese Auswertung wurde die Population der **JULIET**-Studie an die Patientencharakteristika der Population aus ZUMA-1 approximiert, d.h. es wurde für Tisagenlecleucel eine hypothetische Population generiert, in welcher keine Bridging-Chemotherapie erlaubt war und die Regime für die lymphodepletierende Chemotherapie aus ZUMA-1 auf die **JULIET**-Population übertragen wurden. Mit dieser Analyse wird versucht zusätzlich für die Unterschiede zu adjustieren die im MAIC nicht berücksichtigt werden können. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des MAIC sowie der Prädiktoranalyse für den Vergleich gegen Axicabtagen-Ciloleucel unter Abschnitt 4.3 dargestellt jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für den Zusatznutzen für die Wirksamkeit nicht herangezogen.

Darüber hinaus wurden Daten aus der Routineversorgung aus einer multizentrischen Analyse an Zentren die beide Therapien einsetzen vorgelegt (Riedell et al.). Hier werden für Tisagenlecleucel wie auch für Axicabtagen-Ciloleucel, anders als in der **JULIET**-Studie, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und ist somit auch vergleichbar mit dem Vorgang in der ZUMA-1 Studie.

- Riedell et al. (10): Multizentrisch retrospektive Auswertung von Daten US-amerikanischer Zentren über 86 mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten mit Datenschnitt am 15. Januar 2020.

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden, soweit aus den identifizierten Quellen verfügbar, patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

#### *Mortalität*

- Gesamtüberleben (Overall Survival; OS)

#### *Morbidität*

- Ansprechrate (Overall Response Rate; ORR)
- Remissionsdauer (Duration of Response; DOR)
- Progressionsfreies Überleben (Progression free survival; PFS)
- Ereignisfreies Überleben (EFS)

#### *Verträglichkeit*

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
  - UE der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grade 1, 2, 3 und der Grade 3/4

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Zum Therapieabbruch führende UE
- Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT), falls
  - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
  - $SUE \geq$  CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
  - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
  - UE die zum Therapieabbruch geführt haben

Jeweils gesamt und therapieassoziiert

- UE von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest; AESI)
  - Hämatoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
  - Infektionen
  - Schwerwiegende Neurologische Ereignisse<sup>32</sup>
  - Tumorlysesyndrom
  - Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie
  - Zytokin-Freisetzungssyndrom

Jeweils gesamt und therapieassoziiert sowie nach CTCAE-Grad 1, 2, 3 und 4

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

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

#### 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

---

<sup>32</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

Schock‘ erlebt wird“.<sup>33</sup>Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (24). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“<sup>34</sup> Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidiv bezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten im relevanten Anwendungsgebiet unterstützen diese Einschätzung der Patientenrelevanz. Das Erreichen einer Remission ist Voraussetzung für eine mögliche Heilung (27). 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 (41). 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 (42). 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 (27) und eine lange Remissionsdauer damit ein mögliches Indiz für eine Heilung ist, wird auch der Endpunkt der Remissionsdauer als patientenrelevant eingestuft.

*Verträglichkeit:* 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 (39).

*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.

---

<sup>33</sup> vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 26.03.2019: „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.“

<sup>34</sup> 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.*

#### **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 (25). Tisagenlecleucel bietet Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eine potenziell kurative Therapie, für die es bisher keinen solchen Ansatz mehr gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von modifizierten körpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten eine fatale Prognose und meist nur noch wenige Monate Lebenszeit vor sich. Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austherapierten Patientengruppe und bietet diesen Patienten endlich eine Chance auf Heilung bei gleichzeitig guter Lebensqualität.

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

*Mortalität*

Bei Betrachtung der langfristigen Überlebensraten, mit einer Nachbeobachtungszeit von knapp drei Jahren, wird das kurative Potential von Tisagenlecleucel deutlich: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. Juli 2019 lag die 1-Jahres-Überlebensrate im Full Analysis Set (FAS) bei 48,2 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 40,0 % und nach 33 Monaten 37,6 %. Diese Überlebensrate bleibt für weitere Monate unverändert. Bei Patienten mit Komplettremission betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 90,6 % bzw. 75,4 % nach 24 Monaten und bleibt auch bei Monat 33 wie auch weitere Monate mit 75,4% unverändert. Sowohl für die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten als auch für Patienten mit Komplettremission, zeichnete sich im FAS bereits nach ca. 24 Monaten der Beginn einer dauerhaften Plateaubildung in der Überlebenskurve mit stabilen Überlebensraten ab Monat 30 ab.

Für alle in die **JULIET**-Studie eingeschlossenen Patienten (ITT) betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 41,0 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 33,0 % und nach 33 Monaten 31,1 %. Bei Patienten mit Komplettremission betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 93,0 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 75,3 % und veränderte sich bis zu Monat 33 nicht. Die Auswertungen der ITT Population stützen die Daten des FAS. Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der ITT Population ist analog der FAS der Beginn einer Plateaubildung ab etwa 24 Monaten mit stabilen Überlebensraten ab Monat 36 zu sehen.

<b>JULIET OS</b>	<b>FAS</b>	<b>ITT</b>
<b>Gesamtüberlebensrate - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]
24 Monate	40,0 [30,7; 49,1]	33,0 [25,2; 40,9]
30 Monate	37,6 [28,3; 46,8]	32,1 [24,4; 40,0]
33 Monate	37,6 [28,3; 46,8]	31,1 [23,4; 39,0]
36 Monate	37,6 [28,3; 46,8]	29,5 [21,8; 37,7]
<b>medianes OS – Monate [95 %-KI]</b>	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival <i>Gesamtüberleben</i>		

JULIET OS (Patienten mit CR)	FAS	ITT
<b>Gesamtüberlebensrate - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	90,6 [76,9; 96,4]	93,0 [79,7; 97,7]
24 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
30 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
33 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
36 Monate	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]
<b>medianes OS – Monate [95 %-KI]</b>	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
CR: Complete Remission [ <i>Komplettremission</i> ]; FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ]		

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

In der CIBMTR Auswertung von Jaglowski et al. zeigt sich nach 3 Monaten eine Überlebensrate von 79,6 % sowie von 67 % nach 6 Monaten. Die Ergebnisse aus der Routineversorgung bestätigen die Resultate der **JULIET**-Studie. Auch in der retrospektiven Auswertung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzt 80 % bzw. 70 %.

Gesamtüberlebensrate (OS) [%]	Jaglowski et al.	Riedell et al*.	JULIET (FAS)	JULIET (ITT)
3 Monate	79,6	≈80	82,6	79,0
6 Monate	67,0	≈70	61,2	56,8
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [ <i>Gesamtüberleben</i> ] *Gesamtüberlebensrate aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen.				

Beide Beobachtungsstudien bilden auch in der Routineversorgung die hohen Überlebensraten der stark vorbehandelten DLBCL Patienten im gleichen Maße wie in der **JULIET** Studie ab und untermauern die Robustheit der Studiendaten und das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel.

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Für den Vergleich gegen SCHOLAR-1 (n = 390) wurden Patienten aus der **JULIET** entsprechend der Selektionskriterien der SCHOLAR-1 herangezogen.

Die 12 bzw. 24-Monats-Überlebensraten unter Tisagenlecleucel lagen bei 44,7 bzw. 40,0 %, die entsprechenden Überlebensraten in der ITT-Population lagen bei 38,8 bzw. 33,2 %. Im Vergleich dazu fielen die Überlebensraten in der SCHOLAR-1 (n = 390) über die Zeit stark ab und es lebten lediglich noch 21,0 bzw. 14,0 % Patienten nach 12 bzw. 24-Monaten.

Unter Tisagenlecleucel waren im Vergleich zur Salvage-Chemotherapie innerhalb des ersten Jahres mehr als doppelt so viele Patienten noch am Leben, nach 24 Monaten beträgt die



Überlebensrate fast das Dreifache. Weiterhin wurde eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer unter Tisagenlecleucel vs. Salvage-Chemotherapie von 4,3 auf 11,1 Monate für das FAS gezeigt (ITT: 8,3 Monate).

Historischer Vergleich Chemotherapie (SCHOLAR-1)	JULIET (FAS)	JULIET (ITT)	SCHOLAR-1 (n = 390)
Gesamtüberlebensrate (12 Monate)	44,7	38,8	21,0
Gesamtüberlebensrate (24 Monate)	40,0	33,2	14,0
HR [95 %-KI] gegenüber Chemotherapie	n. b.	n. b.	n. b.
medianes Gesamtüberleben (Monate)	11,1	8,3	4,3
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar			

Aufgrund der eingangs beschriebener Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zur Wirksamkeit können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Mittels einer Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede des Studiendesign zu adjustieren. Insgesamt zeigen beide Therapien ein sehr hohes Gesamtüberleben. Einen validen Unterschied zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen. Anaysen für beide Methoden werden unter Abschnitt 4.3 dargestellt.

### Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt. So zeigt die retrospektive Auswertung von Riedell et al. für Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel behandelte Patienten vergleichbar verlaufende Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben (10), resultierend in dementsprechend hohen Gesamtüberlebensraten. Zu Monat 3 zeigen beide Kurven Werte von etwa 80 % sowie etwa 70 % zu Monat 6 (Werte aus den Kaplan-Meier-Kurven geschätzt). Auch monozentrische Analysen wie von Denlinger et al. bestätigen diese Ergebnisse (26). Für beide Therapien lag das Gesamtüberleben zu Monat 3 bei 93 %. Selbst nach 6 Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede. Konsistent ist in der Routine der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten im Vergleich zur **JULIET**-Studie zu beobachten, dass diese im Median älter, in einem schlechteren Allgemeinzustand sind und in einem hohen Maße zu den prognostisch schlecht verlaufenden Hochrisikopatienten gehören (9, 10).

Gesamtüberleben*	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	Monat 3	Monat 6	Monat 3	Monat 6
CIBMTR (Jaglowksi)	79,6	67	-	-
CIBMTR (Pasquini)	-	-	≈ 85	≈ 75
Riedell et al.	≈ 80	≈ 70	≈ 80	≈ 70

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research  
 \*Gesamtüberlebensrate aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen.

### Morbidität<sup>35</sup>

#### Gesamtansprechrte (ORR)

Der primäre Endpunkt der **JULIET** Studie war die Gesamtansprechrte (Overall Response Rate, ORR). Diese ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder PR (Teilremission) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Die Gesamtansprechrte lag über die gesamte Beobachtungsdauer in der **JULIET**-Studie (FAS) zum aktuellen Datenschnitt bei 52,2 %. Nach 3 Monaten lag die Ansprechrte bei 37,4 % und nach 6 Monaten bei 33,0 %.

Für die ITT Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrte als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS.

<sup>35</sup> 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.

<b>JULIET ORR (CR + PR)</b>	<b>FAS (N = 115)</b>		<b>ITT (N = 167)</b>	
<b>Ansprechrate - n (%) [95 %-KI]</b>	<b>ORR</b>	<b>CR</b>	<b>ORR</b>	<b>CR</b>
Gesamte Beobachtungsdauer	60 (52,2) [42,7; 61,6]	44 (38,3)	60 (35,9) [28,7; 43,7]	44 (26,3)
3 Monate	43 (37,4) [28,5; 46,9]	37 (32,2)	43 (25,7) [19,3; 33,1]	37 (22,2)
6 Monate	38 (33,0) [24,6; 42,4]	34 (29,6)	38 (22,8) [16,6; 29,9]	34 (20,4)

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; FAS: Full Analysis Set [*Gesamtauswertungspopulation*]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Ereignisse; ORR: Overall Response Rate [*Gesamtansprechrate*]; PR: Partial Remission [*Teilremission*]

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Unter den Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel berichten Riedell et al in ihrer multi-zentrischen Analyse einen Vergleich des Therapieansprechens an Tag 30 und Tag 90. (10) Bei Patienten, welche mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren, lag die ORR an Tag 30 bei 59 % (41 % der Patienten mit CR). Die entsprechenden Zahlen für Tag 90 lauten 51 % (ORR) bzw. 42 % (CR). Sowohl die ORR als auch die CR Raten sind etwas höher als die aus der klinischen Studie **JULIET**. Für Monat 3 liegen die ORR in **JULIET** bei 37,4 % (CR: 32,2 %) für das FAS und 25,7 % (CR: 22,2 %) in der ITT-Population.

	<b>Riedell et al.</b>		<b>JULIET (FAS)</b>		<b>JULIET (ITT)</b>	
	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>
Ansprechrate an Tag 30	59	41	n. e.	n. e.	n. e.	n. e.
Ansprechrate an Tag 90	51	42	37,4	32,2	25,7	22,2

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; n. e.: not evaluable; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrate*]

Bei der CIBMTR Auswertung von Jaglowski et al. wurde nach Infusion von Tisagenlecleucel eine ORR von rund 58 % berichtet, davon 40 % (18 Patienten) mit einer Komplettremission (CR) (9). Damit bestätigen Jaglowski et al. in ihrer Analyse ebenfalls die Ergebnisse aus der **JULIET**-Studie (ORR: 52,2 %; CR: 38,3 %). Die Daten aus der Routineversorgung mit Tisagenlecleucel unterstützen konsistent den hohen Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen als auch tiefem Ansprechen (Komplettremission) im Anwendungsgebiet.

	<b>Jaglowski et al.</b>		<b>JULIET (FAS)</b>		<b>JULIET (ITT)</b>	
	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>	<b>ORR (%)</b>	<b>CR (%)</b>
Gesamtansprechrate	58	40	52,2	38,3	35,9	26,3

CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; ORR: Overall response rate [*Gesamtansprechrate*]

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Aufgrund der eingangs beschriebener Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum Ansprechen können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Mittels einer

Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede des Studiendesign zu adjustieren. Einen validen Unterschied zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen. Analysen zu beiden Methoden werden unter Abschnitt 4.3 dargestellt.

### Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

So zeigen die Ergebnisse aus der Routineversorgung etwas höhere Ansprechraten unter Axicabtagen-Ciloleucel ggü. Tisagenlecleucel: Für Tag 30 sind dies 75 % vs. 59 % für das Gesamtansprechen (ORR) sowie 45 % vs. 41 % für die Komplettremission (CR), für Tag 90 lauten die entsprechenden Werte 64 % vs. 51 % (ORR) bzw. 53 % vs. 42 % (CR) (10). Für die Ansprechraten über die gesamte Zeit sind die Werte 74 % vs. 58 % (ORR) bzw. 55 % vs. 40 % (CR). Auch monozentrische Auswertungen bestätigen diese Ergebnisse (26). Diese Unterschiede aus den Versorgungsdaten bzgl. des Ansprechens zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel finden keinen Niederschlag in den Kaplan-Meier – Kurven des Gesamtüberlebens.

Gesamtansprechen (ORR)	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski)	Riedell et al.	CIBMTR (Pasquini)	Riedell et al.
Ansprechraten an Tag 30	-	59	-	75
Ansprechraten an Tag 90	-	51	-	64
Ansprechraten $\geq$ 6 Monate FU			84	
Gesamtansprechraten	58	-	74	

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; ORR: Overall response rate [Gesamtansprechraten]; FU: Follow-Up

Komplettremission (CR)	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski)	Riedell et al.	CIBMTR (Pasquini)	Riedell et al.
Ansprechraten an Tag 30	-	41	-	45
Ansprechraten an Tag 90	-	42	-	53
Ansprechraten $\geq$ 6 Monate FU			65	
Gesamtansprechraten	40	-	55	-

CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Complete Remission [Komplettremission]; FU: Follow-Up

### Remissionsdauer (DOR)

Die mediane Remissionsdauer (DOR) war in der **JULIET**-Studie noch nicht bestimmbar. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 62,7 %, nach 21 Monaten bei 60,2 % und veränderte sich bis zu Monat 33 nicht. Bereits nach 21 Monaten zeichnete sich ein stabiles Plateau in der Kaplan-Meier Kurve ab.

Beim DLBCL treten Rezidive meist in den ersten zwölf Monaten auf; spätere Rezidive sind seltener (27). Für Patienten ohne Rezidiv nach zwölf Monaten besteht daher eine realistische Chance auf Heilung. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der Datenlage in den weiteren Studien für diesen Endpunkt nicht möglich. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der Datenlage in den weiteren Studien für diesen Endpunkt nicht möglich.

<b>JULIET DOR</b>	<b>12 Monate</b>	<b>24 Monate</b>	<b>33 Monate</b>
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen [95 %-KI]	62,7 [48,6; 73,9]	60,2 [45,8; 71,8]	60,2 [45,8; 71,8]
DOR: Duration of Remission [ <i>Dauer der Remission</i> ]; KI: Konfidenzintervall			

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Jaglowski et al. berichten bei 3 Monaten 75,2 % Patienten mit anhaltender Remission. In der **JULIET**-Studie waren es 75,8 % Patienten mit anhaltender Remission nach 3 Monaten. Die Daten sind vergleichbar und zeigen auch in der Routineversorgung den hohen Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen der stark vorbehandelten DLBCL Patienten.

<b>DOR</b>	<b>JULIET</b>	<b>Jaglowski et al.</b>
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen [95 %-KI]		
3 Monate	75,8	75,2
DOR: Duration of Remission [ <i>Dauer der Remission</i> ]; KI: Konfidenzintervall		

### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag in der Studie **JULIET (FAS)** bei 2,9 Monaten. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 34,7 % und blieb ab 21 Monaten bis Monat 33 stabil bei 32,0 %.

Für die ITT-Population (Enrolled Set) lag der Median bei 4,8 Monaten; der Anteil an Patienten ohne Ereignis betrug zwölf Monate nach Behandlungsbeginn 32,6 % und zeigte sich ab Monat 24 bis Monat 33 mit 27,5 % unverändert. Damit stützt die Auswertung der ITT Population die Daten des FAS und es zeichnet sich analog des FAS ein Plateau ab Monat 24 ab.

<b>JULIET PFS</b>	<b>FAS</b>	<b>ITT</b>
<b>PFS - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	34,7 [25,7; 43,9]	32,6 [24,6; 40,7]
24 Monate	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
33 Monate	32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
<b>medianes PFS - Monate [95 %-KI]</b>	2,9 [2,3; 5,2]	4,8 [3,7; 5,3]
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; PFS: Progression free survival [ <i>Progressionsfreies Überleben</i> ]		

### Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

<b>PFS - %</b>	<b>Jaglowski et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>
3 Monate	61,6	46,1	68,9
FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); PFS: Progression free survival [ <i>Progressionsfreies Überleben</i> ]			

Die Routinedaten von Jaglowski et al. zeigen nach 3 Monaten ein PFS von 61,6 %. In der **JULIET**-Studie zeigten sich im FAS nach 3 Monaten ein PFS von 46,1 % und in der ITT-Population von 68,9 %. Die PFS Daten der **JULIET** ITT-Population sind ungefähr vergleichbar mit den Routinedaten von Jaglowski et al.

Die Beobachtungsstudie bildet auch in der Routineversorgung die hohen progressionsfreien Überlebensraten der stark vorbehandelten DLBCL Patienten im gleichen Maße wie in der **JULIET** Studie ab und untermauert die Robustheit der Studiendaten und das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel.

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Aufgrund der eingangs beschriebener Unterschiede zwischen **JULIET** und ZUMA-1 und der daraus resultierenden eingeschränkten Vergleichbarkeit der Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben können die Studien mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. Mittels einer Prädiktoranalyse wird versucht für die Unterschiede des Studiendesign zu adjustieren. Insgesamt zeigen beide Therapien ein sehr hohes Gesamtüberleben. Einen validen Unterschied zwischen den beiden Therapien kann man jedoch auf Grund der methodischen Einschränkungen für die Adjustierung der beiden Studien weder mittels den MAIC noch der Prädiktoranalyse ziehen. Analysen zu beiden Methoden werden unter Abschnitt 4.3 dargestellt.

#### Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das mediane ereignisfreie Überleben (EFS) lag für die Patienten des FAS der **JULIET**-Studie bei 2,8 Monaten, zwölf Monate nach Behandlungsbeginn war bei 29,2 % der Patienten kein Ereignis aufgetreten. Nach 24 Monaten lag dieser Anteil bei 24,3 % und veränderte sich bis Monat 33 nicht. Ein Vergleich mit historischen Kontrollen war aufgrund der Datenlage in den verfügbaren Untersuchungen für diesen Endpunkt nicht möglich.

In der ITT-Population lag der Median für das ereignisfreie Überleben (EFS) bei 3,7 Monaten. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 25,5 % nach 24 Monaten bei 20,3 % und nach 33 Monaten bei 19,5 %. Auch hier stützt damit die Auswertung der ITT Population die Daten des FAS: In beiden Populationen zeigt sich eine stabile Rate ab Monat 24.

JULIET EFS	FAS	ITT
<b>EFS - % [95 %-KI]</b>		
12 Monate	29,2 [21,1; 37,7]	25,5 [18,8; 32,7]
24 Monate	24,3 [16,7; 32,6]	20,3 [14,2; 27,2]
33 Monate	24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
<b>medianes EFS – Monate [95 %-KI]</b>	2,8 [2,1; 3,1]	3,7 [3,1; 4,6]
EFS: Event-free survival [ <i>Ereignisfreies Überleben</i> ]; FAS: Full Analysis Set [ <i>Gesamtauswertungspopulation</i> ]; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall		

### Verträglichkeit

Alle Patienten wiesen mindestens ein **unerwünschtes Ereignis (UE)** auf. UE der Grade 3/4 bzw. **Schwerwiegende UE (SUE)** traten bei 90,5 % bzw. 70,4 % der Patienten in der **JULIET**-Studie auf. Therapieassoziierte SUE traten bei 50,4 % der Patienten auf. 86,1 % der Patienten zeigten mindestens ein UE von besonderem Interesse (therapieassoziiert: 70,4 %). Es gab unter Tisagenlecleucel keine therapieassoziierten Todesfälle.

	Tisagenlecleucel
Verträglichkeit, Anteil Patienten mit...	
Unerwünschten Ereignissen	100 %
therapieassoziiert	88,7 %
Unerwünschten Ereignissen ≥ Grad 3	90,5 %
therapieassoziiert	63,4 %
Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen	70,4 %
therapieassoziiert	50,4 %
Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse	86,1 %
therapieassoziiert	70,4 %

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Aus dem Vergleich der **JULIET** und der ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) Daten ist nicht ersichtlich, welchen Einfluss die Unterschiede im Studiendesign z.B. in Hinblick auf den Einsatz einer Bridging-Chemotherapie und der Art der lymphodepletierenden Chemotherapie auf die Verträglichkeit hat. Die Ergebnisse basierend auf den MAIC werden daher dargestellt.

Im Vergleich mit historischen Kontrollen aus der ZUMA-1 Studie, traten im Zeitraum von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion, weniger UE aller Grade (77,2 %

vs. 88,1 %) und weniger UE  $\geq$  Grad 3 auf (47,2 % vs. 49,5 %). SUE traten unter Tisagenlecleucel häufiger auf als unter Axicabtagen-Ciloleucel (9,6 % vs. 8,9 %). Im Zeitraum zwischen erster Infusion bis 3 Monate nach Infusion trat sowohl unter Tisagenlecleucel als auch unter Axicabtagen-Ciloleucel bei jedem Patienten mind. ein UE aller Grade auf. UE  $\geq$  Grad 3 traten weniger unter Tisagenlecleucel als unter Axicabtagen-Ciloleucel auf (84,9 % vs. 96,0 %). SUE traten auch im Zeitraum zwischen erster Infusion bis 3 Monate nach Infusion etwas häufiger unter Tisagenlecleucel auf (49,0 % vs. 44,6 %). Weiterhin wurden unter Axicabtagen-Ciloleucel 15 nicht progressionsbedingte Todesfälle berichtet und unter Tisagenlecleucel lediglich zwei nicht progressionsbedingte Todesfälle (10).

Historischer Vergleich	JULIET	ZUMA-1	RD [95%-KI]; p-Wert
Zeitraum: Von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion			
UE	77,2 %	88,1 %	-10,9 [-21,4; -0,5]; p < 0,05
UE > Grad 3	47,2 %	49,5 %	-2,3 [-16,3; 11,6]; p = 0,74
SUE	9,6 %	8,9 %	1,3 [-8,1; 10,6]; p = 0,79
Zeitraum: Von Infusion bis Monat 3 nach Infusion			
UE	100 %	100 %	0,0 [0,0; 0,0]; p = 1,0
UE > Grad 3	84,9 %	96,0 %	-11,1 [-19,1; -3,2]; p < 0,01
SUE	49,0 %	44,6 %	4,4 [-8,6; 17,5]; p = 0,51
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; SUE: Serious adverse event [ <i>Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis</i> ]; UE: Unerwünschtes Ereignis; RD: Risikodifferenz			

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse – AESI

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

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

Länger anhaltende **Zytopenien** traten bei 45,2 % der Patienten auf (therapieassoziiert: 22,6%). Am häufigsten waren dabei Thrombozytopenien und Leukopenien. Thrombozytopenien und Leukopenien waren im Median nach 83 bzw. 58 Tagen abgeklungen.

Eine verlängerte **B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** zeigte sich bei 18,3 % der Patienten (therapieassoziiert: 14,8 %)

**Infektionen** waren bei 59,1 % der Patienten zu verzeichnen (therapieassoziiert: 18,3 %). Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 33,9 % der Patienten auf (therapieassoziiert Grad 3: 12,2 %; therapieassoziiert Grad 4: keine). Im Median traten die Infektionen 90 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und waren im Median nach 21 Tagen wieder abgeklungen.



**Schwerwiegende neurologische Ereignisse**<sup>36</sup> wurden bei 23,5 % der Patienten berichtet (therapieassoziiert: 14,8 %). Bei 13,0 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3 und 4 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, waren von vorübergehender Natur und im Median nach 13 Tagen abgeklungen.

Ein **Tumorlysesyndrom** trat bei zwei Patienten in den ersten 8 Wochen auf.

AESI, Anteil Patienten mit...	n (%)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	66 (57,4)
therapieassoziiert	66 (57,4)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	21 (18,3)
therapieassoziiert	17 (14,8)
Länge anhaltende Hämatopoetische Zytopenie <sup>1</sup>	52 (45,2)
therapieassoziiert	26 (22,6)
Infektionen	68 (59,1)
therapieassoziiert	21 (18,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse <sup>2</sup>	27 (23,5)
therapieassoziiert	17 (14,8)
Tumorlysesyndrom	2 (1,7)
therapieassoziiert	2 (1,7)
<sup>1</sup> länger als 28 Tage andauernd	
<sup>2</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.	
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]	

### AESI - Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Die Routinedaten bei Riedell et al. verzeichnen das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 41 % (33 / 80 auswertbaren Patienten) unter Tisagenlecleucel (CRS  $\geq$  Grad 3: 1 %). Das Auftreten schwerwiegender neurologischer Ereignisse wird mit 14 % berichtet, davon keine Ereignisse der Schweregrade  $\geq$  Grad 3, mit einem medianen Auftreten nach 6 Tagen und einer medianen Dauer von 3 Tagen. Jaglowski et al. berichten ein CRS bei insgesamt 49 % (CRS  $\geq$  Grad 3: 4 %) der Patienten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten wird mit 4 Tagen angegeben, dessen Anhalten mit 5 Tagen. Neurotoxizitäten werden insgesamt für 16 % der Patienten beschreiben ( $\geq$  Grad 3: 5 %), mit einem medianen Auftreten nach 8 Tagen

<sup>36</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

und einer medianen Dauer von 14 Tagen. Diese Auswertung zeigt damit geringere Häufigkeiten für diese beiden AESIs in der Routineversorgung als die **JULIET**-Studie.

In der Beobachtungsstudie von Jaglowski et al. traten insgesamt 14 Todesfälle (29,8 %) nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. Alle Todesfälle waren auf die Krankheitsprogression zurückzuführen und stehen nicht im Zusammenhang mit behandlungsbedingten Toxizitäten durch Tisagenlecleucel.

Tisagenlecleucel; Patienten mit Ereignis (%)	Riedell et al.	JULIET
Zytokin-Freisetzungssyndrom - n (%)		
Alle Grade	33 (41)	66 (57,4)
≥ Grad 3	1 (1)	26 (29,9)
Neurologische Ereignisse- n (%)		
Alle Grade	11 (14)	27 (23,5)
≥ Grad 3	0 (0)	15 (17,3)
Mediane Dauer (Tage)	4	n. e.
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Ereignisse		

Tisagenlecleucel; Patienten mit Ereignis (%)	Jaglowski et al.	JULIET
Zytokin-Freisetzungssyndrom (%)	49,0	57,4
Mediane Dauer bis zum Auftreten (Tage)	4,0	3,0
Mediane Dauer (Tage)	5	7
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]		

### AESI - Ergebnisse des historischen Vergleichs

Im Vergleich mit historischen Kontrollen aus der ZUMA-1 Studie, war Tisagenlecleucel mit einem deutlich geringeren Risiko für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (58,4 % vs. 93,1 %) und neurologische Ereignisse (17,2 % vs. 65,3 %) im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel assoziiert. Weiterhin trat unter der Behandlung mit Tisagenlecleucel in der **JULIET** Studie kein behandlungsbedingter Tod auf. Unter der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel in der ZUMA-1 Studie waren es 2,0 % behandlungsbedingte Todesfälle. Somit war Tisagenlecleucel im Vergleich zu Axicabtagen-Ciloleucel mit einem geringeren Risiko für behandlungsbedingte Todesfälle assoziiert (0,0 % vs. 2,0 %).

Historischer Vergleich – AESI	JULIET	ZUMA-1	RD [95%-KI]; p-Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom	58,4 %	93,1 %	-34,7 [-46,1; -23,3]; p < 0,01
Neurologische Ereignisse	17,2 %	65,3 %	-48,1 [-60,2; -36,0]; p < 0,01
Behandlungsbedingter Tod	0,0 %	2,0 %	-2,0 [-4,7; 0,7]; p = 0,15
AESI: Adverse Event of Special Interest [ <i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i> ]; RD: Risikodifferenz			

## Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel

Riedell et al. vergleichen das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms sowie neurologischer Ereignisse in einer parallelen Auswertung, während Jaglowski et al. und Pasquini et al. wirkstoffspezifische Auswertungen berichten. Sowohl Jaglowski et al. (Tisagenlecleucel) als auch Pasquini et al. (Axicabtagen-Ciloleucel) werten aber retrospektiv Daten des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) aus, so dass sowohl aufgrund der Vergleichbarkeit von Datenbasis, Analysemethoden, Analysezeitpunkt als auch der Patientencharakteristika von einer hinreichenden Homogenität für eine Gegenüberstellung der Ergebnisse ausgegangen werden kann.

Die Ergebnisse von Riedell et al. zeigen durchgängig ein deutlich geringeres Auftreten beider AESIs unter Tisagenlecleucel: Die Häufigkeit eines CRS beträgt gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel weniger als die Hälfte, bei den neurologischen Ereignissen ist es weniger als ein Drittel. Die Ergebnisse der beiden Auswertungen auf Basis des CIBMTR entsprechen in Richtung und Ausmaß den Resultaten bei Riedell et al., zeigen also ebenfalls erheblich geringere Häufigkeiten für das Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse unter Tisagenlecleucel. Auch Denlinger et al. berichten in ihrer monozentrischen Auswertung drastisch geringere Häufigkeiten für das Auftreten eines CRS bzw. ICANS (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, *Enzephalopathiesyndrom*).

	Tisagenlecleucel		Axicabtagen-Ciloleucel	
	CIBMTR (Jaglowski) %	Riedell et al. n (%)	CIBMTR (Pasquini) %	Riedell et al. n (%)
CRS (Alle Grade)	49 % <sup>1</sup>	33 (41)	80-84 % <sup>3,4</sup>	134 (85)
Grad 3	0 % <sup>1</sup>	1 (1)	-	13 (8)
Neurologische Ereignisse	16 % <sup>2</sup>	11 (14)	55-64 % <sup>2,5</sup>	80 (53)
Grad 3	1 % <sup>2</sup>	0	10 % <sup>2</sup>	50 (33)

ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CRS: Cytokine release syndrome [*Zytokin-Freisetzungssyndrom*]; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [*Enzephalopathiesyndrom*]

<sup>1</sup> ASTCT Skala  
<sup>2</sup> ICANS Skala  
<sup>3</sup> Lee Skala  
<sup>4</sup> < 65 Jahre: 80 %; > 65 Jahre: 84 %  
<sup>5</sup> < 65 Jahre: 55 %; > 65 Jahre: 64 %

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eine klinisch relevante Verbesserung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vs. Studienbeginn konnte nach zwölf Monaten für 42,4 % mittels FACT-Lym Total Score gezeigt werden, der alle Aspekte des FACT-Lym-Fragebogens zusammenfasst und damit die Lebensqualität der Patienten umfassend beschreibt.

<b>FACT-LYM</b>	(MID 11,2), n/N' (%) [95 % KI]
FACT-LYM Total Score	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten	14/33 (42,4) [25,5; 60,8]
FACT-LYM: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; n/N': Anteil Patienten mit relevanter Verbesserung bezogen auf die Gesamtheit auswertbarer Patienten; MID: Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]	

Eine klinisch relevante Verbesserung fand sich außerdem bei 41,2 % der Patienten in der physischen und für 29,4 % in der mentalen Komponente des SF-36-Fragebogens. Fast jeder zweite Patient erreichte somit eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität. Fast jeder zweite Patient erreichte somit eine klinisch relevante Verbesserung.

<b>SF-36</b>	(MID 3), n/N' (%)
SF 36 PCS	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten	14/34 (41,2)
SF 36 MCS	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten	10/34 (29,4)
SF 36: 36 Item Short Form Health Survey; n/N': Anteil Patienten mit relevanter Verbesserung bezogen auf die Gesamtheit auswertbarer Patienten; MCS: Mental component summary; MID: Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]; PCS: Physical component summary	

### Ergebnisse des historischen Vergleichs

Ein Vergleich zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht möglich, da SCHOLAR-1 (n=390) diese nicht berichtet hat und in der ZUMA-1 Studie diese nicht erhoben wurde. Tisagenlecleucel ist bislang die einzige zugelassene CAR-T Therapie mit hinreichenden Daten zu Lebensqualität.

Tabelle 4-101: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens	
	Full Analysis Set	Enrolled Set		
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich	
<b>JULIET</b>				
OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]				
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]		
Monat 24	40,0 [30,7; 49,1]	33,0 [25,2; 40,9]		
Monat 30	37,6 [28,3; 46,8]	32,1 [24,4; 40,0]		
Monat 33	37,6 [28,3; 46,8]	31,1 [23,4; 39,1]		
Monat 36	37,6 [28,3; 46,8]	29,5 [21,8; 37,7]		
medianes OS – Monate [95 %-KI]	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]		
<b>JULIET OS (CR) - KM-Schätzer [95 %-KI]</b>				
OS (CR) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]				
Monat 12	90,6 [76,9; 96,4]	93,0 [79,7; 97,7]		
Monat 24	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
Monat 30	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
Monat 33	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
Monat 36	75,4 [59,0; 86,0]	75,3 [58,9; 85,9]		
medianes OS (CR) – Monate [95 %-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]		
<b>Beobachtungsstudien zum Gesamtüberleben (OS)</b>				
	<b>Jagłowski et. al</b>	<b>JULIET (FAS)</b>		<b>JULIET (ITT)</b>
OS zu ...				
Monat 3	79,6	82,6	79,0	
Monat 6	67	61,2	56,8	
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>	
OS zu ...				
Monat 3	≈ 80 <sup>1</sup>	82,6	79,0	
Monat 6	≈ 70 <sup>1</sup>	61,2	56,8	

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel				Ausmaß des Zusatznutzens	
	Full Analysis Set		Enrolled Set			
<b>Historischer Vergleich des Gesamtüberlebens</b>						
<b>JULIET OS vs. SCHOLAR-1 (n = 390) OS (Salvage-Chemotherapie mit / ohne SZT)</b>						
OS zu	Komparator	Tisagenlecleucel FAS		Tisagenlecleucel ITT		
Monat 12	21,0	44,7		38,8		
Monat 24	14,0	40,0		33,2		
medianes OS – Monate	4,3	11,1		8,3		
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
OS zu	CIBMTR (Jagowski)		CIBMTR (Pasquini)		Riedell et al.	
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
Monat 3	79,6	-	-	≈ 85 <sup>1</sup>	≈ 80 <sup>1</sup>	≈ 80 <sup>1</sup>
Monat 6	67	-	-	≈ 75 <sup>1</sup>	≈ 70 <sup>1</sup>	≈ 70 <sup>1</sup>
<p>Axi: Axicabtagen-Ciloleucel; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Complete Remission [Komplettremission]; FAS: Full Analysis Set [Gesamtauswertungspopulation]; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n. b.: nicht bestimmbar; n: Patienten gesamt; NR: not reached [nicht erreicht]; OS: Overall survival [Gesamtüberleben]; SZT: Stammzelltransplantation; Tisa: Tisagenlecleucel</p> <p><sup>1</sup>Gesamtüberleben aus Kaplan-Meier Kurve abgelesen</p>						

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens			
	Full Analysis Set	Enrolled Set				
<b>Morbidität</b>						
<b>Ansprechrates (ORR)</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich			
<b>JULIET</b>						
ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]						
Gesamte Beobachtungsdauer	52,2 [42,7; 61,6]	35,9 [28,7; 43,7]				
3 Monaten	37,4 [28,5; 46,9]	25,7 [19,3; 33,1]				
6 Monaten	33,0 [24,6; 42,4]	22,8 [16,6; 29,9]				
<b>Beobachtungsstudien zur Ansprechrates (ORR)</b>						
	<b>Jagowski et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
ORR in ... KM-Schätzer						
Gesamtansprechrates	58	52,2	35,9			
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
ORR in ... KM-Schätzer						
30 Tage	59	n. e.	n. e.			
90 Tage	51	37,4	25,7			
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
ORR in ... – KM-Schätzer						
	<b>CIBMTR (Jagowski)</b>		<b>CIBMTR (Pasquini)</b>		<b>Riedell et al.</b>	
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
30 Tage	-	-	-	-	59	75
90 Tage	-	-	-	-	51	64
Ansprechrates ≥ 6 Monate FU	-	-	-	84	-	-
Gesamtansprechrates	58	-	-	74	-	-
<b>Ansprechrates (CR)</b>						
<b>JULIET</b>						
CR in ... – KM-Schätzer (%)						

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens			
	Full Analysis Set	Enrolled Set				
Gesamte Beobachtungsdauer	44 (38,3)	44 (26,3)				
in 3 Monaten	37 (32,2)	37 (22,2)				
in 6 Monaten	34 (29,6)	34 (20,4)				
<b>Beobachtungsstudien zur Ansprechrate (CR)</b>						
	<b>Jaglowski et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
CR in ...KM-Schätzer						
Gesamtansprecharte	40	38,3	26,3			
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>			
CR in ...KM-Schätzer						
30 Tage	41	n. e.	n. e.			
90 Tage	42	32,2	22,2			
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
CR in ... – KM-Schätzer						
	<b>CIBMTR (Jaglowski)</b>		<b>CIBMTR (Pasquini)</b>	<b>Riedell et al.</b>		
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
30 Tage	-	-	-	-	41	45
90 Tage	-	-	-	-	42	53
Ansprechrate ≥ 6 Monate FU	-	-	-	65	-	-
Gesamtansprechrate	40	-	-	55	-	-
<b>Remissionsdauer (DOR)</b>						
<b>JULIET</b>						
Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]						
Monat 12	62,7 [48,6; 73,9]				n. b.	
Monat 24	60,2 [45,8; 71,8]				n. b.	
Monat 33	60,2 [45,8; 71,8]				n. b.	
mediane DOR – Monate [95 %-KI]	n. b. [10,0; n. b.]				n. b.	



Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	Full Analysis Set	Enrolled Set	
<b>Beobachtungsstudien zur Remissionsdauer (DOR)</b>			
	<b>Jaglowski et. al</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen (%)			
3 Monate	75,2	75,8	n. b.
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>			
<b>JULIET</b>			
Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			
Monat 12		34,7 [25,7; 43,9]	32,6 [24,6; 40,7]
Monat 24		32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
Monat 33		32,0 [23,1; 41,3]	27,5 [19,8; 35,7]
medianes PFS – Monate [95 %-KI]		2,9 [2,3; 5,2]	4,8 [3,7; 5,3]
<b>Beobachtungsstudien zum Progressionsfreien Überleben (PFS)</b>			
	<b>Jaglowski et al.</b>	<b>JULIET (FAS)</b>	<b>JULIET (ITT)</b>
Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer (%)			
Monat 3	61,6	46,1	68,9
<b>Ereignisfreies Überleben (EFS)</b>			
<b>Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]</b>			
Monat 12		29,2 [21,1; 37,7]	25,5 [18,8; 32,7]
Monat 24		24,3 [16,7; 32,6]	20,3 [14,2; 27,2]
Monat 33		24,3 [16,7; 32,6]	19,5 [13,4; 26,3]
medianes EFS – Monate [95 %-KI]		2,8 [2,1; 3,1]	3,7 [3,1; 4,6]
<p>Axi: Axicabtagen-Ciloleucel; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; DOR: Duration of Remission [<i>Dauer der Remission</i>]; EFS: Event-free survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>]; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>]; FU: Follow-Up; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechrate</i>]; PFS: Progression free survival [<i>Progressionsfreies Überleben</i>]; RD: Risikodifferenz; Tisa: Tisagenlecleucel</p>			

Tabelle 4-103: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Verträglichkeit</b>			
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE)</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: erheblich
UE alle Grade – n (%)	gesamt	Therapie-assoziiert	
<b>JULIET (N = 115)</b>	115 (100)	102 (88,7)	
<b>Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3</b>			
UE CTCAE-Grade ≥ 3– n (%)	gesamt	Therapie-assoziiert	
<b>JULIET (N = 115)</b>	104 (90,5)	73 (63,4)	
<b>Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			
SUE– n (%)	gesamt	Therapie-assoziiert	
<b>JULIET (N = 115)</b>	81 (70,4)	58 (50,4)	
<b>Historischer Vergleich für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>			
<b>JULIET vs. ZUMA-1</b>			
Zeitraum: Von Beginn der konditionierenden Chemotherapie bis zur Infusion			
	Tisagenlecleucel	Axicabtagen- Ciloleucel	RD [95%-KI]; p- Wert
UE alle Grade	77,2 %	88,1 %	-10,9 [-21,4; -0,5]; p < 0,05
UE ≥ Grad 3	47,2 %	49,5 %	-2,3 [-16,3; 11,6]; p = 0,74
SUE alle Grade	9,6 %	8,9 %	1,3 [-8,1; 10,6]; p = 0,79
Zeitraum: Von Infusion bis 3 Monate nach Infusion			
	Tisagenlecleucel	Axicabtagen- Ciloleucel	RD [95%-KI]; p- Wert
UE alle Grade	100,0 %	100,0 %	0,0 [0,0; 0,0]; p = 1,0
UE ≥ Grad 3	84,9 %	96,0 %	-11,1 [-19,1; -3,2]; p < 0,01
SUE alle Grade	49,0 %	44,6 %	4,4 [-8,6; 17,5]; p = 0,51
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>			
<b>JULIET</b>			

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	gesamt	Therapie-assoziiert	
AESI – n (%)			
Alle AESI	99 (86,1)	81 (70,4)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom	66 (57,4)	66 (57,4)	
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	21 (18,3)	17 (14,8)	
Infektionen	68 (59,1)	21 (18,3)	
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	52 (45,2)	26 (22,6)	
Tumorlysesyndrom	2 (1,7)	2 (1,7)	
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse <sup>1</sup>	27 (23,5)	17 (14,8)	
<b>Beobachtungsstudien zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)</b>			
	<b>Jagowski et al.</b>	<b>JULIET</b>	
Zytokin-Freisetzungssyndrom (%)	49,0	57,4	
Mediane Dauer bis zum Auftreten (Tage)	4,0	3,0	
Mediane Dauer (Tage)	5	7	
	<b>Riedell et al.</b>	<b>JULIET</b>	
Zytokin-Freisetzungssyndrom			
Alle Grade, n (%)	33 (41)	66 (57,4)	
≥ Grad 3, n (%)	1 (1)	26 (29,9)	
Neurologische Ereignisse			
Alle Grade, n (%)	11 (14)	27 (23,5)	
≥ Grad 3, n (%)	0 (0)	15 (17,3)	
Mediane Dauer (Tage)	4	n. e.	
<b>Historischer Vergleich zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI)</b>			
<b>JULIET vs. ZUMA-1</b>			
	Tisagenlecleucel	Axicabtagen- Ciloleucel	RD [95%-KI]; p- Wert
Zytokin-Freisetzungssyndrom			
Alle	58,4 %	93,1 %	-34,7 [-46,1; -23,3]; p < 0,01

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel				Ausmaß des Zusatznutzens	
Neurologische Ereignisse						
Alle	17,2 %	65,3 %	-48,1 [-60,2; -36,0]; p < 0,01			
Grad ≥ 3	7,9 %	30,7 %	-22,8 [-33,6; -11,9]; p < 0,01			
Behandlungs- bedingter Tod	0,0 %	2,0 %	-2,0 [-4,7; 0,7]; p = 0,15			
<b>Routinedaten zu Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel</b>						
	CIBMTR (Jaglowski)		CIBMTR (Pasquini)		Riedell et al.	
	Tisa	Axi	Tisa	Axi	Tisa	Axi
Zytokin-Freisetzungssyndrom						
Alle Grade, n (%)	49 % <sup>2</sup>	-	-	80-84 % <sup>4,5</sup>	33 (41)	134 (85)
Grad 3 n (%)	0 % <sup>2</sup>	-	-	-	1 (1)	13 (8)
Neurologische Ereignisse						
Alle Grade, n (%)	16 % <sup>3</sup>	-	-	55-64 % <sup>3,6</sup>	11 (14)	80 (53)
Grad 3 n (%)	1 % <sup>3</sup>	-	-	10 %	0	50 (33)
<p>AESI: Adverse Event of Special Interest [<i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>]; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; Axi: Axicabtagen-Ciloleucel; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [<i>Enzephalopathiesyndrom</i>]; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; Tisa: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p><sup>1</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.</p> <p><sup>2</sup> ASTCT Skala</p> <p><sup>3</sup> ICANS Skala</p> <p><sup>4</sup> Lee Skala</p> <p><sup>5</sup> &lt; 65 Jahre: 80 %; &gt; 65 Jahre: 84 %</p> <p><sup>6</sup> &lt; 65 Jahre: 55 %; &gt; 65 Jahre: 64 %</p>						

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	Full Analysis Set	Enrolled Set	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>			
<b>FACT-Lym Total Score - Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</b>			Zusatznutzen; Ausmaß: größerer / geringerer Schaden nicht belegt
<b>JULIET</b>			
N' zu Studienbeginn	107	41	
MW (SD) zu Studienbeginn	121,2 (23,98)	117,7 (22,13)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	16/46 (34,8)	n. b.	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 11,2), n/N' (%)	14/33 (42,4)	n. b.	
<b>SF-36 PCS - Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</b>			
<b>JULIET</b>			
N' zu Studienbeginn	110	39	
MW (SD) zu Studienbeginn	44,5 (9,24)	41,9 (8,46)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 3), n/N' (%)	21/68 (30,9)		
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 3), n / N' (%)	14/34 (41,2)		
<b>SF-36 MCS - Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten</b>			
<b>JULIET</b>			
N' zu Studienbeginn	110	39	
MW (SD) zu Studienbeginn	47,9 (10,50)	47,7 (10,32)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 3), n/N' (%)	26/68 (38,2)		
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 3), n / N' (%)	10/34 (29,4)		
FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; MCS: Mental component summary [ <i>Mentale Summenskala</i> ]; MID: Minimal important difference [ <i>Kleinster relevanter Unterschied</i> ]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmt; PCS: Physical component summary [ <i>Körperliche Summenskala</i> ] SF-36: 36 Item Short Form Health Survey; SD: Standard deviation [ <i>Standardabweichung</i> ]			

## **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die mehrfach vorbehandelten Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet besteht insgesamt eine sehr schlechte Prognose. Ihre Überlebenszeit beträgt mehrheitlich etwa 6 Monate, ein Behandlungsstandard existiert nicht. Der bislang einzige kurative, aber nur sehr eingeschränkt anwendbare Ansatz für diese Patienten ist eine allogene SZT (alloSZT). Das Verfahren ist jedoch mit hohen therapieassoziierten Mortalitätsraten verbunden. Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender. Für die meisten Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kam nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage. Die Lebenserwartung lag bislang bei wenigen Monaten.

Tisagenlecleucel ist ein gänzlich neuer Therapieansatz mit dem Therapieziel Heilung und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung des rezidivierten und refraktären DLBCL. Damit unterscheidet es sich sowohl im Wirkmechanismus als auch in Bezug auf Wirksamkeit im Anwendungsgebiet und gilt als Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel beruht maßgeblich auf der international durchgeführten, einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie **JULIET**, in der Wirksamkeit, Sicherheit und Gesundheitsbezogene Lebensqualität von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Linien Chemotherapie untersucht wurden, die bereits eine autoSZT erhalten hatten oder für eine autoSZT nicht geeignet waren. Zur Nutzenbewertung wird weiterhin ein Vergleich der **JULIET**-Studiendaten mit historischen Kontrollen herangezogen.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

In der **JULIET**-Studie wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlußkriterien der Studie erfüllt haben eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und eine Ungewissheit in den zeitlichen Abläufen.

Unter anderem wegen dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. Insgesamt konnten von den 167 eingeschlossenen Patienten in der **JULIET** Studie 115 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt werden.

In der heutigen Routine können, anders als in der **JULIET**-Studie damals, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und vergleichbar zu

alternativen Zelltherapien in den Behandlungsalgorithmus des r/r DLBCL integriert werden. Die Betrachtung des Full Analysis Set (FAS) ist daher als näher an der Versorgungsrealität anzusehen.

### *Mortalität*

Die **JULIET**-Studie zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens und ein stabiles Plateau ab Monat 30 bei einer Überlebensrate von 37,6 %. Für die ITT-Population zeichnet sich eine Plateaubildung bereits ab Monat 24 (Gesamtüberleben: 33,0 %) ab.

Für Patienten, die im Studienverlauf eine **Komplettremission** erreichten, wird das dauerhafte Plateau im FAS wie bei der ITT-Population mit 75,4 % bzw. 75,3 % nach 24 Monaten erreicht. Es besteht für die behandelten Patienten eine reelle Chance auf Heilung.

In der CIBMTR Analyse von Jaglowski et al. zeigt sich nach 3 Monaten eine Überlebensrate von 79,6 % sowie von 67,0 % nach 6 Monaten. Diese Ergebnisse aus der Routineversorgung bestätigen die Resultate der **JULIET**-Studie. Auch in der retrospektiven Auswertung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzt etwa 80 % bzw. ungefähren 70 %<sup>37</sup>. Diese Resultate bestätigen in ihrer Größenordnung die hohen Überlebensraten aus der **JULIET**-Studie (82,6 % bzw. 61,2 %).

In der SCHOLAR-1 (n = 390) Studie betragen die 12 bzw. 24-Monats-Überlebensraten unter Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende(r) SZT 21 % bzw. 14 % (gegenüber 44,7 und 40,0 für das FAS bei **JULIET** bzw. 38,8 % und 33,2 % in der ITT-Population). Deutliche Unterschiede zeigen sich auch im medianen Gesamtüberleben, welches in **JULIET** mit 11,1 Monaten (FAS) mehr als zweimal bzw. fast zweimal so hoch (ITT: 8,3 Monate) lag wie in SCHOLAR-1 (n = 390) mit 4,3 Monaten.

Die Überlebenschancen sind unter Tisagenlecleucel deutlich besser als unter bisherigen Therapieoptionen wie der Salvage Therapie mit oder ohne SZT. Nach 24 Monaten leben noch 40,0 % Tisagenlecleucel-behandelte Patienten (ITT: 33,0 %) gegenüber 14 % unter Chemotherapie mit/ohne SZT. Somit beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit zu Monat 24 unter Tisagenlecleucel rund das 2,8fache. Angesichts der Plateaubildung unter Tisagenlecleucel (37,6 % ab Monat 30) ist davon auszugehen, dass sich dieser Effekt im weiteren Zeitverlauf weiter verstärkt.

Tisagenlecleucel bewirkt somit nicht nur eine annähernde Verdoppelung des medianen Gesamtüberlebens gegenüber der Salvage-Therapie mit oder ohne nachfolgende(r) autoSZT sondern zeigt auch deutlich höhere und ab 24 Monaten stabile Überlebensraten. Für beide genannten Populationen zeigt sich damit eine reelle Chance auf Heilung für die mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten.

---

<sup>37</sup> Die Werte wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel ist ein Vergleich der Wirksamkeit aufgrund der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien **JULIET** und ZUMA-1 nicht abschließend möglich, da die beiden Studien wesentliche Unterschiede ausweisen (Bridging-Chemotherapie und lymphodepletierenden Chemotherapie). Die Ergebnisse zur Wirksamkeit können mit einem MAIC nicht ausreichend adjustiert werden. In einer Prädiktoranalyse können Differenzen zu Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie und lymphodepletierenden Chemotherapie zu einem gewissen Grad berücksichtigt werden. Auch diese Methodik bringt jedoch Limitationen mit sich, sodass abschließend keine validen vergleichenden Aussagen hinsichtlich Wirksamkeit getroffen werden können. In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt.

In den Routinedaten wiederum zeigen sich vergleichbar hoch verlaufende Kaplan-Meier – Kurven für das Gesamtüberleben im DLBCL für die beiden zugelassenen CAR-T-Therapien. In Riedell zu Monat 3 erzielen beide Kurven Werte von etwa 80 % sowie etwa 70 % zu Monat 6 (Werte aus den Kaplan-Meier – Kurven geschätzt), in den CIBMTR Daten 80 vs. 85% zu Monat 3 und 70 vs. 75% zu Monat 6 (9, 10, 28). In Denlinger et al. zeigt sich zu Monat 3 sogar eine Überlebensrate von 93 % nach drei Monaten für beide Therapien und auch zu Monat 6 gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden zugelassenen CAR-T-Therapien (26). Außerdem konsistent ist in der Routine der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten im Vergleich zur **JULIET**-Studie zu beobachten, dass diese im Median älter, in einem schlechteren Allgemeinzustand sind und in einem hohen Maße zu den prognostisch schlecht verlaufenden Hochrisikopatienten gehören.

### *Morbidität*

Unter Tisagenlecleucel erreichten in **JULIET** 52,2 % der Patienten des FAS ein Gesamtansprechen, definiert als CR (38,3 %) oder PR (13,9 %). In der ITT-Population waren es 35,9 % (CR: 26,3 %, PR: 9,6 %). Nach einer Behandlung mit Tisagenlecleucel waren ab Monat 21 zudem 60,2 % der Patienten mit Therapieansprechen noch in Remission. Diese Rate blieb über den gesamten weiteren Beobachtungszeitraum unverändert stabil. Das im Verhältnis zur Remissionsdauer kürzere mediane progressionsfreie (FAS: 2,6 Monate; ITT: 3,5 Monate) bzw. ereignisfreie (FAS: 2,8 Monate; ITT: 3,4 Monate) Überleben zeigt, dass bei mehrfach rezidierten bzw. refraktären DLBCL Patienten, die nicht auf die Therapie ansprechen, ein Fortschreiten der Erkrankung in den ersten Monaten nach Behandlung eintritt. Im Umkehrschluss zeigt sich ein Ansprechen auf die Behandlung mit Tisagenlecleucel wiederum meist bereits wenige Wochen nach Behandlung. Ein frühes Ansprechen ist ein Indikator für ein langfristiges PFS und damit für einen langfristigen Therapieerfolg. Das schnelle Erreichen einer kompletten und zudem langanhaltenden Remission verbessert die Prognose für Patienten im Anwendungsgebiet. Da Spätrezidive in der vorliegenden Indikation selten sind (27), besteht für diese Patienten eine reelle Chance auf Heilung.



In den Beobachtungsstudien zeigen sich bei Riedell et al. Gesamtansprechraten von 59 % (CR: 41 %) an Tag 30 bzw. von 51 % (CR: 42 %) zu Tag 90 (Monat 3).

Sowohl die ORR als auch die CR Raten sind etwas höher als die aus der klinischen Studie **JULIET**. Für Monat 3 liegen die ORR in **JULIET** bei 37,4 % (CR: 32,2 %) für das FAS und 25,7 % (CR: 22,2 %) in der ITT-Population. Jaglowski et al. bestätigen in ihrer Analyse ebenfalls die Ergebnisse aus **JULIET** zu Ansprechen (Gesamtansprechraten Monate nach Infusion 52,2 %; CR: 38,3 %). Die Remissionsdauer bei Jaglowski et al. (75,2 % Patienten ohne Ereignis nach 3 Monaten) ist vergleichbar mit **JULIET** (75,8). Die Daten aus der Routineversorgung mit Tisagenlecleucel unterstützen konsistent den hohen Anteil an Patienten mit Gesamtansprechen als auch tiefem Ansprechen (Komplettremission) im Anwendungsgebiet.

Bei allen Endpunkten zur Wirksamkeit einschließlich ORR und PFS ist ein Vergleich der Wirksamkeit aufgrund der beschriebenen Unterschiede zwischen den Studien **JULIET** und ZUMA-1 nicht hinreichend möglich, die beiden Studien sind nicht unmittelbar vergleichbar. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit können mit einem MAIC nicht hinreichend adjustiert werden. Differenzen betreffend die Notwendigkeit und Durchführung einer Bridging-Chemotherapie und der lymphodepletierenden Chemotherapie kann zu einem gewissen Grad in einer Prädiktoranalyse berücksichtigt werden. Auch diese Methodik bringt jedoch Limitationen mit sich sodass keine validen Aussagen basierend auf den klinischen Studien der beiden Therapien getroffen werden können.

In den bisher verfügbaren Daten aus der Routineversorgung werden beide Therapien durch analoge Anwendungsgebiete vergleichbar eingesetzt sodass davon auszugehen ist, dass es keine gravierenden Unterschiede hinsichtlich Repräsentativität des deutschen Versorgungskontextes und Vorbehandlung (Brückentherapie und lymphodepletierender Chemotherapie) gibt. In den Routedaten zeigen sich etwas höhere Ansprechraten unter Axicabtagen-Ciloleucel. Diese Unterschiede zwischen Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel finden keinen Niederschlag in den Kaplan-Meier – Kurven des Gesamtüberlebens.

### *Verträglichkeit<sup>38</sup>*

Alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählen das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenien (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom.

Unter den AESI ist für Therapien in dieser Klasse unter Fachgruppen besonders das CRS und die neurologischen Ereignisse in Fokus. Ein CRS trat bei 57,4 % der Patienten in **JULIET** im Median 3 Tage nach Infusion auf und war nach sieben Tagen (Median) wieder abgeklungen.

---

<sup>38</sup>Ein historischer Vergleich der Verträglichkeit war aufgrund der Berichtslage zu den historischen Kontrollen nicht möglich.

Schwerwiegende neurologische Ereignisse<sup>39</sup> waren bei 23,5 % der Patienten zu verzeichnen, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom, welches auch bei anderen Immuntherapien beobachtet werden kann (29). Die neurologischen Ereignisse traten im Median sechs Tage nach Infusion auf, waren von vorübergehender Natur und im Median nach 13 Tagen abgeklungen.

Eine geringere Häufigkeit für das Auftreten eines CRS unter Tisagenlecleucel (41 % (33 / 80 auswertbaren Patienten; CRS  $\geq$  Grad 3: 1 %) berichten Riedell et al. Für das Auftreten neurologischer Ereignisse ergibt sich mit 14 %, davon keine Ereignisse der Schweregrade  $\geq$  Grad 3, ebenfalls eine geringere Häufigkeit als in **JULIET**. Das mediane Auftreten wird mit 4 Tagen angegeben. Nochmals niedriger liegen die Ergebnisse bei Jaglowski et al. mit einem Auftreten von CRS bei 49 % der Patienten. Die mediane Dauer bis zum Auftreten eines CRS wird mit 4 Tagen (2-14 Tage) angegeben, dessen Anhalten mit 5 Tagen (4-8 Tage). Das Auftreten von Neurotoxizitäten Grad 3 oder höher wird für 5 % berichtet, mit einer Zeitdauer bis zum Auftreten von median 8 Tagen (4-27 Tage) und einer medianen Dauer von 14 Tagen (5-25 Tage) (9). Die geringeren Fälle von CRS und neurologischer Ereignisse in der Routineversorgung sind weitgehend durch wachsende Erfahrung und Vertrautheit mit den Nebenwirkungen und damit verbundenes frühzeitigeres Erkennen und Behandeln erklärbar.

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische, Nebenwirkungen sind länger anhaltende Zytopenien und Infektionen. Länger anhaltende Zytopenien waren im Median nach 58 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den klinischen Symptomen, wie z. B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den Ärzten aus dem Behandlungsalltag stark vorbehandelter Patienten im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel teilweise beobachtete hämatologische Blutbildveränderung bei verlängerter B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut kontrollierbar (30). Ein Tumorlysesyndrom trat bei zwei Patienten in den ersten acht Wochen auf.

Diese beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel. Es kam zu keinen therapieassoziierten Todesfällen. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen außerdem keine Einschränkungen.

Aus dem Vergleich der **JULIET** und der ZUMA-1 (Axicabtagen-Ciloleucel) Daten ist nicht ersichtlich, welchen Einfluss die Unterschiede im Studiendesign z.B. in Hinblick auf den Einsatz einer Bridging-Chemotherapie und der Art der lymphodepletierenden Chemotherapie auf die Verträglichkeit hat. Jedoch stützen die Ergebnisse der Routineversorgung konsistent den deutlichen Vorteil zugunsten von Tisagenlecleucel hinsichtlich des Auftretens und des Schweregrades von CRS und neurologischen Ereignissen. Weiterhin wurden unter

---

<sup>39</sup> Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

Axicabtagen-Ciloleucel 15 nicht progressionsbedingte Todesfälle berichtet und unter Tisagenlecleucel lediglich zwei (10).

#### *Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>40</sup>*

Mehr als die Hälfte der Patienten zeigten ein Jahr nach Therapie mit Tisagenlecleucel eine klinisch relevante Verbesserung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität ggü. Studienbeginn. Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der Lebensqualität anhand des FACT-Lym-Fragebogens. Hingegen zeigten Patienten mit aggressiven r/r-Lymphomen im Behandlungsverlauf mit einer Standard Salvage Chemotherapie gefolgt von 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 (31).

Ein Vergleich zu anderen Therapien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist nicht möglich, da SCHOLAR-1 (n = 390) diese nicht berichtet hat und in der ZUMA-1 Studie diese nicht erhoben wurde. Tisagenlecleucel ist bislang die einzige zugelassene CAR-T Therapie mit hinreichenden Daten zu Lebensqualität.

---

<sup>40</sup> Ein historischer Vergleich für Gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

### **Fazit**

Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte bislang keine Aussicht auf Heilung. Die alloSZT als bislang einzig kurative Therapieoption kann nur in seltenen Fällen aufgrund der Aggressivität der Therapie durchgeführt werden und ist zudem mit einem hohen Mortalitätsrisiko und einer häufig lebenslänglichen Einschränkung durch die akute bzw. chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion verbunden (32). Für die Patienten im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel kam meist nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine palliative Behandlung ohne heilende Intention in Frage (schicksalhafter Verlauf). Die Lebenserwartung lag bei wenigen Monaten, die Patienten waren in einer ausweglosen Situation.

Die **JULIET**-Studie zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens bzw. ein anhaltendes, stabiles Plateau der hohen Überlebensrate. So lag die Überlebensrate der stark vorbehandelten Patienten nach 12 Monaten bei 48,2 %. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 40,0 % und lag nach 33 Monaten noch bei 37,6 %. Das Plateau stabilisiert sich bereits nach 24 Monaten und bleibt auch nach einer medianen Beobachtungszeit von 33 Monaten auf unverändert hohem Niveau. Bei Patienten, die eine komplette Remission erreichten und somit keine nachweisbare Tumormasse mehr hatten, lag das Gesamtüberleben sogar bei 90,6 % nach 12 Monaten, 75,4 % nach 24 Monaten und verblieb stabil bei 75,4 % auch nach 33 Monaten. Das gleiche anhaltend stabile Plateau ist in der ITT Population zu sehen: Eine entsprechende Plateaubildung beginnt hier ab Monat 24 und erreicht stabile Raten von 29,5 % ab Monat 36.

Diese deutliche und über beide Analysepopulationen konsistente Plateaubildung auch nach fast 3-jähriger (33 Monate) medianer Nachbeobachtungszeit stabil und ist charakteristisch für eine heilende Therapie. Die Registerdaten bestätigen diese Ergebnisse in der Routineversorgung. Nach einer Beobachtungszeit von 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt die Überlebensrate gemäß der Auswertung von Jaglowski et al. 79,6 % bzw. 67,0 % (**JULIET**: 82,6 % bzw. 61,2 % im FAS sowie 79,0 % bzw. 56,8 % in der ITT-Population). In der retrospektiven Auswertung von Riedell et al. zeigt sich unter Tisagenlecleucel nach 3 bzw. 6 Monaten ein Gesamtüberleben von geschätzt etwa 80 % bzw. 70 %<sup>41</sup> was ebenfalls den Daten aus der klinischen Studie **JULIET** entspricht. Diese Routinedaten zeigen sowohl für Tisagenlecleucel als auch für Axicabtagen-Ciloleucel vergleichbare hohe Überlebensraten.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Dies gilt für das Erreichen einer Komplettremission (FAS: 38,3 %; ITT: 26,3 %) ebenso wie für die Dauer des Ansprechens: Nach bereits 21 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein über den weiteren Betrachtungszeitraum stabiles Plateau. Die in den Beobachtungsstudien berichteten Ergebnisse zu Gesamtansprechen und Komplettremission nach 3 bzw. 6 Monaten liegen über den Ergebnissen der **JULIET**-Studie.

---

<sup>41</sup> Die Werte wurden aus der Kaplan-Meier-Kurve abgelesen.

Die Überlebenschancen sind unter Tisagenlecleucel deutlich besser als unter bisherigen Therapieoptionen wie der Salvage Therapie mit oder ohne SZT. Nach 24 Monaten leben lediglich noch 14 % der mit Chemotherapie mit/ohne SCT behandelten Patienten im Vergleich zu 40,0 % der Tisagenlecleucel-behandelten Patienten. Die Überlebensrate nach 2 Jahren ist fast 3mal (2,9) so hoch durch die Behandlung mit Tisagenlecleucel. Diese Effekte sind sowohl in der FAS wie auch in der ITT-Population zu sehen. Angesichts der robusten Plateaubildung unter Tisagenlecleucel (37,6 % ab Monat 30) ist davon auszugehen, dass sich dieser Effekt im weiteren Zeitverlauf weiter verstärkt. Die Überlebenschance für Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet hat sich somit im Vergleich zu den bisherigen Therapieoptionen drastisch verbessert. Zudem erreicht fast jeder zweite Patient unter Tisagenlecleucel eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie sowie schwerwiegende neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen. Gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel treten deutlich weniger CRS und neurologische Ereignisse auf.

Insbesondere sollten für die abschließende Beurteilung folgende wesentliche Aspekte Berücksichtigung finden: Das für einen entscheidenden Anteil an stark vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet bisher noch nicht gesehene stabile Plateau zum Gesamtüberleben, was auch nach knapp 3 Jahren (33 Monate) medianer Beobachtungszeit sowohl in der FAS als auch in der ITT weiterhin unverändert hoch bleibt, bestätigt durch die beste verfügbare Evidenz aus der Versorgungsrealität und den drastischen Effekten gegenüber bisherigen Therapiemöglichkeiten. Dies zusammen bildet ein einheitliches, charakteristisches Bild für eine heilende Therapie. Nebenwirkungen sind vorhanden, treten hauptsächlich in den ersten Wochen auf, sind mehrheitlich von begrenzter Dauer und gut beherrschbar. Es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf, was im deutlichen Kontrast zur bislang einzigen, kurativen Therapiemöglichkeit, der alloSZT, steht. Für Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien systemischer Therapie, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert drastisch die Prognose dieser Patienten.

Es liegt eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV vor, insbesondere um eine erhebliche Steigerung und Verlängerung der Überlebensdauer. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des kurativen Potentials 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 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: 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
DLBCL: Diffus großzelligen B Zell Lymphom	

## **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 2005<sup>42</sup>, Molenberghs 2010<sup>43</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>44</sup>) 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 2006<sup>45</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

---

<sup>42</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>43</sup> 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.

<sup>44</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>45</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.



*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

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

1. European Commission. 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. Stand: 29.04.2014. 2014.
2. European Commission. 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. Stand: 14.10.2016. 2016.
3. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. Stand: 19.07.2018. 2018.
4. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. Stand: 19.07.2018. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-ZellLymphom) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-ZellLymphom) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.
7. Novartis. 30 month follow-up report - CTL019C2201 - 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). Stand: 11.12.2019. 2019.
8. Novartis. CTL019C2201 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) - Zusatzauswertungen Tables and Figures of additional analysis. Stand: 06.03.2020. 2020.

9. Jaglowski, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Kamdar, M., Ghosh, M. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Presentation. ASH Annual Meeting 2019.

10. Riedell P. A., Brower J., Nastoupil L. J., Pennisi M., Maziarz R. T. et al. A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. CAR T-Cell Consortium 2020.

11. Analysis Group. Systematic Literature Review of Treatments among Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma - Summary of Methods and PRISMA. Stand: 23.01.2020. 2020.

12. Analysis Group. Study Report: Indirect Treatment Comparisons of Efficacy for Tisagenlecleucel versus Comparators among Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Stand: 01.2020. 2020.

13. Analysis Group. Appendix to DLBCL ITC Study Report: ITC of Efficacy for Tisagenlecleucel (JULIET) ITT Population versus Historical Controls. Stand: 01.2020. 2020.

14. Analysis Group. Appendix to DLBCL ITC Study Report: Sensitivity Analyses of Efficacy for for Tisagenlecleucel (JULIET) versus Historical Controls. Stand: 01.2020. 2020.

15. Analysis Group. Appendix to DLBCL ITC Study Report: ITC of Efficacy and Safety for Tisagenlecleucel (JULIET) versus Axicabtagene Ciloleucel (ZUMA-1). Stand: 11.03.2020. 2020.

16. Analysis Group. Study Report: Feasibility Assessment of Indirect Treatment Comparisons for Tisagenlecleucel vs. Treatments in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Stand: 29.01.2020. 2020.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Stand: 02.05.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Stand: 02.05.2019. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/40-268->

5874/2019-05-02\_AM-RL-XII\_Axicabtagen-Ciloleucel\_D-406\_D-416\_ZD.pdf [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

19. Kite a Gilead Company. Axicabtagen-Ciloleucel (YESCARTA®), Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Modul 4A: Rezidiviertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien [online]. Stand: 31.10.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31\\_Modul4A\\_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31_Modul4A_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2018.

20. Locke, F. L., Ghobadi, A., Jacobson, C. A., Miklos, D. B., Lekakis, L. J. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(1): 31-42.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Stand: 02.05.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3771/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_BAnz.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

22. Andreadis, C., Tam, C. S., Borchmann, P., Jaeger, U., McGuirk, J. P. et al. Correlation of Bridging and Lymphodepleting Chemotherapy with Clinical Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Tisagenlecleucel - Presentation. 2019.

23. Jain, M. D., Jacobs, M. T., Nastoupil, L. J., Spiegel, J. Y., Feng, G. et al. Characteristics and Outcomes of Patients Receiving Bridging Therapy While Awaiting Manufacture of Standard of Care Axicabtagene Ciloleucel CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: Results from the US Lymphoma CAR-T Consortium - Presentation. 2019.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 742 Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen [online]. Stand: 26.03.2019. URL: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte-301/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n17-02-allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-zell-non-hodgkin-lymphomen-und-bei-t-zell-non-hodgkin-lymphomen.7810.html> [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

25. European Medicines Agency (EMA). 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. Stand: 23.06.2016. 2016.

26. Denlinger N., Braunstein Z., Agyeman A., Purdin Z., Neal A. et al. CAR T-Cell Therapy: Clinical Outcomes, Patient Selection and Financial Metrics with Tisagenlecleucel and Axicabtagene Ciloleucel, a Single Center Experience. The Ohio State University Comprehensive Cancer Center 2019.

27. Hunter, B. D., Herr, M., Meacham, P. J., Barlaskar, F., Evans, A. G. et al. 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.
28. Pasquini, M. C., Locke, F. L., Herrera, A. F., Siddiqi, T., Ghobadi, A. et al. Outcomes of Post-Marketing Use of an Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel), for the Treatment of Large B Cell Lymphoma in the United States - Presentation. Center For International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) 2019.
29. Mahadeo, K. M., Khazal, S. J., Abdel-Azim, H., Fitzgerald, J. C., Taraseviciute, A. et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(1): 45-63.
30. Gisselbrecht, C., Glass, B., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C. et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(27): 4184-90.
31. Crump, M., Kuruvilla, J., Couban, S., MacDonald, D. A., Kukreti, V. et al. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol* 2014; 32(31): 3490-6.
32. van Kampen, R. J., Canals, C., Schouten, H. C., Nagler, A., Thomson, K. J. et al. 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.
33. European Medicines Agency (EMA). Rituximab - Steps taken after granting the marketing authorisation [online]. Stand: 2005. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/steps-after-cutoff/mabthera-epar-steps-taken-after-authorisation-when-cutoff-date-has-been-used\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/steps-after-cutoff/mabthera-epar-steps-taken-after-authorisation-when-cutoff-date-has-been-used_en.pdf). 2005.
34. Coiffier, B., Lepage, E., Briere, J., Herbrecht, R., Tilly, H. et al. 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.
35. Gisselbrecht, C., Schmitz, N., Mounier, N., Singh Gill, D., Linch, D. C. et al. 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.
36. Novartis. Dokumentation der Suche nach Real World Evidence (RWE) Daten zu Kymriah 2020.

37. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 22.09.2017. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf) [Zugriff: 24.01.2020]. 2017.

38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Rapid Report: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie [online]. Stand: 21.11.2011. URL: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf) [Zugriff: 24.01.2020]. 2011.

39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf) [Zugriff: 22.01.2020]. 2017.

40. Costa, L. J., Maddocks, K., Epperla, N., Reddy, N. M., Karmali, R. et al. 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.

41. Vose, J. M., Carter, S., Burns, L. J., Ayala, E., Press, O. W. et al. 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. *J Clin Oncol* 2013; 31(13): 1662-8.

42. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017; 130(16): 1800-8.

43. Cheson, B. D., Pfistner, B., Juweid, M. E., Gascoyne, R. D., Specht, L. et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 579-86.

44. Cheson, B. D., Fisher, R. I., Barrington, S. F., Cavalli, F., Schwartz, L. H. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32(27): 3059-68.

45. Maurer, M. J., Habermann, T. M., Shi, Q., Schmitz, N., Cunningham, D. et al. 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.

46. Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D., Linch, D. et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51(1): 51-7.

47. Colosia, A., Njue, A., Trask, P. C., Olivares, R., Khan, S. et al. 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.
48. Hlubocky, F. J., 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.
49. Cella, D. F., Tulskey, D. S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; 11(3): 570-9.
50. 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.
51. Carter, G. C., Liepa, A. M., Zimmermann, A. H., 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.
52. Ware, J. E., 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.
53. Frendl, D. M., Ware, J. E., 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.
54. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 45-56.
55. Neelapu, S. S., Locke, F. L., Bartlett, N. L., Lekakis, L. J., Miklos, D. B. et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(26): 2531-44.
56. Maziarz, R. T., Waller, E. K., Jaeger, U., Fleury, I., McGuirk, J. et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(4): 629-37.
57. Novartis Pharmaceuticals. *Clinicaltrials.gov*: NCT02445248. 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) [online]. Stand: 13.01.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02445248> [Zugriff: 22.01.2020]. 2020.

58. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445248. 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) [online]. Stand: 06.01.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248> [Zugriff: 22.01.2020]. 2020.

59. Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 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) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003060-20/DE> [Zugriff: 22.01.2020]. 0000.

60. Kite a Gilead Company. Clinicaltrials.gov: NCT02348216. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) [online]. Stand: 17.02.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216> [Zugriff: 03.03.2020]. 2020.

61. Kite a Gilead Company. ICTRP: NCT02348216. Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma ZUMA-1 [online]. Stand: 24.02.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02348216> [Zugriff: 03.03.2020]. 2020.

62. Kite a Gilead Company. EU-CTR: 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) [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-005007-86/DE> [Zugriff: 03.03.2020]. 0000.

63. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Stand: 01.02.2019. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf) [Zugriff: 14.01.2020]. 2019.

64. Nagle, S. J., Woo, K., Mick, R., Schuster, S. J., Nasta, S. D. et al. 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.

65. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kymriah EMA/485563/2018 [online]. Stand: 28.06.2018. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf). 2018.

66. Porter, D., Frey, N., Wood, P. A., Weng, Y., Grupp, S. A. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1): 35.



67. Novartis Europharm Limited. Kymriah®: Fachinformation [online]. Stand: 09.2018. URL: <http://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.01.2020]. 2018.

68. Harrison, C. N., Mesa, R. A., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H. et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. *Br J Haematol* 2013; 162(2): 229-39.

69. Swigris, J. J., Brown, K. K., Behr, J., du Bois, R. M., King, T. E. et al. The SF-36 and SGRQ: validity and first look at minimum important differences in IPF. *Respir Med* 2010; 104(2): 296-304.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>46</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>46</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Datenbank	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2019	
Zeitsegment	1946 to December 16, 2019	
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.	229
2	1823078-37-0.rm.	0
3	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	2736
4	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	3579
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.	449
6	or/1-5	4220
7	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	19080
8	DLBCL.mp.	6514
9	lymphom*.mp.	240557
10	or/7-9	240601
11	randomized controlled trial.pt.	496017
12	randomized.mp.	816322
13	placebo.mp.	210153
14	or/11-13	878395
15	and/6,10,14	12
16	remove duplicates from 15	12

Datenbank	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 December 16	
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/	649
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.	769
3	1823078-37-0.rm.	0
4	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	7687
5	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	7833
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.	1099
7	or/1-6	10081
8	exp diffuse large B cell lymphoma/	10321
9	DLBCL.mp.	15832
10	lymphom*.mp.	316552
11	or/8-10	316582
12	random:.tw.	1479578
13	placebo:.mp.	444106
14	double-blind:.tw.	204408
15	or/12-14	1730405
16	and/7,11,15	77
17	remove duplicates from 16	77

Datenbank	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	16.12.2019	
Zeitsegment	keine Einschränkung	
#	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.	23
2	("chimeric antigen receptor" and (T-cell or "T")).mp.	173
3	("CAR" and (T-cell or "T")).mp.	227
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.	74
5	or/1-4	268
6	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	349
7	DLBCL.mp.	985
8	lymphom*.mp.	11766
9	or/6-8	11774
10	and/5,9	100
11	remove duplicates from 10	100

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Datenbank:	MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to December 17, 2019	
Suchoberfläche:	Ovid	
Datum der Suche:	17.12.2019	
Zeitsegment	1946 to December 13, 2019	
#	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	31.133
2	'(Recurrence or recurrent or recurring or refractory or relaps\$ or "R/R" or fail\$).tw.	1.698.595
3	1 AND 2	5.753
4	exp animal/	22.810.673
5	nonhuman/	0
6	(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.	4.010.077
7	OR/4-6	23.110.951
8	exp Human/ or "Human Experiment"/	18.159.647
9	7 NOT (7 AND 8)	4.951.304
10	3 NOT 9	5.679
11	remove duplicates from 10	5.667
12	limit 11 to German	37
13	limit 11 to English	5.145
14	12 or 13	5.181
15	limit 14 to yr="2002-Current"	4.027
<p>* "exp" is used to explode a subject heading so that all similar headings are also searched to ensure comprehensiveness. "/" is used for a subject heading to include all subheadings to ensure comprehensiveness.          ζ "tw." is an alias in OvidSP to search the text words in title and abstract.</p>		

Datenbank:	EMBASE	
Suchoberfläche:	Ovid	
Datum der Suche:	17.12.2019	
Zeitsegment	1946 to December 13, 2019	
#	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	19.572
2	(Recurrence or recurrent or recurring or refractory or relaps\$ or "R/R" or fail\$).tw.	2.471.390
3	1 AND 2	12.301
4	exp animal/	24.852.782
5	nonhuman/	5.992.636
6	(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.	4.603.974
7	OR/4-6	26.761.937
8	exp Human/ or "Human Experiment"/	20.306.568
9	7 NOT (7 AND 8)	6.456.254
10	3 NOT 9	12.024
11	limit 10 to German	48
12	limit 10 to English	11.475
13	11 or 12	11.516
14	limit 13 to yr="2002-Current"	10.671
15	remove duplicates from 14	10.483
<p>* "exp" is used to explode a subject heading so that all similar headings are also searched to ensure comprehensiveness. "/" is used for a subject heading to include all subheadings to ensure comprehensiveness.          ζ "tw." is an alias in OvidSP to search the text words in title and abstract.</p>		

Datenbank:	COCHRANE Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche:	17.12.2019	
Zeitsegment	1946 to December 13, 2019	
#	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	2.117
2	(Recurrence or recurrent or recurring or refractory or relaps\$ or "R/R" or fail\$).tw.	185.737
3	1 AND 2	974
4	exp animal/	561.320
5	nonhuman/	6
6	(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.	28.491
7	OR/4-6	578.004
8	exp Human/ or "Human Experiment"/	561.319
9	7 NOT (7 AND 8)	16.691
10	3 NOT 9	947
11	remove duplicates from 10	931
12	limit 11 to German	2
13	limit 11 to English	711
14	12 or 13	713
15	limit 14 to yr="2002-Current"	637
<p>* "exp" is used to explode a subject heading so that all similar headings are also searched to ensure comprehensiveness. "/" is used for a subject heading to include all subheadings to ensure comprehensiveness.          ζ "tw." is an alias in OvidSP to search the text words in title and abstract.</p>		



**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2019	
	<b>Suchbegriffe [Expert Search]</b>	<b>Treffer</b>
	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	61

<b>Studienregister</b>	ICTRP	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2019	
	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
	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	Einträge 107 für 65 Studien

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	16.12.2019	
	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
	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	10

**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**

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>	
<b>Datum der Suche</b>	17.12.2019	
	<b>Suchbegriffe [Advanced Search]</b>	<b>Treffer*</b>
	1) Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory, or 2) Diffuse Large B Cell Lymphoma Recurrent	627
* Both search terms were inbuilt condition categories in ClinicalTrials.gov. 280 and 347 studies were identified from the search using Diffuse Large B Cell Lymphoma Recurrent and Diffuse Large B Cell Lymphoma Refractory as search terms, respectively.		

<b>Studienregister</b>	ICTRP	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	17.12.2019	
	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
	1) Title: diffuse large b cell lymphoma or diffuse large b-cell lymphoma or DLBCL, and 2) Condition: refractory or relapsed	108

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/">https://www.clinicaltrialsregister.eu/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	17.12.2019	
	<b>Suchbegriffe<sup>†</sup></b>	<b>Treffer</b>
	DLBCL OR "diffuse large B cell lymphoma" AND ("Refractory" OR "Relapsed")	119
<p><sup>†</sup> Search operators have to be in upper case (AND, OR); use quotation marks (“”), if you want to search for trial records containing an exact phrase or set of words; search with and without dash returns the same result.</p>		

### 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

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[1]	Hao, L., Li, T., Chang, L. J., & Chen, X. (2019). Adoptive Immunotherapy for B-cell Malignancies Using CD19- Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cells: A Systematic Review of Efficacy and Safety. <i>Curr Med Chem</i> , 26(17), 3068-3079. doi:10.2174/0929867324666170801101842	A5

#### 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**

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[001]	Nazir A, Fawad, Siddique N, Hameed A. CNS relapse of diffuse large B cell Lymphoma A single centre experience. Pakistan Journal of Medical Sciences. 33(6):1454-8, 2017.	A1
[002]	Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, Cornelissen J, Foa R, Conde E, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 18(5):788-93, 2012.	A5
[003]	Lazarus HM, Zhang MJ, Carreras J, Hayes-Lattin BM, Ataergin AS, Bitran JD, et al. A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for diffuse large B cell lymphoma: a report from the CIBMTR. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 16(1):35-45, 2010.	A5
[004]	Hong SH, Hong YS, Woo IS, Koh YH, Rho SY, Peak JY, et al. Autologous stem cell transplantation using a modified TAM conditioning regimen for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Cancer Research and Treatment. 39(2):54-60, 2007.	A1
[005]	Merchionne F, Quintana G, Gaudio F, Minoia C, Specchia G, Guarini A, et al. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a retrospective analysis. Leukemia Research. 38(12):1446-50, 2014.	A5
[006]	Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, Morris WJ, Pickles T, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy: involved-field versus involved-node radiotherapy. Cancer. 118(17):4156-65, 2012.	A1
[007]	Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Gherlinzoni F, De Vivo A, Ricci P, et al. High-dose therapy with autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. Leukemia and Lymphoma. 45(2):321-6, 2004.	A1
[008]	Forero-Torres A, Ramchandren R, Yacoub A, Wertheim MS, Edenfield WJ, Caimi P, et al. Parsaclisib, a potent and highly selective PI3Kdelta inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. Blood. 133(16):1742-52, 2019.	A5
[009]	Duarte BK, Miranda EC, Nucci M, Vigorito AC, Penteado FJ, Marques JF Jr, et al. Brazilian experience using high dose sequential chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant lymphomas. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. 33(6):432-8, 2011.	A1
[010]	Martin A, Conde E, Arnan M, Canales MA, Deben G, Sancho JM, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. Haematologica. 93(12):1829-36, 2008.	A1
[011]	McCoy AG, Smith EP, Atkinson ME, Baranski B, Kahl BS, Juckett M, et al. A novel preparative regimen for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma: long-term experience with etoposide and thiopeta. Bone Marrow Transplantation. 33(1):19-24, 2004.	A1
[012]	Abdel-Bary N, Hashem T, Metwali H, Abd El Ghany A, Magied H, El-Herbeiny M. Phase II study of 'high-dose' celecoxib and metronomic 'low-dose'	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	cyclophosphamide and methotrexate in patients with relapsed and refractory lymphoma. <i>Eancermedalscience</i> . 3:144, 2009.	
[013]	Sirvent A, Dhedin N, Michallet M, Mounier N, Faucher C, Yakoub-Agha I, et al. Low nonrelapse mortality and prolonged long-term survival after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: report of the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 16(1):78-85, 2010.	A5
[014]	Mey UJ, Jha V, Strehl JW, Gorschlueter M, Rabe C, Hoebert E, et al. High dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma. <i>German Medical Science</i> . 5:Doc02, 2007.	A1
[015]	Sanchez-Gonzalez B, Penalver FJ, Medina A, Guillen H, Calleja M, Gironella M, et al. Clinical experience of bendamustine treatment for non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia in Spain. <i>Leukemia Research</i> . 36(6):709-14, 2012.	A1
[016]	Kim JW, Kim SW, Tada K, Fukuda T, Lee JH, Lee JJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation in patients with de novo diffuse large B-cell lymphoma who experienced relapse or progression after autologous stem cell transplantation: a Korea-Japan collaborative study. <i>Annals of Hematology</i> . 93(8):1345-51, 2014.	A5
[017]	Wasle I, Gamerith G, Kocher F, Mondello P, Jaeger T, Walder A, et al. Non-pegylated liposomal doxorubicin in lymphoma: patterns of toxicity and outcome in a large observational trial. <i>Annals of Hematology</i> . 94(4):593-601, 2015.	A1
[018]	van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, Nagler A, Thomson KJ, Vernant JP, et al. 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 29(10):1342-8, 2011.	A5
[019]	Bishop MR, Maziarz RT, Waller EK, Jager U, Westin JR, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion. <i>Blood Advances</i> . 3(14):2230-6, 2019.	A2
[020]	Tada K, Kim SW, Asakura Y, Hiramoto N, Yakushijin K, Kurosawa S, et al. Comparison of outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with follicular lymphoma, diffuse large B-cell lymphoma associated with follicular lymphoma, or de novo diffuse large B-cell lymphoma. <i>American Journal of Hematology</i> . 87(8):770-5, 2012.	A1
[021]	Cicone F, Baldini R, Cox MC, Russo E, Torelli F, Tofani A, et al. Radioimmunotherapy of heavily pre-treated, non-Hodgkin's lymphoma patients: efficacy and safety in a routine setting. <i>Anticancer Research</i> . 29(11):4771-7, 2009.	A4
[022]	Larouche JF, Berger F, Chassagne-Clement C, Ffrench M, Callet-Bauchu E, Sebban C, et al. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(12):2094-100, 2010.	A1
[023]	Rodriguez R, Nademanee A, Ruel N, Smith E, Krishnan A, Popplewell L, et al. Comparison of reduced-intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 12(12):1326-34, 2006.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[024]	Chang SH, Kim YS, Eo WK. MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide) Chemotherapy as a Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>Cancer Research and Treatment</i> . 34(2):145-52, 2002.	A6
[025]	Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, Nasta SD, Stadtmauer E, Mick R, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma with progression of lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. <i>American Journal of Hematology</i> . 88(10):890-4, 2013.	A1
[026]	Zinzani PL, Tani M, Molinari AL, Stefoni V, Zuffa E, Alinari L, et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. <i>Haematologica</i> . 87(8):816-21, 2002.	A1
[027]	Papageorgiou ES, Tsirigotis P, Dimopoulos M, Pavlidis N, Fountzilias G, Papageorgiou S, et al. 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.	A1
[028]	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.	A1
[029]	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.	A1
[030]	Oki Y, McLaughlin P, Pro B, Hagemester FB, Bleyer A, Loyer E, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 104(4):781-7, 2005.	A1
[031]	Ishikura S, Tobinai K, Ohtsu A, Nakamura S, Yoshino T, Oda I, et al. 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.	A1
[032]	Leonard JP, Coleman M, Ketas J, Ashe M, Fiore JM, Furman RR, et al. 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.	A1
[033]	Vitolo U, Liberati AM, Cabras MG, Federico M, Angelucci E, Baldini L, et al. High dose sequential chemotherapy with autologous transplantation versus dose-dense chemotherapy MegaCEOP as first line treatment in poor-prognosis diffuse large cell lymphoma: an "Intergruppo Italiano Linfomi" randomized trial. <i>Haematologica</i> . 90(6):793-801, 2005.	A1
[034]	Josting A, Sieniawski M, Glossmann JP, Staak O, Nogova L, Peters N, et al. 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.	A1
[035]	Bienert M, Reisinger I, Srock S, Humplik BI, Reim C, Kroessin T, et al. Radioimmunotherapy using 131I-rituximab in patients with advanced stage B-cell	A2

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	non-Hodgkin's lymphoma: initial experience. <i>European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging</i> . 32(10):1225-33, 2005.	
[036]	Khoury IF, Saliba RM, Hosing C, Okoroji GJ, Acholonu S, Anderlini P, et al. 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.	A1
[037]	Goy A, Younes A, McLaughlin P, Pro B, Romaguera JE, Hagemester F, et al. 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.	A1
[038]	Borghaei H, Millenson M, Schilder R, Alden M, Rogatko A, Wang H, et al. Phase II study of paclitaxel and estramustine in patients with recurrent and refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 101(9):2034-41, 2004.	A1
[039]	Younes A, Pro B, Robertson MJ, Flinn IW, Romaguera JE, Hagemester F, et al. 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.	A1
[040]	Leonard JP, Coleman M, Ketas JC, Chadburn A, Furman R, Schuster MW, et al. 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.	A1
[041]	Glass B, Nickelsen M, Dreger P, Claviez A, Hasenkamp J, Wulf G, et al. 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.	A1
[042]	Aviles A, Nambo MJ, Neri N, Huerta-Guzman J, Cuadra I, Alvarado I, et al. The role of surgery in primary gastric lymphoma: results of a controlled clinical trial. <i>Annals of Surgery</i> . 240(1):44-50, 2004.	A1
[043]	Rizzieri DA, Sand GJ, McGaughy D, Moore JO, DeCastro C, Chao NJ, et al. Low-dose weekly paclitaxel for recurrent or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 100(11):2408-14, 2004.	A1
[044]	Jermann M, Jost LM, Taverna Ch, Jacky E, Honegger HP, Betticher DC, et al. 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.	A1
[045]	Pless M, Belhadj K, Menssen HD, Kern W, Coiffier B, Wolf J, et al. 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.	A2
[046]	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 and Lymphoma</i> . 46(10):1477-87, 2005.	A1



Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[047]	Borchmann P, Morschhauser F, Parry A, Schnell R, Harousseau JL, Gisselbrecht C, et al. 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.	A1
[048]	Laport GG, Levine BL, Stadtmauer EA, Schuster SJ, Luger SM, Grupp S, et al. Adoptive 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.	A1
[049]	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 and Lymphoma</i> . 44(3):465-9, 2003.	A1
[050]	Chau I, Harries M, Cunningham D, Hill M, Ross PJ, Archer CD, et al. 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.	A1
[051]	Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, Birkmann J, Trumper L, Schmalenberg H, et al. 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.	A1
[052]	Weidmann E, Kim SZ, Rost A, Schuppert H, Seipelt G, Hoelzer D, et al. Bendamustine is effective in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Annals of Oncology</i> . 13(8):1285-9, 2002.	A1
[053]	Tsimberidou AM, O'Brien SM, Cortes JE, Faderl S, Andreeff M, Kantarjian HM, et al. 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 and Lymphoma</i> . 43(4):767-72, 2002.	A1
[054]	Vose JM, Sharp G, Chan WC, Nichols C, Loh K, Inwards D, et al. 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.	A1
[055]	Karlin L, Coiffier B. Ofatumumab in the treatment of non-Hodgkin's lymphomas. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> . 15(7):1085-91, 2015.	A1
[056]	Maza S, Kiewe P, Munz DL, Korfel A, Hamm B, Jahnke K, et al. 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.	A1
[057]	Witzig TE, Geyer SM, Kurtin PJ, Colgan JP, Inwards DJ, Micallef IN, et al. Salvage chemotherapy with rituximab DHAP for relapsed non-Hodgkin lymphoma: a phase II trial in the North Central Cancer Treatment Group. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 49(6):1074-80, 2008.	A1
[058]	Soussain C, Hoang-Xuan K, Taillandier L, Fourme E, Choquet S, Witz F, et al. Intensive chemotherapy followed by hematopoietic stem-cell rescue for refractory and recurrent primary CNS and intraocular lymphoma: Societe Francaise de Greffe	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	de Moelle Osseuse-Therapie Cellulaire. Journal of Clinical Oncology. 26(15):2512-8, 2008.	
[059]	Olivier G, Clavert A, Lacotte-Thierry L, Gardembas M, Escoffre-Barbe M, Brion A, et al. A phase I 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. American Journal of Hematology. 89(11):1024-9, 2014.	A1
[060]	Ogura M, Ando K, Taniwaki M, Watanabe T, Uchida T, Ohmachi K, et al. 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.	A1
[061]	Kang HJ, Lee SS, Kim KM, Choi TH, Cheon GJ, Kim WS, et al. Radioimmunotherapy with (131)I-rituximab for patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 7(2):136-45, 2011.	A1
[062]	Ria R, Musto P, Reale A, Guariglia R, Iodice G, Dammacco F, et al. 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.	A1
[063]	Hohloch K, Sahlmann CO, Lakhani VJ, Wulf G, Glass B, Hasenkamp J, et al. 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.	A1
[064]	Avenia N, Sanguinetti A, Cirocchi R, Bistoni G, Trastulli S, D'Ajello F, et al. Primary breast lymphomas: a multicentric experience. World Journal of Surgical Oncology. 8:53, 2010.	A5
[065]	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. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 3(1):13-8, 2010.	A1
[066]	Kim KH, Joo YD, Sohn CH, Shin HJ, Chung JS, Cho GJ, et al. Gemcitabine, etoposide, cisplatin, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Korean Journal of Internal Medicine. 24(1):37-42, 2009.	A1
[067]	Aurer I, Mitrovic Z, Nemet D, Radman I, Sertic D, Serventi-Seiwerth R, et al. 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.	A5
[068]	Rezvani AR, Norasetthada L, Gooley T, Sorrow M, Bouvier ME, Sahebi F, et al. 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.	A5
[069]	Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, Moskowitz CS, Kewalramani T, Zelenetz AD, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: long-term disease control and	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	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.	
[070]	Harting R, Venugopal P, Gregory SA, O'brien T, Bogdanova E. Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. Clinical Lymphoma and Myeloma. 7(6):406-12, 2007.	A1
[071]	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. Leukemia and Lymphoma. 48(6):1092-101, 2007.	A5
[072]	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. Annals of Hematology. 86(4):271-6, 2007.	A5
[073]	Buckstein R, Kerbel RS, Shaked Y, Nayar R, Foden C, Turner R, et al. 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. Clinical Cancer Research. 12(17):5190-8, 2006.	A1
[074]	Habermann TM, Witzig TE, Lossos IS, Vose JM, Wiernik PH, Weiss L, et al. Safety of lenalidomide monotherapy in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphom. Journal of Clinical Oncology. 26(15_suppl):8603, 2008.	A7
[075]	Hess G, Flohr T, Kolbe K, Bonn S, Schuler M, Derigs HG, et al. Effect of rituximab on the long-term outcome after high-dose therapy for relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Annals of Hematology. 85(11):769-79, 2006.	A5
[076]	Sora F, Piccirillo N, Chiusolo P, Laurenti L, Marra R, Bartolozzi F, et al. 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. Cancer. 106(4):859-66, 2006.	A5
[077]	Pereira J, Bellesso M, Pracchia LF, Neto AE, Beitler B, de Almeida Macedo MC, et al. 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. Leukemia Research. 30(6):681-5, 2006.	A5
[078]	Srouf SA, Li S, Popat UR, Qazilbash MH, Lozano-Cerrada S, Maadani F, et al. 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. British Journal of Haematology. 178(4):561-70, 2017.	A1
[079]	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. Medicine. 96(25):e7268, 2017.	A1
[080]	Sawas A, Farber CM, Schreeder MT, Khalil MY, Mahadevan D, Deng C, et al. A phase 1/2 trial of ublituximab, a novel anti-CD20 monoclonal antibody, in patients	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	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.	
[081]	Caimi PF, Cooper BW, William BM, Dowlati A, Barr PM, Fu P, et al. 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.	A1
[082]	Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. <i>New England Journal of Medicine</i> . 377(26):2545-54, 2017.	A2
[083]	Hu X, Zeng M, Yang SE, Liang X, Ding SS, Guo L, et al. Efficacy of rituximab combined with CHOP for treating patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Medicine</i> . 96(45):e8494, 2017.	A1
[084]	Pera B, Tang T, Marullo R, Yang SN, Ahn H, Patel J, et al. Combinatorial epigenetic therapy in diffuse large B cell lymphoma pre-clinical models and patients. <i>Clinical Epigenetics</i> . 8:79, 2016.	A1
[085]	Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poire X, Nicolas-Virelizier E, et al. 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. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 51(3):365-71, 2016.	A5
[086]	Shin HJ, Yoon DH, Lee HS, Oh SY, Yang DH, Kang HJ, et al. Induction chemotherapy followed by up-front autologous stem cell transplantation may have a survival benefit in high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients. <i>Experimental Hematology</i> . 44(1):3-13, 2016.	A5
[087]	Zoellner AK, Fritsch S, Prevalsek D, Engel N, Hubmann M, Reibke R, et al. 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. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 50(5):679-84, 2015.	A5
[088]	Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, Somerville RP, Carpenter RO, Stetler-Stevenson M, et al. 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.	A2
[089]	Anonymus. 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. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 12(8 Suppl 16):18-9, 2014.	A7
[090]	Mei M, Wondergem MJ, Palmer JM, Shimoni A, Hasenkamp J, Tsai NC, et al. Autologous transplantation for transformed non-Hodgkin lymphoma using an yttrium-90 ibritumomab tiuxetan conditioning regimen. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 20(12):2072-5, 2014.	A5
[091]	de Vos S, Forero-Torres A, Ansell SM, Kahl B, Cheson BD, Bartlett NL, et al. 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.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[092]	Greenwald DR, Li H, Luger SM, Go RS, King D, Patel T, et al. 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> . 6:46, 2013.	A1
[093]	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.	A1
[094]	Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Gherlinzoni F, De Vivo A, Ricci P, et al. High-dose therapy with autologous transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the Bologna experience. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 45(2):321-6, 2004.	A1
[095]	Vose JM, Rizzo DJ, Tao-Wu J, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma in first relapse or second remission. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 10(2):116-27, 2004.	A1
[096]	McCoy AG, Smith EP, Atkinson ME, Baranski B, Kahl BS, Juckett M, et al. A novel preparative regimen for autologous transplant in non-Hodgkin's lymphoma: long-term experience with etoposide and thiopeta. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 33(1):19-24, 2004.	A1
[097]	Eich HT, Eich D, Micke O, Suttzer H, Casper C, Krieg T, et al. Long-term efficacy, curative potential, and prognostic factors of radiotherapy in primary cutaneous B-cell lymphoma. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> . 55(4):899-906, 2003.	A1
[098]	Zucca E, Conconi A, Mughal TI, Sarris AH, Seymour JF, Vitolo U, et al. Patterns of outcome and prognostic factors in primary large-cell lymphoma of the testis in a survey by the International Extranodal Lymphoma Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 21(1):20-7, 2003.	A1
[99]	Koyama D, Nishiwaki S, Harada Y, Yamamoto S, Kurahashi S, Sugimoto T, et al. Effective chemomobilization with etoposide and cytarabine (EC regimen) in lymphoma patients: a single-center, retrospective, observational study. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> . 47(9):820-5, 2017.	A1
[100]	Hunter BD, Herr M, Meacham PJ, Barlaskar F, Evans AG, Burack WR, et al. Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 17(3):145-51, 2017.	A1
[101]	Herrera AF, Mei M, Low L, Kim HT, Griffin GK, Song JY, et al. Relapsed or Refractory Duplicate-Expressor and Duplicate-Hit Lymphomas Have Inferior Progression-Free Survival After Autologous Stem-Cell Transplantation. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(1):24-31, 2017.	A1
[102]	Chavez JC, Locke FL. A Possible Cure for Refractory DLBCL: CARs Are Headed in the Right Direction. <i>Molecular Therapy</i> . 25(10):2241-3, 2017.	A5
[103]	Deng AL, Kim YR, Lichtenstein EA, O'Connor OA, Deng C. Combination of ibrutinib and chemotherapy produced a durable remission in multiply relapsed	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	diffuse large B-cell lymphoma leg type with mutant MYD88 and wildtype CD79. <i>Haematologica</i> . 102(7):e275-7, 2017.	
[104]	Yuan J, Greiner TC, Fu K, Smith LM, Aoun P, Chan WC, et al. Rituximab Improves the Outcome of Patients With Grade 3 Follicular Lymphoma Receiving Anthracycline-Based Therapy. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 17(8):488-97.e2, 2017.	A1
[105]	Ho JC, Dabaja BS, Milgrom SA, Smith GL, Reddy JP, Mazloom A, et al. Radiation therapy improves survival in patients with testicular diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 58(12):2833-44, 2017.	A1
[106]	Herrera AF, Chen L, Khajavian S, Chase M, Darrah J, Maloney D, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation Provides Durable Remission in Patients with Primary Mediastinal Large B Cell Lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(12):2383-7, 2019.	A5
[107]	El-Asmar J, Rybicki L, Bolwell BJ, Kharfan-Dabaja MA, Dean R, Hamilton BK, et al. Conditional Long-Term Survival after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(12):2522-6, 2019.	A1
[108]	Reed DR, Hall RD, Gentzler RD, Volodin L, Douvas MG, Portell CA. Treatment of Refractory ALK Rearranged Anaplastic Large Cell Lymphoma With Alectinib. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19 (6):e247-50, 2019.	A5
[109]	Jegadeesh N, Rajpara R, Esiashvili N, Shi Z, Liu Y, Okwan-Duodu D, et al. Predictors of local recurrence after rituximab-based chemotherapy alone in stage III and IV diffuse large b-cell lymphoma: Guiding decisions for consolidative radiation. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 92(1):107-12, 2015.	A4
[110]	Broccoli A, Casadei B, Chiappella A, Visco C, Tani M, Cascavilla N, et al. Lenalidomide in Pretreated Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Italian Observational Multicenter Retrospective Study in Daily Clinical Practice. <i>Oncologist</i> . 24(9):1246-52, 2019.	A5
[111]	Grana L, Calzado A, Hernandez P, Rodriguez R. Role of computed tomography on large B-cell non-Hodgkin's lymphoma follow-up and the risk of radiation-induced neoplasm: A retrospective cohort study. <i>European Journal of Radiology</i> . 85(3):673-9, 2016.	A1
[112]	Chin V, Fulham M, Hertzberg M, Jackson M, Lindeman R, Brighton T, et al. Impact of salvage treatment modalities in patients with positive FDG-PET/CT after R-CHOP chemotherapy for aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology</i> . 62(3):432-9, 2018.	A1
[113]	Gogia A, Das CK, Kumar L, Sharma A, Tiwari A, Sharma MC, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: An institutional analysis. <i>South Asian Journal of Cancer</i> . 7(3):200-2, 2018.	A1
[114]	Jurczak W, Kisiel E, Sawczuk-Chabin J, Centkowski P, Knopinska-Posluszny W, Khan O. The use of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan (90Y-IT) as a consolidation therapy in high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma ineligible for autologous stem-cell transplantation. <i>Wspolczesna Onkologia</i> . 19(1):43-7, 2015.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[115]	Ansell SM, Minnema MC, Johnson P, Timmerman JM, Armand P, Shipp MA, et al. Nivolumab for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients ineligible for or having failed autologous transplantation: A single-arm, phase II study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(6):481-9, 2019.	A2
[116]	Forero-Torres A, Ramchandren R, Yacoub A, Wertheim MS, Edenfield WJ, Caimi P, et al. Parsaclisib, a potent and highly selective PI3Kd inhibitor, in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies. <i>Blood</i> . 133(16):1742-52, 2019.	A1
[117]	Kanemasa Y, Shimoyama T, Sasaki Y, Tamura M, Sawada T, Omuro Y, et al. Analysis of prognostic value of complete response by PET-CT and further stratification by clinical and biological markers in DLBCL patients. <i>Medical Oncology</i> . 34(2):29, 2017.	A1
[118]	Sakarou M, Eisele L, Duhrsen U, Huttmann A. Efficacy of the GMALL-B-ALL/NHL2002 protocol in Burkitt leukemia/lymphoma and aggressive non-Hodgkin-lymphomas with or without CNS involvement. <i>European Journal of Haematology</i> . 102(3):241-50, 2019.	A5
[119]	Brown JR, Hamadani M, Hayslip J, Janssens A, Wagner-Johnston N, Ottmann O, et al. Voxelotrisib (XL765) in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, phase 2 trial. <i>The Lancet Haematology</i> . 5(4):e170-80, 2018.	A1
[120]	McLaughlin LP, Rouce R, Gottschalk S, Torrano V, Carrum G, Wu M-F, et al. EBV/LMP-specific T cells maintain remissions of T- and B-cell EBV lymphomas after allogeneic bone marrow transplantation. <i>Blood</i> . 132(22):2351-61, 2018.	A1
[121]	Elhassadi E, Flavin R, Browne P, Conneally E, Hayden P, Quinn F, et al. Transformed follicular lymphoma (tFL): consolidation therapy may improve survival. <i>Irish Journal of Medical Science</i> . 186(3):589-95, 2017.	A1
[122]	Epperla N, Hamadani M, Ahn KW, He F, Kodali D, Kleman A, et al. Survival of Lymphoma Patients Experiencing Relapse or Progression after an Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 24(5):983-8, 2018.	A1
[123]	Picleanu AM, Novelli S, Monter A, Garcia-Cadenas I, Caballero AC, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphomas: a retrospective analysis of 77 cases. <i>Annals of Hematology</i> . 96(5):787-96, 2017.	A1
[124]	Kawamoto K, Suzuki T, Kasami T, Kiryu M, Sone H, Miyoshi H, et al. Safety and effective salvage regimen comprising a novel combination of brentuximab vedotin, L-asparaginase, and dexamethasone for refractory anaplastic large cell lymphoma, anaplastic lymphoma kinase negative. <i>Hematological Oncology</i> . 37(2):212-4, 2019.	A1
[125]	Dlugosz-Danecka M, Hus I, Pula B, Jurczynszyn A, Chojnacki T, Blajer-Olszewska B, et al. Pixantrone, etoposide, bendamustine, rituximab (P[R]EBEN) as an effective salvage regimen for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma-Polish Lymphoma Research Group real-life analysis. <i>Pharmacological Reports</i> . 71(3):473-7, 2019.	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[126]	Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, Arrillaga-Romany IC, Batchelor TT, Baehring JM, et al. Clinical presentation, management, and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells. <i>Blood</i> . 133(20):2212-21, 2019.	A1
[127]	Kameoka Y, Akagi T, Murai K, Noji H, Kato Y, Sasaki O, et al. Safety and efficacy of high-dose ranimustine (MCNU) containing regimen followed by autologous stem cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma. <i>International Journal of Hematology</i> . 108(5):510-5, 2018.	A1
[128]	Yang S-H, Hsiao L-T, Chiou T-J, Yang C-F, Yu Y-B, Liu C-Y, et al. Rituximab induction therapy, survival benefits, and the increasing selection of radiotherapy as the postinduction treatment in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma. <i>Journal of the Chinese Medical Association</i> . 78(7):400-7, 2015.	A1
[129]	Kelsey CR, Broadwater G, James O, Chino J, Diehl L, Beaven AW, et al. Phase 2 Study of Dose-Reduced Consolidation Radiation Therapy in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 105(1):96-101, 2019.	A1
[130]	Munakata W, Ando K, Hatake K, Fukuhara N, Kinoshita T, Fukuhara S, et al. Phase I study of tirabrutinib (ONO-4059/GS-4059) in patients with relapsed or refractory B-cell malignancies in Japan. <i>Cancer Science</i> . 110(5):1686-94, 2019.	A4
[131]	Sauter CS, Senechal B, Riviere I, Ni A, Bernal Y, Wang X, et al. CD19 CAR T Cells Following Autologous Transplantation in Poor Risk Relapsed and Refractory B cell non-Hodgkin Lymphoma. <i>Blood</i> . 134(7):626-35, 2019.	A4
[132]	Kasamon YL, Bolanos-Meade J, Prince GT, Tsai H-L, McCurdy SR, Kanakry JA, et al. Outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical blood or marrow transplantation with high-dose post-transplantation cyclophosphamide in older adults. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 33(28):3152-61, 2015.	A4
[133]	Grass GD, Mills MN, Ahmed KA, Liveringhouse CL, Montejo MJ, Robinson TJ, et al. Radiotherapy for early stage diffuse large B-cell lymphoma with or without double or triple hit genetic alterations. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 60(4):886-93, 2019.	A4
[134]	Cox MC, Pelliccia S, Marcheselli L, Battistini R, Arcari A, Borza PA, et al. The metronomic all-oral DEVEC is an effective schedule in elderly patients with diffuse large b-cell lymphoma. <i>Investigational New Drugs</i> . 37(3):548-58, 2019.	A5
[135]	Jeon SY, Yhim H-Y, Kim HS, Kim J-A, Yang D-H, Kwak J-Y. The effect of the dexamethasone, cytarabine, and cisplatin (Dhap) regimen on stem cell mobilization and transplant outcomes of patients with non-hodgkin's lymphoma who are candidates for up-front autologous stem cell transplantation. <i>Korean Journal of Internal Medicine</i> . 33(6):1169-81, 2018.	A1
[136]	Ekberg S, Jerkeman M, Andersson P-O, Enblad G, Wahlin BE, Hasselblom S, et al. Long-term survival and loss in expectancy of life in a population-based cohort of 7114 patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>American Journal of Hematology</i> . 93(8):1020-8, 2018.	A1
[137]	Bao F, Wan W, He T, Qi F, Liu G, Hu K, et al. Autologous CD19-directed chimeric antigen receptor-T cell is an effective and safe treatment to refractory or relapsed diffuse large B-cell lymphoma. <i>Cancer Gene Therapy</i> . 26(7-8):248-55, 2019.	A1



Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[138]	Sim AJ, Jain MD, Figura N, Chavez JC, Shah BD, Khimani F, et al. Radiation therapy as a bridging strategy for CAR T cell therapy with axicabtagene ciloleucel in diffuse large B-cell lymphoma. <i>International journal of radiation oncology, biology, physics.</i> 105(5):1012-21, 2019.	A4
[139]	Hayat M, Syed TA, Disbrow M, Tran NTB, Asad ZUA, Tierney WM. Recurrent Pancreatitis Secondary to Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Journal of Gastrointestinal Cancer.</i> 50(4):1009-13, 2019.	A5
[140]	Bolanos-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). <i>The Lancet Haematology.</i> 6(3):e132-43, 2019.	A1
[141]	Trneny M, Verhoef G, Dyer MJS, Yehuda DB, Patti C, Canales M, et al. A phase ii multicenter study of the anti-CD19 antibody drug conjugate coltuximab ravtansine (SAR3419) in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma previously treated with rituximab-based immunotherapy. <i>Haematologica.</i> 103(8):1351-8, 2018.	A2
[142]	Vardhana SA, Sauter CS, Matasar MJ, Zelenetz AD, Galasso N, Woo KM, et al. Outcomes of primary refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with salvage chemotherapy and intention to transplant in the rituximab era. <i>British Journal of Haematology.</i> 176(4):591-9, 2017.	A1
[143]	Dantas Brito M, Campilho F, Branca R, Pinho Vaz C, Roncon S, Campos A. Twenty years of autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma: A single Portuguese center experience. <i>Acta Medica Portuguesa.</i> 29(3):205-9, 2016.	A1
[144]	Kim SJ, Hyeon J, Cho I, Ko YH, Kim WS. Comparison of efficacy of pembrolizumab between Epstein-Barr virus-positive and -negative relapsed or refractory non-hodgkin lymphomas. <i>Cancer Research and Treatment.</i> 51(2):611-22, 2019.	A5
[145]	Truelove E, Fox C, Robinson S, Pearce R, Perry J, Kirkland K, et al. Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan (BEAM)-Campath Allogeneic Stem Cell Transplantation for Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma: An Analysis of Outcomes from the British Society of Blood and Marrow Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation.</i> 21(3):483-8, 2015.	A1
[146]	Xing W, Dresser K, Zhang R, Evens AM, Yu H, Woda BA, et al. PD-L1 expression in EBV-negative diffuse large B-cell lymphoma: Clinicopathologic features and prognostic implications. <i>Oncotarget.</i> 7(37):59976-86, 2016.	A1
[147]	Padrnos L, Ernst B, Dueck AC, Kosiorek HE, Ginos BF, Toro A, et al. A Novel Combination of the mTORC1 Inhibitor Everolimus and the Immunomodulatory Drug Lenalidomide Produces Durable Responses in Patients With Heavily Pretreated Relapsed Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia.</i> 18(10):664-72.e2, 2018.	A2

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[148]	Burke JM, Shustov A, Essell J, Patel-Donnelly D, Yang J, Chen R, et al. An Open-label, Phase II Trial of Entospletinib (GS-9973), a Selective Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor, in Diffuse Large B-cell Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 18(8):e327-31, 2018.	A1
[149]	Bansal A, Sullivan SD, Lin VW, Purdum AG, Navale L, Cheng P, et al. Estimating Long-Term Survival for Patients with Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma Treated with Chimeric Antigen Receptor Therapy: A Comparison of Standard and Mixture Cure Models. <i>Medical Decision Making</i> . 39(3):294-8, 2019.	A4
[150]	Grignano E, Laurent J, Deau B, Burroni B, Bouscary D, Kirova YM. The role of radiotherapy as salvage and/or consolidation treatment in relapsed/refractory and high-risk diffuse large B-cell lymphoma. <i>European Journal of Haematology</i> . 101(2):150-9, 2018.	A5
[151]	Yoon DH, Hong JY, Kim S, Lee K, Kang EH, Huh J, et al. Systemic HD-MTX for CNS prophylaxis in high-risk DLBCL patients: a prospectively collected, single-center cohort analysis. <i>International Journal of Hematology</i> . 110(1):86-94, 2019.	A1
[152]	Epperla N, Badar T, Szabo A, Vaughn J, Borson S, Saini NY, et al. Postrelapse survival in diffuse large B-cell lymphoma after therapy failure following autologous transplantation. <i>Blood Advances</i> . 3(11):1661-9, 2019.	A5
[153]	Hitz F, Connors JM, Gascoyne RD, Hoskins P, Moccia A, Savage KJ, et al. Outcome of patients with primary refractory diffuse large B cell lymphoma after R-CHOP treatment. <i>Annals of Hematology</i> . 94(11):1839-43, 2015.	A1
[154]	Salles G, Gopal AK, Minnema MC, Wakamiya K, Feng H, Schechter JM, et al. Phase 2 Study of Daratumumab in Relapsed/Refractory Mantle-Cell Lymphoma, Diffuse Large B-Cell Lymphoma, and Follicular Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(5):275-84, 2019.	A1
[155]	Romee R, Cooley S, Berrien-Elliott MM, Westervelt P, Verneris MR, Wagner JE, et al. First-in-human phase 1 clinical study of the IL-15 superagonist complex ALT-803 to treat relapse after transplantation. <i>Blood</i> . 131(23):2515-27, 2018.	A1
[156]	Kaneko H, Tsutsumi Y, Fujino T, Kuwahara S, Ohshiro M, Iwai T, et al. Favorable event free-survival of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for higher risk diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission. <i>Hematology Reports</i> . 7(2):44-7, 2015.	A1
[157]	Jeon Y-W, Yoon S, Min GJ, Park S-S, Park S, Yoon J-H, et al. Clinical Outcomes of Fludarabine and Melphalan With an 800 cGy Total Body Irradiation Conditioning Regimen in Patients With Refractory or Relapsed Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(6):345-55.e7, 2019.	A1
[158]	Arboe B, Olsen MH, Gorlov JS, Duun-Henriksen AK, Dalton SO, Johansen C, et al. Treatment intensity and survival in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in Denmark: A real-life populationbased study. <i>Clinical Epidemiology</i> . 11:207-16, 2019.	A1
[159]	Whittington MD, McQueen RB, Ollendorf DA, Kumar VM, Chapman RH, Tice JA, et al. Long-term Survival and Cost-effectiveness Associated With	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	Axicabtagene Ciloleucel vs Chemotherapy for Treatment of B-Cell Lymphoma. JAMA Network open. 2(2):e190035, 2019.	
[160]	Ishibashi N, Maebayashi T, Sakaguchi M, Aizawa T, Uchino Y, Hata M, et al. Myelosuppression after radiation therapy in patients with and without autologous peripheral blood stem cell transplantation: A retrospective observational study. Anticancer Research. 39(4):2163-7, 2019.	A1
[161]	Hadid T, Raufi A, Kafri Z, Mandziara M, Kalabat J, Szpunar S, et al. Safety and efficacy of radioimmunotherapy (RIT) in treatment of non-Hodgkin's lymphoma in the community setting. Nuclear Medicine and Biology. 43(4):227-31, 2016.	A1
[162]	Eyre TA, Martinez-Calle N, Hildyard C, Eyre DW, Plaschkes H, Griffith J, et al. Impact of intended and relative dose intensity of R-CHOP in a large, consecutive cohort of elderly diffuse large B-cell lymphoma patients treated with curative intent: no difference in cumulative incidence of relapse comparing patients by age. Journal of Internal Medicine. 285(6):681-92, 2019.	A1
[163]	Goldschmidt N, Horowitz NA, Heffes V, Darawshy F, Mashiach T, Shaulov A, et al. Addition of high-dose methotrexate to standard treatment for patients with high-risk diffuse large B-cell lymphoma contributes to improved freedom from progression and survival but does not prevent central nervous system relapse. Leukemia and Lymphoma. 60(8):1890-8, 2019.	A1
[164]	Hong JY, Yoon DH, Suh C, Kim WS, Kim SJ, Jo J-C, et al. Bendamustine plus rituximab for relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: a multicenter retrospective analysis. Annals of Hematology. 97(8):1437-43, 2018.	A5
[165]	Su J, Mu L-J, Sun J. Clinical study of R-CHOP regimen for relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma. Journal of Leukemia and Lymphoma. 21(10):601-3, 2012.	A6
[166]	Vijay A, Duan Q, Henning J-W, Duggan P, Daly A, Shafey M, et al. High dose salvage therapy with dose intensive cyclophosphamide, etoposide and cisplatin may increase transplant rates for relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 54(12):2620-6, 2013.	A1
[167]	Calderon-Cabrera C, Marquez-Malaver FJ, De La Cruz-Vicente F, Falantes F, Carrillo E, Parody R, et al. Improvement over the years of long-term survival in high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy. Transplantation Proceedings. 45(10):3665-7, 2013.	A1
[168]	Dorth JA, Prosnitz LR, Broadwater G, Diehl LF, Beaven AW, Coleman RE, et al. Impact of consolidation radiation therapy in stage III-IV diffuse large B-cell lymphoma with negative post-chemotherapy radiologic imaging. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 84(3):762-7, 2012.	A1
[169]	Aviles A, Jesus Nambo M, Neri N. Central nervous system prophylaxis in patients with aggressive diffuse large B cell lymphoma: An analysis of 3,258 patients in a single center. Medical Oncology. 30(2):520, 2013.	A1
[170]	Shen W-Y, Liu P, Li J-Y. Gemcitabine plus oxaliplatin with or without rituximab: Treatment for elderly patients with B-cell lymphoma. Journal of Leukemia and Lymphoma. 21(3):159-62, 2012.	A6

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[171]	Sonnet M. Tisagenlecleucel. [German] Arzneimitteltherapie. 37(3):64-8, 2019.	A2
[172]	Vassilakopoulos TP, Pangalis GA, Katsigiannis A, Papageorgiou SG, Constantinou N, Terpos E, et al. Rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone with or without radiotherapy in primary mediastinal large b-cell lymphoma: The emerging standard of care. <i>Oncologist</i> . 17(2):239-49, 2012.	A1
[173]	Chung MJ, Cho WK, Oh D, Eom K-Y, Kim JH, Kim WC, et al. A multi-institutional and case-matched control study on treatment outcomes of consolidative radiotherapy after a full course of R-CHOP compared with R-CHOP alone in Stage I-II diffuse large B-cell lymphoma (KROG 17-02). <i>Journal of Radiation Research</i> . 60(5):677-84, 2019.	A1
[174]	Rigacci L, Puccini B, Dodero A, Iacopino P, Castagna L, Bramanti S, et al Morandi S, Vallisa D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: A GITMO study. <i>Annals of Hematology</i> . 91(6):931-9, 2012.	A1
[175]	Chihara D, Izutsu K, Kondo E, Sakai R, Mizuta S, Yokoyama K, et al. High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation for Elderly Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Nationwide Retrospective Study. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 20(5):684-9, 2014.	A5
[176]	Avivi I, Canals C, Vernant J-P, Wulf G, Nagler A, Hermine O, et al. Matched unrelated donor allogeneic transplantation provides comparable long-term outcome to HLA-identical sibling transplantation in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 49(5):671-8, 2014.	A5
[177]	Lin X, Shi X, Zeng W, Zheng M, Huang L. Salvage therapy with mitoxantrone, Etoposide, Bleomycin and dexamethasone for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients with a poor performance status or comorbidity. <i>Oncology Letters</i> . 8(5):2012-6, 2014.	A1
[178]	Papageorgiou SG, Diamantopoulos P, Levidou G, Angelopoulou MK, Economopoulou P, Efthimiou A, et al. Isolated central nervous system relapses in primary mediastinal large B-cell lymphoma after CHOP-like chemotherapy with or without Rituximab. <i>Hematological Oncology</i> . 31(1):10-7, 2013.	A1
[179]	Houot R, Cartron G, Bijou F, de Guibert S, Salles GA, Fruchart C, et al. Obinutuzumab plus Lenalidomide (GALEN) for the treatment of relapse/refractory aggressive lymphoma: a phase II LYSA study. <i>Leukemia</i> . 33(3):776-80, 2019.	A1
[180]	Berger MD, Branger G, Leibundgut K, Baerlocher GM, Seipel K, Mueller BU, et al. CD34+ selected versus unselected autologous stem cell transplantation in patients with advanced-stage mantle cell and diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia Research</i> . 39(6):561-7, 2015.	A1
[181]	Tumati V, Trivedi L, Li H-C, Patel P, Scaglioni PP, Vusirikala M, et al. Patterns of Failure in Patients With Double Hit or Double Expressor Lymphomas: Implications for Radiation Therapy. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 100(5):1126-32, 2018.	A1
[182]	Hamadani M, Saber W, Ahn KW, Carreras J, Cairo MS, Fenske TS, et al. Impact of pretransplantation conditioning regimens on outcomes of allogeneic	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	transplantation for chemotherapy-unresponsive diffuse large b cell lymphoma and grade iii follicular lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(5):746-53, 2013.	
[183]	Guo W, Zhang W, Liu C, Song Y, Bai O. Clinical analysis of the HBV infection status of 135 patients with diffuse large B cell lymphoma treated with R-CHOP or CHOP/CHOP-like chemotherapy. <i>PLoS ONE</i> . 10(6):e0129064, 2015.	A1
[184]	Li M, Li Y, Yin Q, Mi R, Chen L, Du J, et al. Treatment with cyclophosphamide, vindesine, cytarabine, dexamethasone and bleomycin in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 55(7):1578-83, 2014.	A5
[185]	Osmani AH, Masood N. Single centre study of using bendamustine in the treatment of B-cell malignancies. <i>Journal of the Pakistan Medical Association</i> . 63(6):702-6, 2013.	A1
[186]	Umakanthan JM, Iqbal J, Batlevi CL, Bouska A, Smith LM, Shostrom V, et al. Phase I/II study of dasatinib and exploratory genomic analysis in relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 184(5):744-52, 2019.	A1
[187]	Shabbir-Moosajee M, Jehangir S, Sawani S, Muhammed T, Ali N, Sheikh U, et al. Safety and efficacy of bendamustine in the conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory lymphoma. <i>Blood Research</i> . 54(2):108-13, 2019.	A1
[188]	Guirguis HR, Cheung MC, Pilotis E, Spaner D, Berinstein NL, Imrie K, et al. Survival of patients with transformed lymphoma in the rituximab era. <i>Annals of Hematology</i> . 93(6):1007-14, 2014.	A1
[189]	Tseng YD, Chen Y-H, Catalano PJ, Ng A. Rates and durability of response to salvage radiation therapy among patients with refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 91(1):223-31, 2015.	A1
[190]	Mian M, Augustin F, Kocher F, Günsilius E, Willenbacher W, Zabernigg A, et al. A success story: How a single targeted-therapy molecule impacted on treatment and outcome of diffuse large B-cell lymphoma. <i>Anticancer Research</i> . 34(5):2559-64, 2014.	A1
[191]	Jo J, Yoon DH, Lee SW, Park C-S, Huh J, Lee K, et al. Abbreviated chemotherapy for limited-stage diffuse large B-cell lymphoma after complete resection. <i>Blood Research</i> . 49(2):115-9, 2014.	A1
[192]	Shi Z, Das S, Okwan-Duodu D, Esiashvili N, Flowers C, Chen Z, et al. Patterns of failure in advanced stage diffuse large b-cell lymphoma patients after complete response to r-chop immunochemotherapy and the emerging role of consolidative radiation therapy. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 86(3):569-77, 2013.	A1
[193]	Zlotnick M, Avigdor A, Ribakovsky E, Nagler A, Kedmi M. Efficacy of Gemcitabine as Salvage Therapy for Relapsed and Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma. <i>Acta Haematologica</i> . 141(2):84-90, 2019.	A1
[194]	Kawano N, Ono N, Kawano S, Kuriyama T, Yoshida S, Inoue S, et al. Clinical features and outcomes of 9 patients with immunodeficiency-associated	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	lymphoproliferative disorders treated at a single institution. Journal of Clinical and Experimental Hematopathology: JCEH. 54(3):187-96, 2014.	
[195]	Dierickx D, Tousseyn T, Sagaert X, Fieuws S, Wlodarska I, Morscio J, et al. Single-center analysis of biopsy-confirmed posttransplant lymphoproliferative disorder: Incidence, clinicopathological characteristics and prognostic factors. Leukemia and Lymphoma. 54(11):2433-40, 2013.	A1
[196]	Coutu BG, Wilke CT, Yuan J, Cao Q, Vernon MR, Lee C, et al. Consolidative Radiotherapy After Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 18(1):65-73, 2018.	A1
[197]	Kobayashi Y, Hatta Y, Sugitani M, Hojo A, Nakagawa M, Kusuda M, et al. Safety and efficacy of high-dose cyclophosphamide, etoposide and ranimustine regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplant for patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 55(11):2514-9, 2014.	A5
[198]	Hiniker SM, Pollom EL, Khodadoust MS, Kozak MM, Xu G, Quon A, et al. Value of surveillance studies for patients with stage i to ii diffuse large b-cell lymphoma in the rituximab Era. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 92(1):99-106, 2015.	A1
[199]	Bai B, Huang H-Q, Cai Q-Q, Wang X-X, Cai Q-C, Lin Z-X, et al. Promising long-term outcome of gemcitabine, vinorelbine, liposomal doxorubicin (GVD) in 14-day schedule as salvage regimen for patients with previously heavily treated Hodgkin's lymphoma and aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Medical Oncology. 30(1): 350, 2013.	A1
[200]	Redondo AM, Valcarcel D, Gonzalez-Rodriguez AP, Suarez-Lledo M, Bello JL, Canales M, et al. Bendamustine as part of conditioning of autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma: a phase 2 study from the GELTAMO group. British Journal of Haematology. 184(5):797-807, 2019.	A1
[201]	Tardy MP, Gastaud L, Ojeda-Urbe M, Boscagli A, Caruso S, Skaf R, et al. Z-BeEAM (Ibritumomab tiuxetan, Bendamustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and efficient for refractory large B-cell lymphoma. Experimental Hematology and Oncology. 4(1):18, 2015.	A5
[202]	Puig N, Wang L, Seshadri T, Al-Farsi K, Keating A, Crump M, et al. Treatment response and overall outcome of patients with relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma compared to diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 54(3):507-13, 2013.	A1
[203]	Wirth A, Prince HM, Roos D, Gibson J, O'Brien P, Zannino D, et al. A Prospective, Multicenter Study of Involved-Field Radiation Therapy With Autologous Stem Cell Transplantation for Patients With Hodgkin Lymphoma and Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ALLG HDNHL04/TROG 03.03). International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 103(5):1158-66, 2019.	A1
[204]	Verhappen MH, Poortmans PMP, Raaijmakers E, Raemaekers JMM. Reduction of the treated volume to involved node radiation therapy as part of combined modality treatment for early stage aggressive non-hodgkin's lymphoma. Radiotherapy and Oncology. 109(1):133-9, 2013.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[205]	Wohlfarth P, Ullrich R, Staudinger T, Bojic A, Robak O, Hermann A, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with hematologic malignancies and severe acute respiratory failure. <i>Critical Care</i> . 18(1):R20, 2014.	A1
[206]	Ghadiany M, Foratyazdi M, Rahimi H, Rezvani H, Sadeghi L, Fathali AH. Modified Irinotecan Plus Cisplatin and Dexamethasone (ICD) Combination Chemotherapy as Salvage Chemotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large Cell Lymphoma. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> . 30(4):265-8, 2014.	A1
[207]	Guo Z, Chen H-R, Liu X-D, Lou J-X, He X-P, Chen P, et al. Clinical research of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory lymphoma. <i>Journal of Leukemia and Lymphoma</i> . 22(7):423-7, 2013.	A6
[208]	Rezvani AR, Kanate AS, Efron B, Chhabra S, Kohrt HE, Shizuru JA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after failed autologous transplant for lymphoma using TLI and anti-thymocyte globulin conditioning. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 50(10):1286-92, 2015.	A1
[209]	Campbell BA, Connors JM, Gascoyne RD, Morris WJ, Pickles T, Sehn LH. Limited-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with abbreviated systemic therapy and consolidation radiotherapy. <i>Cancer</i> . 118(17):4156-65, 2012.	A1
[210]	Gutierrez-Aguirre CH, Ruiz-Arguelles G, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Jaime-Perez JC, Garcia-Rodriguez F, et al. Outpatient reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory or relapsed lymphomas compared with autologous stem cell transplantation using a simplified method. <i>Annals of Hematology</i> . 89(10):1045-52, 2010.	A1
[211]	Atta J, Chow KU, Weidmann E, Mitrou PS, Hoelzer D, Martin H. Dexamethasone as salvage therapy in patients with primary refractory aggressive Non-Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 48(2):349-56, 2007.	A1
[212]	Huang H-H, Hsiao F-Y, Chen L-J, Chen H-M, Ko B-S. Women with diffuse large B cell lymphoma benefit more from rituximab-containing chemotherapy. <i>Journal of Women's Health</i> . 28(2):203-11, 2019.	A1
[213]	Elstrom RL, Martin P, Ostrow K, Barrientos J, Chadburn A, Furman R, et al. Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large b-cell lymphoma: Implications for the development of novel therapeutic strategies. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 10(3):192-6, 2010.	A5
[214]	Hou Y, Wang H-Q, Ba Y. Rituximab, gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone in patients with refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma. <i>Medical Oncology</i> . 29(4):2409-16, 2012.	A1
[215]	Qin Y, Song Y, Shen Z, Du X, Ji W, Hsu W, et al. Safety and efficacy of obinutuzumab in Chinese patients with B-cell lymphomas: a secondary analysis of the GERSHWIN trial. <i>Cancer Communications (London, England)</i> . 38(1):31, 2018.	A1
[216]	Anonymus. Value in Using CAR T Cells for DLBCL. <i>Cancer Discovery</i> . 8(2):131-2, 2018.	A5
[217]	Chamoun K, Milton DR, Ledesma C, Young KH, Jabbour EJ, Alatrash G, et al. Allogeneic Transplantation after Myeloablative Rituximab/BEAM +/- Bortezomib	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	for Patients with Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies: 5-Year Follow-Up Results. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(7):1347-54, 2019.	
[218]	Borel C, Dastugue N, Cances-Lauwers V, Mozziconacci M-J, Prebet T, Vey N, et al. PICALM-MLLT10 acute myeloid leukemia: A French cohort of 18 patients. <i>Leukemia Research</i> . 36(11):1365-9, 2012.	A1
[219]	Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschhauser F, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: A long-term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the adult lymphoma study group. <i>Cancer</i> . 116(3):631-9, 2010.	A1
[220]	Hoppe BS, Moskowitz CH, Filippa DA, Moskowitz CS, Kewalramani T, Zelenetz AD, et al. Involved-field radiotherapy before high-dose therapy and autologous stem-cell rescue in diffuse large-cell lymphoma: Long-term disease control and toxicity. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 26(11):1858-64, 2008.	A1
[221]	Hamadani M, Benson Jr DM, Lin TS, Porcu P, Blum KA, Devine SM. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma undergoing transformation to diffuse large B-cell lymphoma. <i>European Journal of Haematology</i> . 81(6):425-31, 2008.	A5
[222]	Stefoni V, Broccoli A, Pellegrini C, Derenzini E, Fina M, Zinzani PL. CNS recurrence of primary mediastinal large b-cell lymphoma after complete remission. <i>Journal of Neuro-Oncology</i> . 95(1):135-9, 2009.	A5
[223]	Hershman DL, Buono DL, Malin J, McBride R, Tsai WY, Neugut AI. Patterns of use and risks associated with erythropoiesis-stimulating agents among medicare patients with cancer. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 101(23):1633-41, 2009.	A4
[224]	Younes A, Brody J, Carpio C, Lopez-Guillermo A, Ben-Yehuda D, Ferhanoglu B, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1/2a study. <i>The Lancet Haematology</i> . 6(2):e67-8, 2019.	A2
[225]	Lignon J, Sibon D, Madelaine I, Brice P, Franchi P, Briere J, et al. Rituximab, dexamethasone, cytarabine, and oxaliplatin (R-DHAX) is an effective and safe salvage regimen in relapsed/refractory B-cell non-hodgkin lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 10(4):262-9, 2010.	A5
[226]	Marangon M, Stefoni V, Castellino A, Visco C, Tani M, Cox MC, et al. Lenalidomide Combination Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: The Italian Real-Life Experience. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(7):e321-3, 2019.	A5
[227]	Dreger P, Sureda A, Ahn KW, Eapen M, Litovich C, Finel H, et al. PTCy-based haploidentical vs matched related or unrelated donor reduced-intensity conditioning transplant for DLBCL. <i>Blood Advances</i> . 3(3):360-9, 2019.	A1
[228]	Park B-B, Kim WS, Eom HS, Kim JS, Lee YY, Oh SJ, et al. Salvage therapy with gemcitabine, ifosfamide, dexamethasone, and oxaliplatin (GIDOX) for B-cell non-Hodgkin's lymphoma: A consortium for improving survival of lymphoma (CISL) trial. <i>Investigational New Drugs</i> . 29(1):154-60, 2011.	A1
[229]	Witte HM, Riecke A, Mayer T, Bartscht T, Rades D, Lehnert H, et al. Trofosfamide in the treatment of elderly or frail patients with diffuse large B-cell	A5



Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	lymphoma. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 145(1):129-36, 2019.	
[230]	Ueda K, Nannya Y, Asai T, Yamamoto G, Hangaishi A, Takahashi T, et al. Efficacy and safety of modified rituximab-ESHAP therapy for relapsed/refractory B-cell lymphoma. Journal of Chemotherapy. 22(1):54-7, 2010.	A1
[231]	Landsburg DJ, Hughes ME, Koike A, Bond D, Maddocks KJ, Guo L, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory double-expressor B-cell lymphoma treated with ibrutinib monotherapy. Blood Advances. 3(2):132-5, 2019.	A1
[232]	Krishnan A, Palmer JM, Tsai N-C, Simpson JR, Nademane A, Raubitschek A, et al. Matched-Cohort Analysis of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation with Radioimmunotherapy versus Total Body Irradiation-Based Conditioning for Poor-Risk Diffuse Large Cell Lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 18(3):441-50, 2012.	A1
[233]	Lugtenburg PJ, Zijlstra JM, Doorduyn JK, Bohmer LH, Hoogendoorn M, Berenschot HW, et al. Rituximab-PECC induction followed by 90Y-ibritumomab tiuxetan consolidation in relapsed or refractory DLBCL patients who are ineligible for or have failed ASCT: results from a phase II HOVON study. British Journal of Haematology. 187(3):347-55, 2019.	A1
[234]	Moore S, Kayani I, Peggs K, Qian W, Lowry L, Thomson K, et al. Mini-BEAM is effective as a bridge to transplantation in patients with refractory or relapsed Hodgkin lymphoma who have failed to respond to previous lines of salvage chemotherapy but not in patients with salvage-refractory DLBCL. British Journal of Haematology. 157(5):543-52, 2012.	A1
[235]	Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A, et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-hodgkin's lymphoma. Journal of Clinical Oncology. 27(3):426-32, 2009.	A1
[236]	Mailankody S, Ganesan P, Joshi A, Ganesan TS, Radhakrishnan V, Dhanushkodi M, et al. Outcomes of Oral Metronomic Therapy in Patients with Lymphomas. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 35(1):50-6, 2019.	A1
[237]	Maruyama D, Watanabe T, Maeshima AM, Nomoto J, Taniguchi H, Azuma T, et al. Modified cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and methotrexate (CODOX-M)/ifosfamide, etoposide, and cytarabine (IVAC) therapy with or without rituximab in Japanese adult patients with Burkitt lymphoma (BL) and B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and BL. International Journal of Hematology. 92(5):732-43, 2010.	A1
[238]	Nieto Y, Thall P, Valdez B, Andersson B, Popat U, Anderlini P, et al. High-Dose Infusional Gemcitabine Combined with Busulfan and Melphalan with Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphoid Malignancies. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 18(11):1677-86, 2012.	A1
[239]	Fenske TS, Hari PN, Carreras J, Zhang M-J, Kamble RT, Bolwell BJ, et al. Impact of pre-transplant rituximab on survival after autologous hematopoietic stem cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 15(11):1455-64, 2009.	A1
[240]	Kato J, Mori T, Yokoyama K, Tsukada Y, Ueda T, Shimizu T, et al. Safety and efficacy of high-dose ranimustine, cytarabine, etoposide and CY (MCVAC)	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	regimen followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for high-risk diffuse large B-cell lymphoma. Bone Marrow Transplantation. 46(7):923-8, 2011.	
[241]	Ahn HK, Kim SJ, Yun J, Yi JH, Kim J-H, Won Y-W, et al. Improved treatment outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma after introduction of rituximab in Korean patients. International Journal of Hematology. 91(3):456-63, 2010.	A1
[242]	Biswas T, Dhakal S, Chen R, Hyrien O, Bernstein S, Friedberg JW, et al. Involved Field Radiation After Autologous Stem Cell Transplant for Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Rituximab Era. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 77(1):79-85, 2010.	A1
[243]	Tucci A, Ferrari S, Bottelli C, Borlenghi E, Drera M, Rossi G. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. Cancer. 115(19):4547-53, 2009.	A1
[244]	Escalon MP, Stefanovic A, Venkatraman A, Pereira D, Santos ES, Goodman M, et al. Autologous transplantation for relapsed non-Hodgkin's lymphoma using intravenous busulfan and cyclophosphamide as conditioning regimen: A single center experience. Bone Marrow Transplantation. 44(2):89-96, 2009.	A5
[245]	Hamadani M, Benson Jr DM, Hofmeister CC, Elder P, Blum W, Porcu P, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Patients with Relapsed Chemorefractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 15(5):547-53, 2009.	A5
[246]	Kang D, Cho J, Kim IR, Kim MK, Kim WS, Kim SJ. Health-related quality of life in non-hodgkin lymphoma survivors: A prospective cohort study. Cancer Research and Treatment. 50(4):1051-63, 2018.	A1
[247]	Todeschini G, Tecchio C, Pasini F, Benedetti F, Cantini M, Crippa C, et al. Hyperfractionated cyclophosphamide with high-doses of arabinosylyctosine and methotrexate (HyperCHiDAM Verona 897): An intensive and effective regimen for patients with aggressive, refractory or recurrent non-Hodgkin lymphomas after anthracycline-containing regimens. Cancer. 104(3):555-60, 2005.	A1
[248]	Ferrara F, Viola A, Copia C, Schiavone EM, Celentano M, Pollio F, et al. Therapeutic results in patients with relapsed diffuse large B cell non-Hodgkin's lymphoma achieving complete response only after autologous stem cell transplantation. Hematological Oncology. 24(2):73-7, 2006.	A1
[249]	Olivieri A, Lucesole M, Capelli D, Gini G, Montanari M, Candela M, et al. A new schedule of CHOP/Rituximab plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is an effective rescue for patients with aggressive lymphoma failing autologous stem cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 11(8):627-36, 2005.	A2
[250]	Bieker R, Kessler T, Berdel WE, Mesters RM. Rituximab in combination with platinum-containing chemotherapy in patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. Oncology Reports. 10(6):1915-7, 2003.	A1
[251]	Nuckel H, Durig J, Duhrsen U. Salvage chemotherapy according to the ASHAP protocol: A single-center study of 24 patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Annals of Hematology. 82(8):481-6, 2003.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[252]	Smith SM, van Besien K, Carreras J, Bashey A, Cairo MS, Freytes CO, et al. Second Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Lymphoma after a Prior Autologous Transplant. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 14(8):904-12, 2008.	A1
[253]	Demirer T, Ayli M, Fen T, Ozcan M, Arat M, Buyukberber S, et al. High-dose thiotepa, melphalan and carboplatin (TMCb) followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with lymphoma - A retrospective evaluation. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 34(9):781-6, 2004.	A1
[254]	Fu P, van Heeckeren WJ, Wadhwa PD, Bajor DJ, Creger RJ, Xu Z, et al. Time-dependent effect of non-Hodgkin's lymphoma grade on disease-free survival of relapsed/refractory patients treated with high-dose chemotherapy plus autotransplantation. <i>Contemporary Clinical Trials</i> . 29(2):157-64, 2008.	A4
[255]	Qu C, Ping N, Kang L, Liu H, Qin S, Wu Q, et al. Radiation Priming Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma with High Tumor Burden. <i>Journal of Immunotherapy</i> . 43(1):32-7, 2020.	A1
[256]	Advani R, Flinn I, Popplewell L, Forero A, Bartlett NL, Ghosh N, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma. <i>New England Journal of Medicine</i> . 379(18):1711-21, 2018.	A2
[257]	Russell NH, Byrne JL, Faulkner RD, Gilyead M, Das-Gupta EP, Haynes AP. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic haemopoietic stem cell transplantation. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 36(5):437-41, 2005.	A1
[258]	Linden O, Tennvall J, Hindorf C, Cavallin-Stahl E, Lindner K-J, Ohlsson T, et al. 131I-labelled anti-CD22 MAb (LL2) in patients with B-cell lymphomas failing chemotherapy - Treatment outcome, haematological toxicity and bone marrow absorbed dose estimates. <i>Acta Oncologica</i> . 41(3):297-303, 2002.	A1
[259]	Corradini P, Doderio A, Bregni M, Olivieri A, Valagussa P, Farina L, et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation is an effective salvage treatment for relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Haematologica Reports</i> . 2(7):73, 2006.	A1
[260]	Aksentijevich I, Jones RJ, Ambinder RF, Garrett-Mayer E, Flinn IW. Clinical Outcome following Autologous and Allogeneic Blood and Marrow Transplantation for Relapsed Diffuse Large-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 12(9):965-72, 2006.	A1
[261]	Clavio M, Garrone A, Pierri I, Michelis GL, Balocco M, Albarello A, et al. Ifosfamide, epirubicin, etoposide (IEV) and autologous peripheral blood progenitor cell transplant: a feasible and effective salvage treatment for lymphoid malignancies. <i>Oncology Reports</i> . 14(4):933-40, 2005.	A1
[262]	Diebold J, Anderson JR, Armitage JO, Connors JM, MacLennan KA, Muller-Hermelink HK, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: A clinicopathologic analysis of 444 cases classified according to the updated Kiel classification. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 43(1):97-104, 2002.	A1
[263]	Salar A, Martino R, Perea G, Ribera JM, Lopez-Guillermo A, Guardia R, et al. High-dose infusional ifosfamide, etoposide plus methylprednisolone followed by dexamethasone, high-dose ara-C and cisplatin and autologous stem cell	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	transplantation for refractory or relapsed aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Haematologica</i> . 87(10):1028-35, 2002.	
[264]	Law LY, Horning SJ, Wong RM, Johnston LJ, Laport GG, Lowsky R, et al. High-Dose Carmustine, Etoposide, and Cyclophosphamide Followed by Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Non-Hodgkin Lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 12(7):703-11, 2006.	A1
[265]	Jermann M, Jost LM, Taverna Ch, Jacky E, Honegger HP, Betticher DC, et al. 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.	A1
[266]	Kewalramani T, Nimer SD, Zelenetz AD, Malhotra S, Qin J, Yahalom J, et al. Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 32(7):673-9, 2003.	A1
[267]	Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, Reyes F, Gaulard P, Coiffier B. Estimating the impact of rituximab on bcl-2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Haematologica</i> . 91(5):715-6, 2006.	A1
[268]	Anonymus. Anti-CD47 Agent Boosts Macrophage Activity in NHL. <i>Cancer Discovery</i> . 9(1):7-8, 2019.	A5
[269]	Kuruville J, Pintilie M, Tsang R, Nagy T, Keating A, Crump M. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 49(7):1329-36, 2008.	A1
[270]	Hallack Neto AE, Pereira J, Beitler B, Chamone DAF, Llacer PD, Dulley FL, et al. Results of CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. <i>Brazilian Journal of Medical and Biological Research</i> . 39(10):1315-22, 2006.	A1
[271]	Lapa C, Hanscheid H, Kircher M, Schirbel A, Wunderlich G, Werner RA, et al. Feasibility of CXCR4-directed radioligand therapy in advanced diffuse large B-cell lymphoma. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> . 60(1):60-4, 2019.	A5
[272]	Ruiz-Soto R, Sergent G, Gisselbrecht C, Larghero J, Ertault M, Hennequin C, et al. Estimating late adverse events using competing risks after autologous stem-cell transplantation in aggressive non-Hodgkin lymphoma patients. <i>Cancer</i> . 104(12):2735-42, 2005.	A1
[273]	Riccioni R, Galimberti S, Cervetti G, Fazzi R, Caracciolo F, Petrini M. Oral cyclophosphamide therapy for patients with residual or relapsed indolent-type lymphoma after initial treatment for aggressive lymphomas. A sub-group of patients with apparent transformed indolent lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 43(9):1803-6, 2002.	A1
[274]	Sekiguchi N, Nishimoto J, Tanimoto K, Kusumoto S, Onishi Y, Watanabe T, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: A single-institution clinical study in Japan. <i>International Journal of Hematology</i> . 79(5):465-71, 2004.	A1
[275]	Ripp JA, Loieue DC, Chan W, Nawaz H, Portlock CS. T-cell rich B-cell lymphoma: Clinical distinctiveness and response to treatment in 45 patients. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 43(8):1573-80, 2002.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[276]	Costa LJ, Feldman AL, Micallef IN, Inwards DJ, Johnston PB, Porrata LF, et al. Germinal center B (GCB) and non-GCB cell-like diffuse large B cell lymphomas have similar outcomes following autologous haematopoietic stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> . 142(3):404-12, 2008.	A5
[277]	Sirohi B, Cunningham D, Norman A, Last K, Chau I, Horwich A, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) with or without Rituximab in relapsed and refractory patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). <i>Hematology</i> . 12(2):149-53, 2007.	A1
[278]	Blaes AH, Peterson BA, Bartlett N, Dunn DL, Morrison VA. Rituximab therapy is effective for posttransplant lymphoproliferative disorders after solid organ transplantation: Results of a phase II trial. <i>Cancer</i> . 104(8):1661-7, 2005.	A1
[279]	Woehrer S, Hejna M, Skrabs C, Drach J, Zielinski CC, Jaeger U, et al. Rituximab, Ara-C, dexamethasone and oxaliplatin is safe and active in heavily pretreated patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Oncology</i> . 69(6):499-502, 2006.	A5
[280]	Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, Ossenkoppele G, Allione B, Blaise D, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (>=60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: An analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. <i>Haematologica</i> . 93 (12):1837-42, 2008.	A5
[281]	Bitran JD, Klein L, Link D, Kosirog-Glowacki J, Stewart C, Raack D, et al. High-dose myeloablative therapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation for elderly patients (greater than 65 years of age) with relapsed large cell lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 9(6):383-8, 2003.	A1
[282]	Ghesquieres H, Berger F, Felman P, Callet-Bauchu E, Bryon P-A, Traverse-Glehen A, et al. Clinicopathologic characteristics and outcome of diffuse large B-cell lymphomas presenting with an associated low-grade component at diagnosis. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 24(33):5234-41, 2006.	A1
[283]	Musolino A, Perrone MA, Michiara M, Delnevo D, Franciosi V, Di Blasio B, et al. Lomustine (chloroethylnitrosourea [CCNU]), ifosfamide, bleomycin, vincristine, and cisplatin (CIBO-P) is an effective regimen for patients with poor prognostic refractory or multiple disease recurrent aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 103(10):2109-17, 2005.	A1
[284]	Noesslinger T, Panny M, Simanek R, Moestl M, Boehm A, Menschel E, et al. High-dose Bendamustine-EAM followed by autologous stem cell rescue results in long-term remission rates in lymphoma patients, without renal toxicity. <i>European Journal of Haematology</i> . 101(3):326-31, 2018.	A1
[285]	Song KW, Mollee P, Keating A, Crump M. Autologous stem cell transplant for relapsed and refractory peripheral T-cell lymphoma: Variable outcome according to pathological subtype. <i>British Journal of Haematology</i> . 120(6):978-85, 2003.	A1
[286]	Rigacci L, Carrai V, Nassi L, Alterini R, Longo G, Bernardi F, et al. Combined chemotherapy with carmustine, doxorubicin, etoposide, vincristine, and cyclophosphamide plus mitoxantrone, cytarabine and methotrexate with citrovorum factor for the treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma: A long-term follow-up study. <i>Cancer</i> . 103(5):970-7, 2005.	A1
[287]	Tomita N, Kodama F, Motomura S, Itoh S, Ohshima R, Hyo R, et al. Adjuvant radiotherapy to an initial bulky mass in diffuse large B-cell lymphoma: Lack of	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	survival benefit. International Journal of Laboratory Hematology. 30(1):53-7, 2008.	
[288]	Espigado I, Rios E, Marin-Niebla A, Carmona M, Parody R, Perez-Hurtado JM, et al. High Rate of Long-Term Survival for High-Risk Lymphoma Patients Treated With Hematopoietic Stem Cell Transplantation as Consolidation or Salvage Therapy. Transplantation Proceedings. 40(9):3104-5, 2008.	A1
[289]	Simpson L, Ansell SM, Colgan JP, Habermann TM, Inwards DJ, Ristow KM, et al. Effectiveness of second line salvage chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma not responding to cis-platinum, cytosine arabinoside, and dexamethasone. Leukemia and Lymphoma. 48(7):1332-7, 2007.	A5
[290]	Zinzani PL, Tani M, Molinari AL, Stefoni V, Zuffa E, Alinari L, et al. Ifosfamide, epirubicin and etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilizing therapy for relapsed/refractory lymphoma patients. Haematologica. 87(8):816-21, 2002.	A1
[291]	Shimoni A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, Raanani P, Ben-Bassat I, et al. Rituximab reduces relapse risk after allogeneic and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. British Journal of Haematology. 122(3):457-64, 2003.	A4
[292]	Oh DH, Ghosh S, Chua N, Kostaras X, Tilley D, Chu M, et al. Comparative effectiveness analysis of different salvage therapy intensities used for diffuse large B-cell lymphoma in Northern or Southern Alberta: An instrumental variable analysis. Leukemia and Lymphoma. 56 (6):1756-62, 2015.	A1
[293]	Zinzani PL, Pellegrini C, Merla E, Ballerini F, Fabbri A, Guarini A, et al. Bortezomib as salvage treatment for heavily pretreated relapsed lymphoma patients: A multicenter retrospective study. Hematological Oncology. 31(4):179-82, 2013.	A4
[294]	Tamjid B, Mckendrick J, Schwarzer A, Doig R, James P, Hosking P, et al. Efficacy and toxicity of PACEBOM chemotherapy in relapsed/refractory aggressive lymphoma in the rituximab era. Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 13(3):226-33, 2017.	A1
[295]	Mondello P, Steiner N, Willenbacher W, Ferrero S, Ghione P, Marabese A, et al. Lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: Is it a valid treatment option?. Oncologist. 21(9):1107-12, 2016.	A1
[296]	Mey UJM, Olivieri A, Orlopp KS, Rabe C, Strehl JW, Gorschluer M, et al. DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A matched-pair analysis. Leukemia and Lymphoma. 47(12):2558-66, 2006.	A1
[297]	Ganesan P, Ganesan TS, Atreya H, Kannan K, Radhakrishnan V, Dhanushkodi M, et al. DA-EPOCH-R in Aggressive CD 20 Positive B Cell Lymphomas: Real-World Experience. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 34(3):454-9, 2018.	A1
[298]	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 lymphoma. Cancer. 94(3):585-93, 2002.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[299]	Arcari A, Chiappella A, Spina M, Zanlari L, Bernuzzi P, Valenti V, et al. Safety and efficacy of rituximab plus bendamustine in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma patients: an Italian retrospective multicenter study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 57(8):1823-30, 2016.	A1
[300]	Chen Y-B, Hochberg EP, Feng Y, Neuberger D, Rawal B, Motyckova G, et al. Characteristics and outcomes after autologous stem cell transplant for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who failed initial rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone therapy compared to patients who failed cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, and prednisone. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 51(5):789-96, 2010.	A1
[301]	Bachanova V, Rogosheske J, Shanley R, Burns LJ, Smith SM, Weisdorf DJ, et al. Adjusting Cyclophosphamide Dose in Obese Patients with Lymphoma Is Safe and Yields Favorable Outcomes after Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 22(3):571-4, 2016.	A1
[302]	Davidov M, Perry C, Herishanu Y, Sarid N, Rom E, Amit O, et al. Toxicity and efficacy of autologous hematopoietic cell transplantation in elderly patients with aggressive lymphoma: a historical prospective study. <i>Annals of Hematology</i> . 97(3):459-66, 2018.	A1
[303]	Pan D, Moskowitz CH, Zelenetz AD, Straus D, Kewalaramani T, Noy A, et al. Rituximab for aggressive non-Hodgkin's lymphomas relapsing after or refractory to autologous stem cell transplantation. <i>Cancer Journal</i> . 8(5):371-6, 2002.	A5
[304]	Chen CI, Roitman D, Tsang R, Stewart AK, Keating A, Crump M. 'Relative' chemotherapy sensitivity: The impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplant for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 30(12):885-91, 2002.	A1
[305]	Todeschini G, Secchi S, Morra E, Vitolo U, Orlandi E, Pasini F, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): Long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. <i>British Journal of Cancer</i> . 90(2):372-6, 2004.	A1
[306]	Saleh K, Danu A, Koscielny S, Legoupil C, Pilorge S, Castilla-Llorente C, et al. A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(11):2580-7, 2018.	A1
[307]	Ei-Helw LM, Hancock BW. Pixantrone: A promising drug in the treatment of non-Hodgkin lymphomas. <i>Future Oncology</i> . 5(4):445-53, 2009.	A5
[308]	Martelli M, Di Rocco A, Russo E, Finolezzi E, Foa R. New salvage treatment options for relapsing-refractory patients with diffuse large B-cell lymphoma previously treated with chemo-immunotherapy. <i>Haematologica</i> . 94(SUPPL. 4):g-i, 2009.	A5
[309]	Warlick ED, Tomblyn M, Cao Q, DeFor T, Blazar BR, MacMillan M, et al. Reduced-intensity conditioning followed by related allografts in hematologic malignancies: long-term outcomes most successful in indolent and aggressive Non-Hodgkin lymphomas. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 17(7):1025-32, 2011.	A1
[310]	Tomita N, Kodama F, Kanamori H, Motomura S, Ishigatsubo Y. Prophylactic intrathecal methotrexate and hydrocortisone reduces central nervous system	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	recurrence and improves survival in aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Cancer</i> . 95(3):576-80, 2002.	
[311]	Zinzani PL, Broccoli A, Casadei B, Stefoni V, Pellegrini C, Gandolfi L, et al. The role of rituximab and positron emission tomography in the treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: Experience on 74 patients. <i>Hematological Oncology</i> . 33(4):145-50, 2015.	A1
[312]	Pera B, Tang T, Marullo R, Yang S-N, Ahn H, Patel J, et al. Combinatorial epigenetic therapy in diffuse large B cell lymphoma pre-clinical models and patients. <i>Clinical Epigenetics</i> . 8(1):79, 2016.	A1
[313]	Horstmann K, Boumendil A, Finke J, Finel H, Kanfer E, Milone G, et al. Second allo-SCT in patients with lymphoma relapse after a first allogeneic transplantation. A retrospective study of the EBMT Lymphoma Working Party. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 50(6):790-4, 2015.	A1
[314]	Moccia AA, Hitz F, Hoskins P, Klasa R, Power MM, Savage KJ, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (GDP) is an effective and well-tolerated salvage therapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 58(2):324-32, 2017.	A1
[315]	Mohamedbhai SG, Sibson K, Marafioti T, Kayani I, Lowry L, Goldstone AH, et al. Rituximab in combination with CODOX-M/IVAC: A retrospective analysis of 23 cases of non-HIV related B-cell non-Hodgkin lymphoma with proliferation index >95%. <i>British Journal of Haematology</i> . 152(2):175-81, 2011.	A1
[316]	Calvo-Villas JM, Martin A, Conde E, Pascual A, Heras I, Varela R, et al. Effect of addition of rituximab to salvage chemotherapy on outcome of patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation. <i>Annals of Oncology</i> . 21 (9):1891-7, 2010.	A1
[317]	Grisariu S, Shapira MY, Or R, Avni B. Thiotepa, Etoposide, Cyclophosphamide, Cytarabine, and Melphalan (TECAM) Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 18(4):272-9, 2018.	A5
[318]	Dhanapal V, Gunasekara M, Lianwea C, Marcus R, De Lord C, Bowcock S, et al. Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab; a retrospective, multicentre study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 58(9):2051-6, 2017.	A1
[319]	Cairoli R, Grillo G, Tedeschi A, Gargantini L, Marengo P, Tresoldi E, et al. Efficacy of an intensification treatment integrating chemotherapy, autologous stem cell transplantation and radiotherapy for poor risk primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 29(6):473-7, 2002.	A1
[320]	Lisenko K, Cremer M, Schwarzwich M-A, Kriegsmann M, Ho AD, Witzens-Harig M, et al. Efficient Stem Cell Collection after Modified Cisplatin-Based Mobilization Chemotherapy in Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 22(8):1397-402, 2016.	A1
[321]	Budde LE, Wu D, Martin DB, Philip M, Shustov AR, Smith SD, et al. Bendamustine with rituximab, etoposide and carboplatin (T(R)EC) in relapsed or refractory aggressive lymphoma: a prospective multicentre phase 1/2 clinical trial. <i>British Journal of Haematology</i> . 183(4):601-7, 2018.	A1



Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[322]	Aurer I, Durakovic N, Radman I, Nemet D, Zupancic-Salek S, Kovacevic-Metelko J, et al. Combination of ifosfamide, methotrexate, and etoposide (IMVP) as a salvage therapy for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: Retrospective study. Croatian Medical Journal. 43(5):550-4, 2002.	A5
[323]	Rapoport AP, Meisenberg B, Sarkodee-Adoo C, Fassas A, Frankel SR, Mookerjee B, et al. Autotransplantation for advanced lymphoma and Hodgkin's disease followed by post-transplant rituxan/GM-CSF or radiotherapy and consolidation chemotherapy. Bone Marrow Transplantation. 29(4):303-12, 2002.	A1
[324]	Caimi PF, William BM, Silva Rondon CH, Fu P, Cooper BW, Campagnaro EL, et al. Comparison of 2 Carmustine-Containing Regimens in the Rituximab Era: Excellent Outcomes Even in Poor-Risk Patients. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 21(11):1926-31, 2015.	A5
[325]	Marcus R. Use of 90Y-ibritumomab tiuxetan in non-Hodgkin's lymphoma. Seminars in Oncology. 32(SUPPL. 1):S36-43, 2005.	A1
[326]	Haas RLM, Poortmans Ph, De Jong D, et al. Effective palliation by low dose local radiotherapy for recurrent and/or chemotherapy refractory non-follicular lymphoma patients. European Journal of Cancer. 41(12):1724-30, 2005.	A1
[327]	Muller-Beissenhirtz H, Kasper C, Nuckel H, et al. Gemcitabine, vinorelbine and prednisone for refractory or relapsed aggressive lymphoma, results of a phase II single center study. Annals of Hematology. 84(12):796-801, 2005.	A1
[328]	Glossmann J-P, Staak JO, Nogova L, et al. Autologous tandem transplantation in patients with primary progressive or relapsed/refractory lymphoma. Annals of Hematology. 84(8):517-25, 2005.	A1
[329]	Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. 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. Journal of Clinical Oncology. 22(14):2826-34, 2004.	A1
[330]	Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Blood. 101(11):4279-84, 2003.	A1
[331]	Koenigsmann M, Mohren M, Jentsch-Ullrich K, et al. High-dose treosulfan in patients with relapsed or refractory high-grade lymphoma receiving tandem autologous blood stem cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 34(6):477-83, 2004.	A1
[332]	Rothe A, Schulz H, Elter T, et al. Rituximab monotherapy is effective in patients with poor risk refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Haematologica. 89(7):875-6, 2004.	A1
[333]	Suzumiya J, Suzushima H, Maeda K, et al. Phase I Study of the Combination of Irinotecan Hydrochloride, Carboplatin, and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Malignant Lymphoma. International Journal of Hematology. 79(3):266-70, 2004.	A1
[334]	Pocali B, De Simone M, Annunziata M, et al. 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.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[335]	Gordon LI, Molina A, Witzig T, et al. 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.	A5
[336]	Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, et al. 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.	A1
[337]	Glossmann J-P, Engert A, Wassmer G, et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy - Results of a randomized trial. <i>Annals of Hematology</i> . 82(8):469-75, 2003.	A1
[338]	Rigacci L, Carpaneto A, Alterini R, et al. Treatment of large cell lymphoma in elderly patients with a mitoxantrone, cyclophosphamide, etoposide, and prednisone regimen: Long-term follow-up results. <i>Cancer</i> . 97(1):97-104, 2003.	A1
[339]	Le Gouill S, Lepretre S, Briere J, et al. Adult lymphoblastic lymphoma: A retrospective analysis of 92 patients under 61 years included in the LNH87/93 trials. <i>Leukemia</i> . 17(11):2220-4, 2003.	A1
[340]	Hagenbeek A. Radioimmunotherapy for NHL: Experience of 90Y-Ibritumomab tiuxetan in clinical practice. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 44(SUPPL. 4):S37-47, 2003.	A5
[341]	Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, et al. Outpatient-based ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in transplant-eligible patients with non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease. <i>Annals of Oncology</i> . 14(SUPPL. 1):i11-6, 2003.	A1
[342]	Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Michalis E, et al. A randomized trial comparing intensified CNOP vs. CHOP in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 44(4):635-44, 2003.	A1
[343]	Isobe K, Kawakami H, Tamaru J-I, et al. Consolidation radiotherapy following brief chemotherapy for localized diffuse large B-cell lymphoma: A prospective study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 44(9):1535-9, 2003.	A1
[344]	Yamazaki T, Sawada U, Kura Y, et al. 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.	A1
[345]	Baldissera RC, Aranha JFP, Oliveira GB, et al. 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.	A1
[346]	Murohashi I, Kashimura T, Tominaga K, et al. 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.	A1
[347]	Linassier C, Desablens B, Lefrancq T, et al. Stage I-III 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.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[348]	Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, Feng L, Romaguera J, Neelapu SS, et al. 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.	A5
[349]	Abramson JS, Takvorian RW, Fisher DC, Feng Y, Jacobsen ED, Brown JR, et al. Oral clofarabine for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphomas: Results of a phase 1 study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 54(9):1915-20, 2013.	A1
[350]	Fayad L, Offner F, Smith MR, Verhoef G, Johnson P, Kaufman JL, et al. 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.	A5
[351]	Gyan E, Damotte D, Courby S, Senecal D, Quittet P, Schmidt-Tanguy A, et al. 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.	A1
[352]	Vose JM, Bierman PJ, Loberiza FR, Enke C, Hankins J, Bociek RG, et al. 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.	A5
[353]	Coiffier B, Radford J, Bosly A, Martinelli G, Barca G, Davies A, et al. 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.	A5
[354]	Brander D, Rizzieri D, Gockerman J, Diehl L, Shea TC, Decastro C, et al. 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.	A5
[355]	Ribrag V, Caballero D, Ferme C, Zucca E, Arranz R, Briones J, et al. Multicenter phase II study of plitidepsin in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma. <i>Haematologica</i> . 98(3):357-63, 2013.	A1
[356]	Matasar MJ, Czuczman MS, Rodriguez MA, Fennessy M, Shea TC, Spitzer G, et al. 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.	A1
[357]	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.	A1
[358]	Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, Canioni D, Sebban C, Casasnovas R-O, et al. 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.	A1
[359]	Barnes JA, Jacobsen E, Feng Y, Freedman A, Hochberg EP, LaCasce AS, et al. Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma. <i>Haematologica</i> . 98(4):615-9, 2013.	A2

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[360]	Churpek JE, Pro B, Van Besien K, Kline J, Conner K, Wade III JL, et al. 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.	A1
[361]	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.	A4
[362]	Forero-Torres A, Bartlett N, Beaven A, Myint H, Nasta S, Northfelt DW, et al. 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.	A5
[363]	Evens AM, Rosen ST, Helenowski I, Kline J, Larsen A, Colvin J, et al. 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.	A1
[364]	Vose JM, Habermann TM, Czuczman MS, Zinzani PL, Reeder CB, Tuscano JM, et al. Single-agent lenalidomide is active in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma who received prior stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> . 162(5):639-47, 2013.	A5
[365]	Greenwald DR, Li H, Luger SM, Go RS, King D, Patel T, et al. 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.	A1
[366]	Morschhauser FA, Cartron G, Thieblemont C, Solal-Celigny P, Haioun C, Bouabdallah R, et al. Obinutuzumab (GA101) monotherapy in relapsed/refractory diffuse large b-cell lymphoma or mantle-cell lymphoma: results from the phase II GAUGUIN study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 31(23):2912-9, 2013.	A2
[367]	Ohmachi K, Niitsu N, Uchida T, Kim SJ, Ando K, Takahashi N, et al. Multicenter phase II study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 31(17):2103-9, 2013.	A1
[368]	Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 31(13):1662-8, 2013.	A5
[369]	Yang D-H, Kim WS, Kim SJ, Kim JS, Kwak J-Y, Chung JS, et al. 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.	A1
[370]	Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: Final analysis of the	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 30(36):4462-9, 2012.	
[371]	Kameoka Y, Takahashi N, Ishizawa K, Kato Y, Ito J, Sasaki O, et al. 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.	A1
[372]	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. <i>Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals</i> . 27(9):552-60, 2012.	A5
[373]	Bethge WA, Von Harsdorf S, Bornhauser M, Federmann B, Stelljes M, Trenschele R, et al. Dose-escalated radioimmunotherapy as part of reduced intensity conditioning for allogeneic transplantation in patients with advanced high-grade non-Hodgkin lymphoma. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 47(11):1397-402, 2012.	A5
[374]	Erba PA, Sollini M, Orciuolo E, Traino C, Petrini M, Paganelli G, et al. Radioimmunotherapy with radretumab in patients with relapsed hematologic malignancies. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> . 53(6):922-7, 2012.	A1
[375]	Corazzelli G, Frigeri F, Russo F, Frairia C, Arcamone M, Esposito G, et al. RD-CODOX-M/IVAC with rituximab and intrathecal liposomal cytarabine in adult Burkitt lymphoma and 'unclassifiable' highly aggressive B-cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 156(2):234-44, 2012.	A1
[376]	Cheson BD, Bartlett NL, Vose JM, Lopez-Hernandez A, Seiz AL, Keating AT, et al. A phase II study of the survivin suppressant YM155 in patients with refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Cancer</i> . 118(12):3128-34, 2012.	A5
[377]	Elstrom RL, Andemariam B, Martin P, Ruan J, Shore TB, Coleman M, et al. Bortezomib in combination with rituximab, dexamethasone, ifosfamide, cisplatin and etoposide chemoimmunotherapy in patients with relapsed and primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 53(8):1469-73, 2012.	A1
[378]	Miwa A, Sekiguchi N, Tanimura A, Homma C, Shikai T, Takezako Y, et al. 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. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 52(10):1898-903, 2011.	A1
[379]	Eide MB, Lauritzsen GF, Kvalheim G, Kolstad A, Fagerli UM, Maisenholder M, et al. 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. <i>British Journal of Haematology</i> . 152(5):600-10, 2011.	A1
[380]	Witzig TE, Reeder CB, Laplant BR, Gupta M, Johnston PB, Micallef IN, et al. A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma. <i>Leukemia</i> . 25(2):341-7, 2011.	A5
[381]	Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, Reeder CB, Buckstein R, Polikoff JA, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. <i>Annals of Oncology</i> . 22(7):1622-7, 2011.	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[382]	Zinzani PL, Pellegrini C, Gandolfi L, Stefoni V, Quirini F, Derenzini E, et al. Combination of lenalidomide and rituximab in elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase 2 trial. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 11(6):462-6, 2011.	A1
[383]	Witzig TE, Tang H, Micallef INM, Ansell SM, Link BK, Inwards DJ, et al. 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.	A5
[384]	Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, Pileri SA, Malik F, MacOn WR, et al. 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. <i>Cancer</i> . 117(22):5058-66, 2011.	A5
[385]	Han EJ, Lee S-E, Kim SH, Sohn HS, Jung SE, Park G, et al. Clinical outcomes of post-remission therapy using (90)yttrium ibritumomab tiuxetan (Zevalin) for high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 90(9):1075-82, 2011.	A1
[386]	Srivastava S, Jones D, Wood LL, Schwartz JE, Nelson RP, Abonour R, et al. 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.	A4
[387]	Buckstein R, Kuruvilla J, Chua N, Lee C, MacDonald DA, Al-Tourah AJ, et al. 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.	A5
[388]	Borchmann P, Herbrecht R, Wilhelm M, Morschhauser F, Hess G, Cernohous P, et al. Phase I/II study of pixantrone in combination with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 52(4):620-8, 2011.	A1
[389]	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 and Leukemia</i> . 10(2):125-8, 2010.	A1
[390]	Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. <i>Blood</i> . 116(12):2040-5, 2010.	A1
[391]	Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Gill DS, Linch DC, Trneny M, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(27):4184-90, 2010.	A1
[392]	Advani A, Coiffier B, Czuczman MS, Dreyling M, Foran J, Gine E, et al. 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.	A5
[393]	Smith SM, Van Besien K, Karrison T, Dancy J, McLaughlin P, Younes A, et al. Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes:	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	The University of Chicago phase II consortium. Journal of Clinical Oncology. 28(31):4740-6, 2010.	
[394]	Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, et al. 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. Pediatric Blood and Cancer. 52(2):177-81, 2009.	A1
[395]	Morschhauser F, Leonard JP, Fayad L, Coiffier B, Petillon M-O, Coleman M, et al. Humanized anti-CD20 antibody, veltuzumab, in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma: Phase I/II results. Journal of Clinical Oncology. 27(20):3346-53, 2009.	A1
[396]	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. Asia-Pacific Journal of Oncology and Hematology. 2(2), 2010.	A5
[397]	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. Oncology Letters. 1(4):733-8, 2010.	A1
[398]	Luminari S, Montanini A, Caballero D, Bologna S, Notter M, Dyer MJS, et al. 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. Annals of Oncology. 21(7):1492-9, 2010.	A1
[399]	Tobinai K, Ogura M, Maruyama D, Uchida T, Uike N, Choi I, et al. Phase I study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus (RAD001) in Japanese patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma. International Journal of Hematology. 92(4):563-70, 2010.	A1
[400]	Aribi M, Mesli N, Remla N, Sari B-E, Taleb A, Touhami H, et al. 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.	A1
[401]	Linch DC, Yung L, Smith P, MacLennan K, Jack A, Hancock B, et al. 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.	A1
[402]	Martinelli G, Gigli F, Calabrese L, Ferrucci PF, Zucca E, Crosta C, et al. 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.	A1
[403]	Shea TC, Beaven AW, Moore D, Serody J, Gabriel D, Chao N, et al. 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.	A1
[404]	Stopeck AT, Unger JM, Rimsza LM, Bellamy WT, Iannone M, Persky D, et al. A phase II trial of single agent bevacizumab in patients with relapsed, aggressive	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	non-Hodgkin lymphoma: Southwest oncology group study S0108. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 50(5):728-35, 2009.	
[405]	Barr PM, Lazarus HM, Cooper BW, Schluchter MD, Panneerselvam A, Jacobberger JW, et al. Phase II study of bryostatatin 1 and vincristine for aggressive non-Hodgkin lymphoma relapsing after an autologous stem cell transplant. <i>American Journal of Hematology</i> . 84(8):484-7, 2009.	A1
[406]	Nickelsen M, Ziepert M, Zeynalova S, Glass B, Metzner B, Leithaeuser M, et al. 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.	A1
[407]	Blum KA, Hamadani M, Phillips GS, Lozanski G, Johnson AJ, Lucas DM, et al. 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.	A5
[408]	Sym SJ, Lee DH, Kang HJ, Nam SH, Kim HY, Kim SJ, et al. 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.	A1
[409]	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.	A1
[410]	Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, LaPlant BR, Kabat BF, Fernando D, et al. 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.	A1
[411]	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 patients with relapsed and refractory lymphoma. <i>Ecancermedalscience</i> . 3(1):144, 2009.	A1
[412]	Rodriguez MA, Pytlik R, Kozak T, Chhanabhai M, Gascoyne R, Lu B, et al. 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.	A1
[413]	Pulini S, Rupoli S, Goteri G, Pimpinelli N, Alterini R, Bettacchi A, et al. 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.	A1
[414]	Vitolo U, Chiappella A, Angelucci E, Rossi G, Liberati AM, Cabras MG, et al. 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.	A1
[415]	Van Imhoff GW, McMillan A, Matasar MJ, Radford J, Ardeschna KM, Kuliczowski K, et al. Ofatumumab versus rituximab salvage	A1



Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	chemoimmunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: The ORCHARRD study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(5):544-51, 2017.	
[416]	Ferrerri AJM, Sassone M, Zaja F, Re A, Spina M, Rocco AD, et al. Lenalidomide maintenance in 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):e137-46, 2017.	A1
[417]	Murthy V, Thomas K, Foo K, Cunningham D, Johnson B, Norman A, et al. 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.	A1
[418]	Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, et al. Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 26(30):4952-7, 2008.	A1
[419]	Tarella C, Zanni M, Magni M, Benedetti F, Patti C, Barbui T, et al. 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.	A5
[420]	Lim S-T, Fayad L, Tulpule A, Modiano M, Cabanillas F, Laffranchi B, et al. 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.	A1
[421]	Kuruville J, Savona M, Baz R, Mau-Sorensen PM, Gabrail N, Garzon R, et al. Selective inhibition of nuclear export with selinexor in patients with non-Hodgkin lymphoma. <i>Blood</i> . 129(24):3175-83, 2017.	A5
[422]	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.	A1
[423]	Zinzani PL, Ribrag V, Moskowitz CH, Michot JM, Kuruville J, Balakumaran A, et al. Safety and tolerability of pembrolizumab in patients with relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. <i>Blood</i> . 130(3):267-70, 2017.	A1
[424]	Czuczman MS, Trneny M, Davies A, Rule S, Linton KM, Wagner-Johnston N, et al. 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. <i>Clinical Cancer Research</i> . 23(15):4127-37, 2017.	A5
[425]	Ribrag V, Kim WS, Bouabdallah R, Lim ST, Coiffier B, Illes A, et al. Safety and efficacy of abexinostat, a pan-histone deacetylase inhibitor, in non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia: Results of a phase II study. <i>Haematologica</i> . 102(5):903-9, 2017.	A5
[426]	Doorduijn JK, van Imhoff GW, van der Holt B, et al. 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.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[427]	Puvvada SD, Guillen-Rodriguez JM, Rivera XI, Heard K, Inclan L, Schmelz M, et al. A Phase II Exploratory Study of PXD-101 (Belinostat) Followed by Zevalin in Patients with Relapsed Aggressive High-Risk Lymphoma. <i>Oncology (Switzerland)</i> . 93(6):401-5, 2017.	A2
[428]	Oki Y, Kelly KR, Flinn I, Patel MR, Gharavi R, Ma A, et al. CUDC-907 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, including patients with MYC-alterations: Results from an expanded phase I trial. <i>Haematologica</i> . 102(11):1923-30, 2017.	A2
[429]	Ding W, LaPlant BR, Call TG, Wu X, Zhang H, Secreto CR, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. <i>Blood</i> . 129(26):3419-27, 2017.	A1
[430]	Kochenderfer JN, Somerville RP, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(16):1803-13, 2017.	A2
[431]	Staiger AM, Ziepert M, Horn H, Scott DW, Barth TFE, Bernd HW, et al. 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 non-Hodgkin's lymphoma study group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(22):2515-26, 2017.	A1
[432]	Li L, Xiao S, Zhang L, Li X, Fu X, Wang X, et al. 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. <i>Oncotarget</i> . 9(22):16213-9, 2018.	A1
[433]	Zaja F, Salvi F, Rossi M, Sabbatini E, Evangelista A, Ciccone G, et al. 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. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(12):2904-10, 2018.	A5
[434]	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):527-33, 2018.	A1
[435]	Stathis A, Flinn IW, Madan S, Maddocks K, Freedman A, Weitman S, et al. Safety, tolerability, and preliminary activity of IMG529, 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> . 36(5):869-76, 2018.	A5
[436]	Goyal S, Oak E, Luo J, Cashen AF, Carson K, Fehniger T, et al. 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.	A1
[437]	Visani G, Ferrara F, Alesiani F, Ronconi S, Catarini M, D'adamo F, et al. 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.	A1
[438]	Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, Blancas I, Navarrete M, Morey M, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: A phase II study. <i>European Journal of Haematology</i> . 80(2):127-32, 2008.	
[439]	Kang HJ, Kim WS, Suh C, Park YH, Kim BS, Yuh YJ, et al. 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.	A1
[440]	Bartlett NL, Younes A, Carabasi MH, Forero A, Rosenblatt JD, Leonard JP, et al. 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.	A1
[441]	Maza S, Gellrich S, Assaf C, Beyer M, Spilker L, Orawa H, et al. 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.	A1
[442]	Gimsing P, Hansen M, Knudsen LM, Knoblauch P, Christensen IJ, Ooi CE, et al. 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.	A1
[443]	Bishop MR, Dean RM, Steinberg SM, Odom J, Pavletic SZ, Chow C, et al. 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.	A1
[444]	Crump M, Coiffier B, Jacobsen ED, Sun L, Ricker JL, Xie H, et al. Phase II trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid) in relapsed diffuse large-B-cell lymphoma. <i>Annals of Oncology</i> . 19(5):964-9, 2008.	A5
[445]	Zwick C, Birkmann J, Peter N, Bodenstern H, Fuchs R, Hanel M, et al. 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.	A1
[446]	El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, Jais J-P, Rahmouni A, Copie-Bergman C, et al. 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.	A5
[447]	Shimoni A, Zwas ST, Oksman Y, Hardan I, Shem-Tov N, Yerushalmi R, et al. 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.	A1
[448]	Kurtz DM, Tschetter LK, Allred JB, Geyer SM, Kurtin PJ, Putnam WD, et al. 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.	A1
[449]	Morschhauser F, Illidge T, Huglo D, Martinelli G, Paganelli G, Zinzani PL, et al. Efficacy and safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan in patients with relapsed or	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	refractory diffuse large B-cell lymphoma not appropriate for autologous stem-cell transplantation. <i>Blood</i> . 110(1):54-8, 2007.	
[450]	Kim JG, Sohn SK, Chae YS, Yang DH, Lee J-J, Kim H-J, et al. 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.	A1
[451]	Corradini P, Doderio A, Farina L, Fanin R, Patriarca F, Miceli R, et al. 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.	A1
[452]	Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM, De Vos S, Laughlin M, Flynn PJ, et al. Phase II study of enzastaurin, a protein kinase 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.	A1
[453]	Rubenstein JL, Fridlyand J, Abrey L, Shen A, Karch J, Wang E, et al. 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.	A1
[454]	Bolanos-Meade J, Garrett-Mayer E, Luznik L, Anders V, Webb J, Fuchs EJ, et al. 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.	A1
[455]	Moskowitz CH, Hamlin PA, Gabilove J, Bertino JR, Portlock CS, Straus DJ, et al. 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.	A1
[456]	Leonard JP, Link BK, Emmanouilides C, Gregory SA, Weisdorf D, Andrey J, et al. 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.	A1
[457]	Cunningham S, Muneer S, Ranganathan A, Shivakumar L, Lonial S, Mughal T, et al. Phase II trial for lenalidomide alone in relapsed/refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Clinical Lymphoma and Myeloma</i> . 7(5):339, 2007.	A5
[458]	Sieniawski M, Staak O, Glossmann J-P, Reineke T, Scheuss H, Diehl V, et al. Rituximab added to an intensified salvage chemotherapy program followed by autologous stem cell transplantation improved the outcome in relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 86(2):107-15, 2007.	A1
[459]	Strauss SJ, Morschhauser F, Rech J, Repp R, Solal-Celigny P, Zinzani PL, et al. 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.	A1
[460]	O'Connor OA, Heaney ML, Schwartz L, Richardson S, Willim R, MacGregor-Cortelli B, et al. Clinical experience with intravenous and oral formulations of the novel histone deacetylase inhibitor suberoylanilide hydroxamic acid in patients	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	with advanced hematologic malignancies. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 24(1):166-73, 2006.	
[461]	Elbl L, Vasova I, Tomaskova I, Jedlicka F, Navratil M, Pospisil Z, et al. Cardiac function and cardiopulmonary performance in patients after treatment for non-Hodgkin's lymphoma. <i>Neoplasma</i> . 53(2):174-81, 2006.	A5
[462]	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.	A5
[463]	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.	A1
[464]	Mey UJM, Orlopp KS, Flieger D, Strehl JW, Ho AD, Hensel M, et al. 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.	A1
[465]	Glass B, Kloess M, Bentz M, Schlimok G, Berdel WE, Feller A, et al. 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.	A1
[466]	Smith SM, Johnson JL, Niedzwiecki D, Eder JP, Canellos G, Cheson BD, et al. 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.	A1
[467]	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.	A1
[468]	Burton C, Linch D, Hoskin P, Milligan D, Dyer MJS, Hancock B, et al. 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.	A1
[469]	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.	A1
[470]	Di Renzo N, Brugiattelli M, Montanini A, Vigliotti ML, Cervetti G, Liberati AM, et al. 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.	A1
[471]	Pro B, Fayad L, McLaughlin P, Romaguera J, Hagemester FB, Rodriguez MA, et al. 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.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[472]	Keating GM. Pixantrone: A Review in Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>Drugs</i> . 76(16):1579-86, 2016.	A5
[473]	Jo JC, Baek JH, Joo Y-D, Bae S-H, Lee J-L, Lee J-H, et al. 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.	A1
[474]	Lee MY, Kim HS, Lee JY, Lim SH, Kang ES, Ko YH, et al. 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.	A5
[475]	Cai Q, Chen Y, Zou D, Zhang L, Badillo M, Zhou S, et al. 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.	A5
[476]	Elstrom RL, Ruan J, Christos PJ, Martin P, Lebovic D, Osborne J, et al. Phase 1 study of radiosensitization using bortezomib in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma receiving radioimmunotherapy with <sup>131</sup> I-tositumomab. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(2):342-6, 2015.	A5
[477]	Wagner-Johnston ND, Goy A, Rodriguez MA, Ehmann WC, Hamlin PA, Radford J, et al. 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.	A1
[478]	Martin A, Redondo AM, Dlouhy I, Salar A, Gonzalez-Barca E, Canales M, et al. 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.	A1
[479]	Fayad L, Ansell SM, Advani R, Coiffier B, Stuart R, Bartlett NL, et al. 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.	A1
[480]	Witzens-Harig M, Benner A, McClanahan F, Klemmer J, Brandt J, Brants E, et al. 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.	A1
[481]	Puvvada SD, Li H, Rimsza LM, Bernstein SH, Fisher RI, LeBlanc M, et al. 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.	A2
[482]	Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, Puvvada SD, Persky D, Friedberg JW, et al. 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.	A1
[483]	Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Jones RB, Wei W, Myers A, et al. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma. Cancer. 122(17):2680-8, 2016.	
[484]	Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, Scott EC, Halwani A, Gutierrez M, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: Preliminary results of a phase Ib study. Journal of Clinical Oncology. 34(23):2698-704, 2016.	A5
[485]	Goebeler M-E, Knop S, Viardot A, Kufer P, Topp MS, Einsele H, et al. 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. Journal of Clinical Oncology. 34(10):1104-11, 2016.	A1
[486]	Assouline SE, Nielsen TH, Yu S, Alcaide M, Chong L, MacDonald D, et al. Phase 2 study of panobinostat with or without rituximab in relapsed diffuse large B-cell lymphoma. Blood. 128(2):185-94, 2016.	A5
[487]	Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Jones RB, Wei W, Myers A, et al. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma. Cancer. 122(17):2680-8, 2016.	A1
[488]	Hohloch K, Sahlmann CO, Lakhani VJ, Wulf G, Glass B, Hasenkamp J, et al. 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. Annals of Hematology. 90(11):1307–15, 2011.	A1
[489]	Sarid N, Joffe E, Gibstein L, Avivi I, Polliack A, Perry C, et al. Reduced-dose ICE chemotherapy +/- rituximab is a safe and effective salvage therapy for fit elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. Leukemia and Lymphoma. 57(7):1633-9, 2016.	A1
[490]	Hohloch K, Zeynalova S, Chapuy B, Pfreundschuh M, Loeffler M, Ziepert M, et al. Modified BEAM with triple autologous stem cell transplantation for patients with relapsed aggressive non-Hodgkin lymphoma. Annals of Hematology. 95(7):1121-8, 2016.	A1
[491]	Li X, Fang X, Li S, Zhang W, Yang N, Cui Y, et al. A pharmacokinetic and safety study of a fixed oral dose of enzastaurin HCl in native Chinese patients with refractory solid tumors and lymphoma. Oncotarget. 7(14):18585-93, 2016.	A1
[492]	Flinn IW, Bartlett NL, Blum KA, Ardesna KM, Lacasce AS, Flowers CR, et al. A phase II trial to evaluate the efficacy of fostamatinib in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). European Journal of Cancer. 54:11-7, 2016.	A5
[493]	Coiffier B, Thieblemont C, de Guibert S, Dupuis J, Ribrag V, Bouabdallah R, et al. A phase II, single-arm, multicentre study of coltuximab ravtansine (SAR3419) and rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. British Journal of Haematology. 173(5):722-30, 2016.	A1
[494]	Younes A, Berdeja JG, Patel MR, Flinn I, Gerecitano JF, Neelapu SS, et al. 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. The Lancet Oncology. 17(5):622-31, 2016.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[495]	Viardot A, Goebeler M-E, Hess G, Neumann S, Pfreundschuh M, Adrian N, et al. 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.	A5
[496]	Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, Fisch MJ, Hagemester FB, Fanale M, et al. 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.	A1
[497]	Koenigsmann M, Casper J, Kahl C, Basara N, Sayer HG, Behre G, et al. 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.	A1
[498]	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.	A5
[499]	Walter HS, Rule SA, Dyer MJS, Karlin L, Jones C, Cazin B, et al. 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.	A5
[500]	Fenske TS, Shah NM, Kim KM, Saha S, Zhang C, Baim AE, et al. 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.	A5
[501]	Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, Flynn J, Jones JA, Porcu P, et al. 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.	A1
[502]	Straus DJ, Hamlin PA, Matasar MJ, Lia Palomba M, Drullinsky PR, Zelenetz AD, et al. Phase I/II trial of vorinostat with rituximab, cyclophosphamide, etoposide and prednisone as palliative treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not eligible for autologous stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> . 168(5):663-70, 2015.	A1
[503]	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.	A1
[504]	Arnason JE, Luptakova K, Rosenblatt J, Tzachanis D, Avigan D, Zwicker JI, et al. 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.	A2
[505]	Wilson WH, Young RM, Schmitz R, Yang Y, Pittaluga S, Wright G, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma. <i>Nature Medicine</i> . 21(8):922-6, 2015.	A5
[506]	Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, Ahmed S, Jones RB, Hosing C, et al. 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.	A1



Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[507]	Kirschey S, Flohr T, Wolf HH, Frickhofen N, Gramatzki M, Link H, et al. Rituximab combined with Dexamethasone 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.	A1
[508]	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.	A1
[509]	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):14-5, 2015.	A1
[510]	Palanca-Wessels MCA, Czuczman M, Salles G, Assouline S, Sehn LH, Flinn I, et al. 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.	A2
[511]	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.	A1
[512]	Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, Advani RH, Winter JN, Bello CM, et al. 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.	A5
[513]	Kuruville J, MacDonald DA, Kouroukis CT, Cheung M, Olney HJ, Turner AR, et al. 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.	A1
[514]	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.	A5
[515]	Barr PM, Miller TP, Friedberg JW, Peterson DR, Baran AM, Herr M, et al. 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.	A4
[516]	Ivanov V, Coso D, Chetaille B, Esterni B, Olive D, Aurran-Schleinitz T, et al. Efficacy and safety of lenalinomide combined with rituximab in patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 55(11):2508-13, 2014.	A5
[517]	Fruchart C, Tilly H, Morschhauser F, Ghesquieres H, Bouteloup M, Ferme C, et al. 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.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[518]	Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, et al. 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.	A5
[519]	De Vos S, Forero-Torres A, Ansell SM, Kahl B, Cheson BD, Bartlett NL, et al. 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(1):44, 2014.	A1
[520]	Friedberg JW, Mahadevan D, Cebula E, Persky D, Lossos I, Agarwal AB, et al. 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.	A5
[521]	Witzig TE, Tomblyn MB, Misleh JG, Kio EA, Sharkey RM, Wegener WA, et al. 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.	A5
[522]	Feldman T, Mato AR, Chow KF, Protomastro EA, Yannotti KML, Bhattacharyya P, et al. 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.	A1
[523]	Briones J, Novelli S, Garcia-Marco JA, Tomas JF, Bernal T, Grande C, et al. 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.	A4
[524]	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.	A1
[525]	Wang Y, Zhang W-Y, Han Q-W, Liu Y, Dai H-R, Guo Y-L, et al. 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.	A2
[526]	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.	A5
[527]	Anonymus. Romidepsin is effective and well-tolerated in patients $\geq 60$ 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):17-8, 2014.	A1
[528]	Anonymus. 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.	A1
[529]	Krishnan AY, Palmer J, Nademanee AP, Chen R, Popplewell LL, Tsai N-C, et al. Phase II Study of Yttrium-90 Ibritumomab Tiuxetan Plus High-Dose BCNU,	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	Etoposide, Cytarabine, and Melphalan for Non-Hodgkin Lymphoma: The Role of Histology. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(6):922-9, 2017.	
[530]	Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Pagel JM, Kahl BS, Wierda WG, et al. 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.	A5
[531]	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.	A5
[532]	Advani RH, Lebovic D, Chen A, Brunvand M, Goy A, Chang JE, et al. 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.	A5
[533]	Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, Siddiqi T, Chavez JC, Hosing CM, et al. 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.	A2
[534]	Batlevi CL, Crump M, Andreadis C, Rizzieri D, Assouline SE, Fox S, et al. A phase 2 study of mocetinostat, a histone deacetylase inhibitor, in relapsed or refractory lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 178(3):434-41, 2017.	A1
[535]	Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: Optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. <i>British Journal of Haematology</i> . 130(5):691-9, 2005.	A1
[536]	Todeschini G, Secchi S, Morra E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMLBCL): Long-term results from a retrospective multicentre Italian experience in 138 patients treated with CHOP or MACOP-B/VACOP-B. <i>British Journal of Cancer</i> . 90(2):372-6, 2004.	A1
[537]	Cairoli R, Grillo G, Tedeschi A, et al. Efficacy of an intensification treatment integrating chemotherapy, autologous stem cell transplantation and radiotherapy for poor risk primary mediastinal large B cell lymphoma with sclerosis. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 29(6):473-7, 2002.	A1
[538]	Kodaira T, Fuwa N, Kamata M, et al. Single institute experience of chemotherapy and adjuvant radiotherapy for localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Retrospective analysis of the clinical efficacy of radiation therapy. <i>American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials</i> . 25(6):612-8, 2002.	A1
[539]	Dhanapal V, Gunasekara M, Lianwea C, et al. Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab; a retrospective, multicentre study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 58(9):2051-6, 2017.	A1
[540]	Atilla PA, Atilla E, Bozdogan SC, et al. Treatment with methotrexate, rituximab, and cytosine arabinoside followed by autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma: A single-center experience. <i>Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy</i> . 11(1):13-7, 2018.	A1
[541]	Qualls D, Sullivan A, Li S, et al. High-dose Thiotepa, Busulfan, Cyclophosphamide, and Autologous Stem Cell Transplantation as Upfront	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	Consolidation for Systemic Non-Hodgkin Lymphoma With Synchronous Central Nervous System Involvement. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 17(12):884-8, 2017.	
[542]	Davidov M, Perry C, Herishanu Y, et al. Toxicity and efficacy of autologous hematopoietic cell transplantation in elderly patients with aggressive lymphoma: a historical prospective study. <i>Annals of Hematology</i> . 97(3):459-66, 2018.	A1
[543]	Saleh K, Danu A, Koscielny S, et al. A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(11):2580-7, 2018.	A1
[544]	Broccoli A, Pellegrini C, Di Rocco A, et al. Italian real-life experience with brentuximab vedotin: Results of a large observational study of 40 cases of relapsed/refractory systemic anaplastic large cell lymphoma. <i>Haematologica</i> . 102(11):1931-5, 2017.	A1
[545]	Ganesan P, Ganesan TS, Atreya H, et al. DA-EPOCH-R in Aggressive CD 20 Positive B Cell Lymphomas: Real-World Experience. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> . 34(3):454-9, 2018.	A1
[546]	Modvig L, Vase M, d'Amore F. Clinical and treatment-related features determining the risk of late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 179(1):75-82, 2017.	A1
[547]	Dogu MH, Cagircan S, Ocakci S, et al. Autologous stem cell transplantation and stem cell mobilization kinetics in elderly patients with B cell non-Hodgkin lymphoma. <i>Transfusion and Apheresis Science</i> . 56(6):814-8, 2017.	A1
[548]	Martinez A, Martinez-Ramirez M, Martinez-Caballero D, et al. Radioimmunotherapy for non-Hodgkin's lymphoma; positioning, safety, and efficacy of 90Y-Ibritumomab. 10 years of experience and follow-up. <i>Revista Espanola de Medicina Nuclear e Imagen Molecular</i> . 36(1):13-9, 2017.	A6
[549]	Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, et al. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(11):1887-94, 2017.	A1
[550]	Rizzieri D. Zevalin (®) (ibritumomab tiuxetan): After more than a decade of treatment experience, what have we learned?. <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> . 105:5-17, 2016.	A5
[551]	Myers RM, Hill BT, Shaw BE, et al. Long-term outcomes among 2-year survivors of autologous hematopoietic cell transplantation for Hodgkin and diffuse large b-cell lymphoma. <i>Cancer</i> . 124(4):816-25, 2018.	A1
[552]	Kharfan-Dabaja MA, El-Jurdi N, Ayala E, et al. Is myeloablative dose intensity necessary in allogeneic hematopoietic cell transplantation for lymphomas?. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 52(11):1487-94, 2017.	A5
[553]	Jelinek T, Mihalyova J, Kascak M, et al. PD-1/PD-L1 inhibitors in haematological malignancies: update 2017. <i>Immunology</i> . 152(3):357-71, 2017.	A5
[554]	Matsumoto T, Hara T, Shibata Y, et al. A salvage chemotherapy of R-P-IMVP16/CBDCA consisting of rituximab, methylprednisolone, ifosfamide, methotrexate, etoposide, and carboplatin for patients with diffuse large B cell	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	lymphoma who had previously received R-CHOP therapy as first-line chemotherapy. <i>Hematological Oncology</i> . 35(3):288-95, 2017.	
[555]	Winter AM, Landsburg DJ, Mato AR, et al. A multi-institutional outcomes analysis of patients with relapsed or refractory DLBCL treated with ibrutinib. <i>Blood</i> . 130(14):1676-9, 2017.	A2
[556]	Thanarajasingam G, Maurer MJ, Farooq U, et al. Event-free survival at 24 months captures central nervous system relapse of systemic diffuse large B-cell lymphoma in the immunochemotherapy era. <i>British Journal of Haematology</i> . 183(1):149-52, 2018.	A1
[557]	Arboe B, Halgren Olsen M, Duun-Henriksen AK, et al. Prolonged hospitalization, primary refractory disease, performance status and age are prognostic factors for survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(5):1153-62, 2018.	A1
[558]	Van Dijk R, Janssens A, Dierickx D, et al. Blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma. <i>Annals of Hematology</i> . 96(10):1759-62, 2017.	A5
[559]	Tessoulin B, Thomare P, Delande E, et al. Carboplatin instead of cisplatin in combination with dexamethasone, high-dose cytarabine with or without rituximab (DHAC+/-R) is an effective treatment with low toxicity in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. <i>Annals of Hematology</i> . 96(6):943-50, 2017.	A1
[560]	Kwak Y-K, Choi B-O, Kim SH, et al. 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 (United States)</i> . 96(25):e7268, 2017.	A1
[561]	Blum KA. B-cell receptor pathway modulators in NHL. <i>Hematology-American Society of Hematology Education Program</i> . 2015:82-91, 2015.	A5
[562]	Nijland M, Jansen A, Doorduyn JK, et al. Treatment of initial parenchymal central nervous system involvement in systemic aggressive B-cell lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 58(9):2074-9, 2017.	A1
[563]	Greenwell IB, Flowers CR, Blum KA, et al. Clinical use of PI3K inhibitors in B-cell lymphoid malignancies: today and tomorrow. <i>Expert Review of Anticancer Therapy</i> . 17(3):271-9, 2017.	A5
[564]	Izumi K, Kanda J, Nishikori M, Arai Y, Ishikawa T, Yoshioka S, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation for DLBCL: a multi-center study from the Kyoto Stem Cell Transplantation Group. <i>Annals of Hematology</i> . 98(12):2815-23, 2019.	A1
[565]	Sekiguchi Y, Takizawa MW, Lizuka H, Sakajiri S, Sugimoto K, Inano T, et al. Retrospective analysis of 20 patients with dlbc1 who received mcvac followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation. <i>Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy</i> . 46(8):1265-73, 2019.	A6
[566]	Siddiqi T, Frankel P, Beumer JH, Kiesel BF, Christner S, Ruel C, et al. Phase 1 study of the Aurora kinase A inhibitor alisertib (MLN8237) combined with the histone deacetylase inhibitor vorinostat in lymphoid malignancies. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 61(2):309-17, 2020.	A1

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[567]	Hughes ME, Landsburg DJ, Rubin DJ, Schuster SJ, Svoboda J, Gerson JN, et al. Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma With Venetoclax: A Single-Center Evaluation of Off-Label Use. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(12):791-8, 2019.	A1
[568]	Abu-Sbeih H, Tang T, Ali FS, Luo W, Neelapu SS, Westin JR, et al. Gastrointestinal Adverse Events Observed After Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. <i>American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials</i> . 42(10):789-96, 2019.	A1
[569]	Damlaj M, Alzayed M, Alahmari B, Alhejazi A, Alaskar A, Alzahrani M. Therapeutic Potential of Checkpoint Inhibitors in Refractory Plasmablastic Lymphoma. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(10):e559-63, 2019.	A5
[570]	Singer S, Sharma N, Dean R, Zhao Q, Abounader D, Elder P, et al. BEAM or BUCYVP16-conditioning regimen for autologous stem-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 54(10):1553-61, 2019.	A1
[571]	Joshi M, Taper J, Forsyth C, Rowlings P, Campbell P, Crispin P, et al. Outpatient rituximab, ifosfamide, etoposide (R-IE) in patients older than 60 years with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for stem cell transplantation. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 61(1):91-7, 2020.	A1
[572]	Ying Z, He T, Wang X, Zheng W, Lin N, Tu M, et al. Parallel Comparison of 4-1BB or CD28 Co-stimulated CD19-Targeted CAR-T Cells for B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma. <i>Molecular Therapy - Oncolytics</i> . 15:60-8, 2019.	A4
[573]	Wang S-B, Chen J-Y, Zhao W-L, Kirova YM, Cao W-G. Efficacy of salvage radiotherapy for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Translational Cancer Research</i> . 8(4):1019-26, 2019.	A1
[574]	Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, Craciun O-G, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. <i>Frontiers in Oncology</i> . 9:892, 2019.	A1
[575]	Maurer S, Herhaus P, Lippenmeyer R, Hanscheid H, Kircher M, Schirbel A, et al. Side effects of CXC-chemokine receptor 4-directed endoradiotherapy with pentixather before hematopoietic stem cell transplantation. <i>Journal of Nuclear Medicine</i> . 60(10):1399-1405, 2019.	A1
[576]	Manconi L, Coviello E, Canale F, Giannoni L, Minetto P, Guolo F, et al. Dexamethasone, oxaliplatin and cytarabine (R-DHAOx) as salvage and stem cells mobilizing therapy in relapsed/refractory diffuse large B cell lymphomas. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 61(1):84-90, 2020.	A1
[577]	Shingleton JR, Dave SS. Polatuzumab Vedotin: Honing in on Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 38(2):166-8, 2020.	A5
[578]	Cayci Z, Ozturk K, Ustun C, Omer AK, Dincer E, Sachs Z, et al. Sarcoid-like Histiocytic Proliferations in Patients With Lymphoma Can Be FDG-avid Concerning for Refractory or Recurrent Disease. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(11):e597-601, 2019.	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[579]	Kim A, Stevenson P, Cassaday RD, Soma L, Fromm JR, Gopal AK, et al. Impact of Double- or Triple-Hit Pathology on Rates and Durability of Radiation Therapy Response Among Patients With Relapsed or Refractory Large B-Cell Lymphoma. <i>Practical Radiation Oncology</i> . 10(1):44-52, 2020.	A1
[580]	Rajasooriyar C, Tey J, Wong LC, Poon M, Nandini R, Tham I, et al. A multi-institutional analysis of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with consolidative radiotherapy and the impact of cell-of-origin on outcomes. <i>Radiology and Oncology</i> . 53(4):473-9, 2019.	A1
[581]	Gourd E. New treatment option for relapsed or refractory DLBCL. <i>The Lancet Oncology</i> . 20(12):e670, 2019.	A5
[582]	Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, Brice P, Barr PM, Kuruvilla J, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(33):3081-9, 2019.	A1
[583]	Herrera AF, Goy A, Mehta A, Ramchandren R, Pagel JM, Svoboda J, et al. Safety and activity of ibrutinib in combination with durvalumab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma or diffuse large B-cell lymphoma. <i>American Journal of Hematology</i> . 95(1):18-27, 2020.	A2
[584]	Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 38(2):155-65, 2020.	A1
[585]	Modi D, Kim S, Surapaneni M, Ayash L, Alavi A, Ratanatharathorn V, et al. R-BEAM versus Reduced Intensity Conditioning Regimen in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation for Relapsed Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. <i>Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation</i> . 2019. Nov 1 [Epub ahead of print]	A5
[586]	Gonzalez-Barca E, Boumendil A, Blaise D, Trneny M, Masszi T, Finel H, et al. Outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma who relapse after autologous stem cell transplantation and receive active therapy. A retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 55(2):393-9, 2020.	A5
[587]	Kim SJ, Yoon DH, Kim JS, Kang HJ, Lee HW, Eom H-S, et al. Efficacy of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory High-CD30-Expressing Non-Hodgkin Lymphomas: Results of a Multicenter, Open-Labeled Phase II Trial. <i>Cancer Research and Treatment</i> . 2019. Aug 13 [Epub ahead of print]	A1
[588]	Armand P, Rodig S, Melnichenko V, Thieblemont C, Bouabdallah K, Tumyan G, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(34):3291-9, 2019.	A1
[589]	Aviles A, Nambo M-J, Neri N, Cleto S, Silva L. A new therapeutic approach in very refractory diffuse large B-cell lymphoma. <i>Clinical and Translational Oncology</i> . 2019. Jul 29 [Epub ahead of print]	A5

Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[590]	Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, Hong JY, Lee HS, Oh SY, et al. Ruxolitinib shows activity against Hodgkin lymphoma but not primary mediastinal large B-cell lymphoma. <i>BMC Cancer</i> . 19(1):1080, 2019.	A1
[591]	Gaut D, Romero T, Oveisi D, Howell G, Schiller G. Disease characteristics of diffuse large B-cell lymphoma predicting relapse and survival after autologous stem cell transplantation: A single institution experience. <i>Hematological Oncology</i> . 38(1):38-50, 2020.	A5
[592]	Eyre TA, Hildyard C, Hamblin A, Ali AS, Houlton A, Hopkins L, et al. A phase II study to assess the safety and efficacy of the dual mTORC1/2 inhibitor vistusertib in relapsed, refractory DLBCL. <i>Hematological Oncology</i> . 37(4):352-9, 2019.	A2
[593]	Eyre TA, Linton KM, Rohman P, Kothari J, Cwynarski K, Ardesna K, et al. Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. <i>British Journal of Haematology</i> . 173(6):896-904, 2016.	A7
[594]	Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: An analysis of patients included in the CORAL study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 52(2):216-21, 2017.	A7
[595]	Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 51(1):51-7, 2016.	A7
[596]	Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al. 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. <i>The Lancet Oncology</i> . 13(7):696-706, 2012.	A7
[597]	Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. <i>Blood</i> . 130(16):1800-8, 2017.	A7
[598]	Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, Derigs HG, Kravchenko S, Singer JW, et al. Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: Post-hoc analyses from a phase III trial. <i>British Journal of Haematology</i> . 174(5):692-9, 2016.	A7
[599]	Rigacci L, Puccini B, Cortelazzo S, Gaidano G, Piccin A, D'Arco A, et al. Bendamustine with or without rituximab for the treatment of heavily pretreated non-Hodgkin's lymphoma patients: a multicenter retrospective study on behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL) <i>Annals of Hematology</i> . 91(7):1013-1022, 2012.	A5
[600]	Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al. Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials. <i>Annals of Oncology</i> . 29(8):1822-7, 2018.	A1
[601]	Huttmann A, Rekowski J, Muller SP, Hertenstein B, Franzius C, Mesters R, et al. D, Jockel K-H, Klapper W, Duhrsen U. Six versus eight doses of rituximab in patients with aggressive B cell lymphoma receiving six cycles of CHOP: results	A1



Nr.	Studie	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	from the "Positron Emission Tomography-Guided Therapy of Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas" (PETAL) trial. <i>Annals of Hematology</i> . 98(4):897-907, 2019.	
[602]	Chahoud J, Sui D, Erwin WD, Gulbis AM, Korbling M, Zhang M, et al. Updated results of rituximab pre- and post-beam with or without 90Yttrium ibritumomab tiuxetan during autologous transplant for diffuse large b-cell lymphoma. <i>Clinical Cancer Research</i> . 24(10):2304-11, 2018.	A4
[603]	Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, Sehn LH, Diefenbach C, Kolibaba K, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). <i>The Lancet Haematology</i> . 6(5):e254-65, 2019.	A1
[604]	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 and Oncology</i> . 13(8 Supplement 9):14-5, 2015.	A5

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[001]	NCT04161118	Phase II Trial of TisaGenlecleucel (Kymriah®) in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Agressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118</a>	A5
[002]	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659</a>	A5
[003]	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117</a>	A5
[004]	NCT04094311	Phase IIIb Study of Out of Specification Tisagenlecleucel	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311</a>	A5
[005]	NCT03876769	Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769</a>	A5
[006]	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028</a>	A5
[007]	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854</a>	A5
[008]	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786</a>	A5
[009]	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[010]	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053</a>	A1
[011]	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724</a>	A5
[012]	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442</a>	A5
[013]	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892</a>	A1
[014]	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461</a>	A1
[015]	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia i <sup>1</sup> / <sub>4</sub> ALL i <sup>1</sup> / <sub>4</sub> %	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021</a>	A5
[016]	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739</a>	A5
[017]	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726</a>	A5
[018]	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858</a>	A5
[019]	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819</a>	A5
[020]	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972</a>	A5
[021]	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939</a>	A5
[022]	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709</a>	A5
[023]	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583</a>	A5
[024]	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[025]	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543</a>	A5
[026]	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180</a>	A5
[027]	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753</a>	A5
[028]	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371</a>	A5
[029]	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223</a>	A5
[030]	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550</a>	A5
[031]	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246</a>	A5
[032]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209</a>	A5
[033]	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258</a>	A5
[034]	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734</a>	A5
[035]	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248</a>	A5
[036]	NCT02435849	Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL and High Risk B-cell ALL at First Relapse. Determine Feasibility and Safety of CTL019 Therapy in Pediatric Patients With High Risk B-cell ALL That Relapsed < 6 Months Post All-HSCT.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[037]	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096</a>	A5
[038]	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360</a>	A5
[039]	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406</a>	A5
[040]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847</a>	A5
[041]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834</a>	A1
[042]	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889</a>	A5
[043]	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486</a>	A1
[044]	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937</a>	A5
[045]	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495</a>	A5
[046]	NCT04173988	Study of alloCART-19 Cell Therapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173988</a>	A5
[047]	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043</a>	A5
[048]	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366</a>	A5
[049]	NCT02465983	Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983</a>	A5
[050]	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[051]	NCT04071366	A Study of Itacitinib for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071366</a>	A5
[052]	NCT02277522	CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522</a>	A5
[053]	NCT02968472	A Phase I Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472</a>	A5
[054]	NCT03767725	Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725</a>	A5
[055]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999</a>	A2
[056]	NCT02445222	CD19 CART Long Term Follow Up (LTFU) Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222</a>	A5
[057]	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813</a>	A5
[058]	NCT02813837	Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837</a>	A5
[059]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333</a>	A5
[060]	NCT03050190	A Phase I/II Multiple Center Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190</a>	A5
[061]	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029</a>	A5

## Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[001]	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029366">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01029366</a>	A5
[002]	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01747486">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01747486</a>	A1
[003]	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626495">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01626495</a>	A5
[004]	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01551043">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01551043</a>	A5
[005]	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864889">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01864889</a>	A5
[006]	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096</a>	A5
[007]	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167360">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02167360</a>	A5
[008]	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02135406</a>	A5
[009]	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081937">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02081937</a>	A5
[010]	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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030834">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030834</a>	A1
[011]	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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030847">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02030847</a>	A5
[012]	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)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02640209</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[013]	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02624258</a>	A5
[014]	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529813">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02529813</a>	A5
[015]	EUCTR2013-003205-25-AT	A clinical study to determine the efficacy and safety of CTL019, an investigational gene therapy, in children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003205-25-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003205-25-AT</a>	A5
[016]	EUCTR2014-003060-20-AT	A clinical study to determine the efficacy and safety of CTL019 therapy, an investigational genetherapy, in adult patients with a recurrent form of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003060-20-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003060-20-AT</a>	A5
[017]	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476734">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476734</a>	A5
[018]	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248</a>	A5
[019]	NCT02445222	CD19 CART Long Term Follow Up (LTFU) Study	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445222</a>	A5
[020]	NCT02435849	Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL and High Risk B-cell ALL at First Relapse. Determine Feasibility and Safety of CTL019 Therapy in Pediatric Patients With High Risk B-cell ALL That Relapsed < 6 Months Post All-HSCT	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849</a>	A5
[021]	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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001991-31-AT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001991-31-AT</a>	A5
[022]	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935543">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935543</a>	A5
[023]	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924753">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02924753</a>	A5



Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[024]	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906371">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906371</a>	A5
[025]	ChiCTR-ORN-16008948	Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ORN-16008948">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ORN-16008948</a>	A5
[026]	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810223">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810223</a>	A5
[027]	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02794246">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02794246</a>	A5
[028]	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799550">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799550</a>	A5
[029]	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391739</a>	A5
[030]	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391726">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03391726</a>	A5
[031]	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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17013507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-OPN-17013507</a>	A5
[032]	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03497819</a>	A5
[033]	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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002848-32-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002848-32-DE</a>	A5
[034]	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	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA</a>	A5
[035]	NCT03321123	MB-CART19.1 in Patients With R/R ALL	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03321123</a>	A5
[036]	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144583">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03144583</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[037]	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123939">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123939</a>	A5
[038]	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118180">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03118180</a>	A5
[039]	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101709">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03101709</a>	A5
[040]	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03027739">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03027739</a>	A5
[041]	EUCTR2017-005019-15-FR	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005019-15-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005019-15-FR</a>	A5
[042]	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685786">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03685786</a>	A5
[043]	ChiCTR1800018210	CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018210">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018210</a>	A5
[044]	ChiCTR1800018211	One-arm, single-center, open phase II clinical study of CART-19 cells in the treatment of relapsed/refractory B cell leukemia/lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018211">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1800018211</a>	A5
[045]	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626</a>	A5
[046]	EUCTR2017-002116-14-FR	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002116-14-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002116-14-FR</a>	A5
[047]	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630159">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630159</a>	A5
[048]	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03614858">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03614858</a>	A5
[049]	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601442">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03601442</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[050]	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03628053</a>	A1
[051]	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03568461</a>	A1
[052]	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544021">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03544021</a>	A5
[053]	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455972">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03455972</a>	A5
[054]	NCT04180059	Phase I Study of CTL Anti-DP Infusion Post-hematopoietic Stem Cell Transplantation	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04180059">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04180059</a>	A5
[055]	NCT04161118	Phase II Trial of TisaGenlecleucel (Kymriah®) in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161118">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04161118</a>	A5
[056]	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156659">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04156659</a>	A5
[057]	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134117">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04134117</a>	A5
[058]	NCT04094311	Phase IIIb Study of Out of Specification Tisagenlecleucel	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094311">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04094311</a>	A5
[059]	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896854">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03896854</a>	A5
[060]	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03876028">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03876028</a>	A5
[061]	NCT03853616	MB-CART19.1 r/r CD19+ B-cell Malignancies (BCM)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853616">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03853616</a>	A5
[062]	EUCTR2017-005019-15-DE	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005019-15-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005019-15-DE</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[63]	EUCTR2017-002116-14-ES	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002116-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002116-14-ES</a>	A5
[64]	EUCTR2017-002116-14-BE	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002116-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002116-14-ES</a>	A5
[65]	EUCTR2016-002972-29-ES	Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002972-29-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002972-29-ES</a>	A5

## Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
[001]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2014-003060-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2014-003060-20</a>	A5
[002]	2014-001673-14	Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2014-001673-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2014-001673-14</a>	A5
[003]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-003205-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2013-003205-25</a>	A5
[004]	2016-001991-31	Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2016-001991-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2016-001991-31</a>	A5
[005]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-003736-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2015-003736-13</a>	A5
[006]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-002849-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-002849-30</a>	A5
[007]	2017-004385-94	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-004385-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-004385-94</a>	A5
[008]	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-005019-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-005019-15</a>	A5
[009]	2017-002116-14	A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-002116-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eu_dract_number:2017-002116-14</a>	A5

[010]	2016-002966-29	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2016-002966-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=euadract_number:2016-002966-29</a>	A7
-------	----------------	--	---	----

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

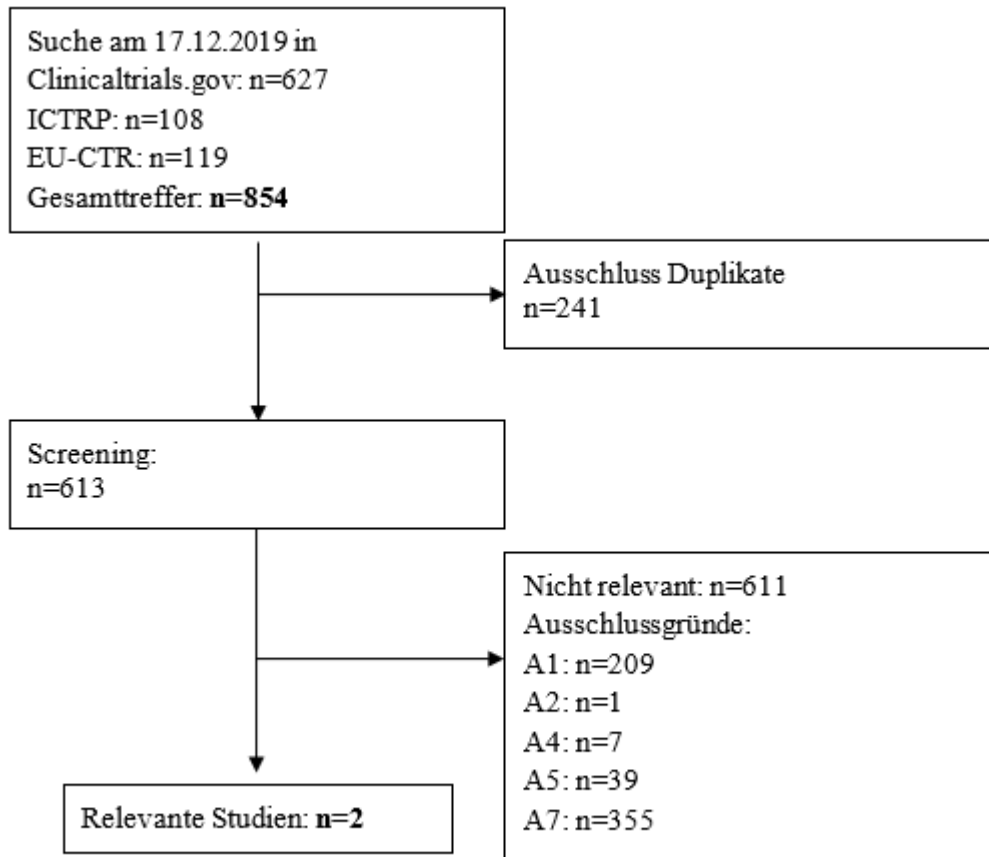
**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Abbildung 15: Flussdiagramm aus der Suche in Studienregister – Suche nach weiteren Untersuchungen

## Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[1]	NCT03589469	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589469">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589469</a>	A7
[2]	NCT03383406	A Phase II Trial of Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine, and Methotrexate (IVAM) Chemotherapy for Refractory or Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03383406</a>	A7
[3]	NCT02393157	Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157</a>	A7
[4]	NCT02760485	A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760485</a>	A7
[5]	NCT00006695	Monoclonal Antibody Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006695">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006695</a>	A1
[6]	NCT01653067	STORM: Temozolomide, Rituximab and DHAP for Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653067</a>	A7
[7]	NCT00052923	Stem Cell Transplantation With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Progressive B-Cell Diffuse Large Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052923</a>	A7
[8]	NCT02153580	Cellular Immunotherapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia or B-Cell Prolymphocytic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580</a>	A5
[9]	NCT01842672	Mitoxantrone and Clofarabine for Treatment of Recurrent NHL or Acute Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672</a>	A1
[10]	NCT01748721	MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721</a>	A5
[11]	NCT00022555	Bryostatin 1 Plus Vincristine in Treating Patients With Recurrent or Refractory HIV-Related Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022555</a>	A1
[12]	NCT03309878	Mogamulizumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309878</a>	A7



	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[13]	NCT02229981	Early Phase Evaluation of ABC294640 in Patients With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma or Kaposi Sarcoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229981</a>	A7
[14]	NCT00082784	Bortezomib and Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent B-Cell Neoplasms	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784</a>	A5
[15]	NCT02747732	Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747732</a>	A7
[16]	NCT00073957	Y 90 Ibritumomab Tiuxetan & Rituximab Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073957">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073957</a>	A1
[17]	NCT02721407	Anti-CD22 CAR-T Therapy for CD19-refractory or Resistant Lymphoma Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407</a>	A7
[18]	NCT00016094	S0108 Bevacizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016094">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00016094</a>	A7
[19]	NCT02086591	A Phase II Study of Doxycycline in Relapsed NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086591</a>	A1
[20]	NCT01434472	High-Dose Y-90-Ibritumomab Tiuxetan Added to Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplant Regimen for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434472</a>	A7
[21]	NCT00058461	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461</a>	A1
[22]	NCT00538187	Obatoclox and Bortezomib in Treating Patients With Aggressive Relapsed or Recurrent Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538187</a>	A7
[23]	NCT01231919	MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919</a>	A1
[24]	NCT00435916	Study of SGN-40 in Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00435916</a>	A1
[25]	NCT00101205	Oxaliplatin, Ifosfamide and Etoposide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101205</a>	A1
[26]	NCT00994500	Vorinostat and Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors, Including	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Central Nervous System Tumors and Lymphoma		
[27]	NCT00217412	Vorinostat With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412</a>	A1
[28]	NCT00131937	Sorafenib Tosylate in Treating Patients With Recurrent Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131937">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131937</a>	A1
[29]	NCT02281279	Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279</a>	A7
[30]	NCT00290472	CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472</a>	A1
[31]	NCT03147885	Selinexor Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced B Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885</a>	A7
[32]	NCT00042913	Epratuzumab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042913</a>	A7
[33]	NCT01131208	Biomarkers in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Combination Chemotherapy With or Without Rituximab	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01131208</a>	A5
[34]	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 Clinical Trial ECOG-E4494	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898157</a>	A5
[35]	NCT03484819	Copanlisib Hydrochloride and Nivolumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484819</a>	A7
[36]	NCT00089076	MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076</a>	A1
[37]	NCT01318317	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy After Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk, Intermediate-Grade, B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318317</a>	A7
[38]	NCT01769222	Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer		
[39]	NCT01815749	Genetically Modified T-cell Infusion Following Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749</a>	A7
[40]	NCT00918333	Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333</a>	A1
[41]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371</a>	A7
[42]	NCT01110135	Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135</a>	A1
[43]	NCT00438880	Agatolimod Sodium, Rituximab, and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Treating Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00438880</a>	A1
[44]	NCT00002649	Interleukin-2 or Observation Following Radiation Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002649</a>	A1
[45]	NCT01719250	Buparlisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719250</a>	A7
[46]	NCT01423539	A Study of Navitoclax in Addition to Bendamustine and Rituximab in Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (NAVIGATE)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01423539</a>	A7
[47]	NCT02303392	Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303392</a>	A7
[48]	NCT01722305	Pomalidomide and Dexamethasone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma or Newly Diagnosed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01722305</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		or Relapsed or Refractory Intraocular Lymphoma		
[49]	NCT02483000	Anti-CD20 Radioimmunotherapy Before Chemotherapy and Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk B-Cell Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483000</a>	A7
[50]	NCT00288067	Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067</a>	A1
[51]	NCT01045928	Lenalidomide And Rituximab as Maintenance Therapy in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01045928</a>	A1
[52]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981745</a>	A7
[53]	NCT01943682	Safety Study of CPX-351 in Children With Relapsed Leukemia or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943682">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943682</a>	A1
[54]	NCT02652910	Memory-enriched CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910</a>	A7
[55]	NCT00006669	Rituximab Followed by Combination Chemotherapy in Treating Patients With Refractory or Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006669</a>	A7
[56]	NCT00867529	Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529</a>	A1
[57]	NCT01369784	Prognostic Value of Clinical and Biological Factors in Patients With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369784</a>	A5
[58]	NCT01959477	Dose Monitoring of Busulfan and Combination Chemotherapy in Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477</a>	A7
[59]	NCT00987493	Rituximab, Bendamustine Hydrochloride, and Lenalidomide in Treating Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00987493</a>	A1
[60]	NCT03246906	Comparison of Triple GVHD Prophylaxis Regimens for Nonmyeloablative or Reduced Intensity Conditioning Unrelated Mobilized Blood Cell Transplantation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03246906</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[61]	NCT02037256	Bortezomib and Filgrastim in Promoting Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256</a>	A7
[62]	NCT01158274	RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274</a>	A7
[63]	NCT00566228	Two Different Methods of Collecting Stem Cells For an Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Diffuse Large Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00566228</a>	A1
[64]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776</a>	A1
[65]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011</a>	A1
[66]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798</a>	A7
[67]	NCT00561756	Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561756</a>	A7
[68]	NCT00209014	Phase II Trial of Thalidomide in Refractory/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Hodgkin's Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00209014</a>	A1
[69]	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255</a>	A1
[70]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[71]	NCT01805037	Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037</a>	A1
[72]	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778</a>	A7
[73]	NCT01159067	Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067</a>	A1
[74]	NCT01273766	Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766</a>	A1
[75]	NCT01199562	Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562</a>	A7
[76]	NCT01588015	Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015</a>	A1
[77]	NCT00795769	Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769</a>	A1
[78]	NCT00408681	Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681</a>	A1
[79]	NCT00667615	Trial of Vorinostat in Combination With Cyclophosphamide, Etoposide, Prednisone and Rituximab for Elderly Patients With Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00667615</a>	A1
[80]	NCT01044745	Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745</a>	A1
[81]	NCT00891072	Gossypol, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Solid Tumors That Are Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891072</a>	A1
[82]	NCT00489203	Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203</a>	A7
[83]	NCT00040846	Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies		
[84]	NCT00458731	Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731</a>	A7
[85]	NCT01233921	Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921</a>	A1
[86]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270</a>	A1
[87]	NCT00017381	Monoclonal Antibody Therapy and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017381</a>	A7
[88]	NCT00799461	Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461</a>	A7
[89]	NCT01129193	AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193</a>	A1
[90]	NCT03305445	Nivolumab/Ipilimumab-Primed Immunotransplant for DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305445">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03305445</a>	A7
[91]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170</a>	A7
[92]	NCT00856388	Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388</a>	A1
[93]	NCT00499811	Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma and Liver Dysfunction	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499811</a>	A7
[94]	NCT00769288	FAU in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769288">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769288</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[95]	NCT00010192	Rituximab Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Hematologic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010192</a>	A7
[96]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001</a>	A1
[97]	NCT00348985	PXD101 and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00348985</a>	A7
[98]	NCT00293345	3-AP and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293345</a>	A7
[99]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080</a>	A7
[100]	NCT02219737	Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02219737</a>	A5
[101]	NCT00354185	PXD101 and 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00354185</a>	A7
[102]	NCT00089271	17-DMAG in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089271">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089271</a>	A7
[103]	NCT00096005	Tanespimycin and Bortezomib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096005</a>	A7
[104]	NCT00077155	Cilengitide (EMD 121974) in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077155</a>	A7
[105]	NCT00003970	Genetic Testing Plus Irinotecan in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003970">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003970</a>	A7
[106]	NCT02685670	Competitive Transfer of $\hat{I}\pm$ CD19-TCRz-CD28 and $\hat{I}\pm$ CD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670</a>	A7
[107]	NCT00049504	Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504</a>	A1



	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[108]	NCT03185494	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185494</a>	A7
[109]	NCT03097770	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD20	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097770</a>	A7
[110]	NCT00608361	Dasatinib in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphomas That Are Metastatic or Cannot Be Removed By Surgery	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361</a>	A7
[111]	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.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805557">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805557</a>	A7
[112]	NCT03688152	A Safety and Tolerability Study of INCB053914 in Combination With INCB050465 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03688152">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03688152</a>	A7
[113]	NCT01769911	Genetically Modified Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911</a>	A1
[114]	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889</a>	A1
[115]	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366</a>	A1
[116]	NCT00006383	Liposomal Vincristine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006383">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006383</a>	A1
[117]	NCT00450385	Genes in Predicting Outcome of Patients With DLBCL Treated With Rituximab and Combination Chemotherapy (R-CHOP)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450385</a>	A1
[118]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601</a>	A7
[119]	NCT03128359	High Dose Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft Versus Host Disease in Patients With Hematological Malignancies Undergoing	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128359">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128359</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Myeloablative or Reduced Intensity Donor Stem Cell Transplant		
[120]	NCT01839916	Donor T Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916</a>	A1
[121]	NCT01760655	Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655</a>	A7
[122]	NCT01427881	Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881</a>	A1
[123]	NCT03136497	A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136497</a>	A5
[124]	NCT01735604	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients With Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604</a>	A1
[125]	NCT01093586	Donor Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586</a>	A1
[126]	NCT01529827	Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827</a>	A1
[127]	NCT00416923	Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923</a>	A1
[128]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898872">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898872</a>	A7
[129]	NCT00004241	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Patients With Advanced Epithelial Cancer, Malignant Lymphoma, or Sarcoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004241">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004241</a>	A7
[130]	NCT00006251	Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil,	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer		
[131]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352</a>	A1
[132]	NCT00534118	Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118</a>	A7
[133]	NCT00060112	Oblimersen and Gemcitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumor or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060112</a>	A7
[134]	NCT02443077	Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443077</a>	A7
[135]	NCT00014235	Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235</a>	A7
[136]	NCT01231412	Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412</a>	A1
[137]	NCT00890747	Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747</a>	A1
[138]	NCT00101244	SB-715992 in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors or Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101244">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101244</a>	A7
[139]	NCT00058019	Ixabepilone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058019</a>	A1
[140]	NCT00019708	Geldanamycin Analogue in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019708</a>	A7
[141]	NCT00098891	MS-275 and Isotretinoin in Treating Patients With Metastatic or Advanced Solid Tumors or Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098891</a>	A7
[142]	NCT00054483	Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[143]	NCT00025415	Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415</a>	A7
[144]	NCT00006708	S0019 Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006708</a>	A7
[145]	NCT02077166	Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077166</a>	A5
[146]	NCT00005811	Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811</a>	A7
[147]	NCT01812005	Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01812005</a>	A1
[148]	NCT00012051	Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplant With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012051</a>	A1
[149]	NCT02168907	CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907</a>	A5
[150]	NCT02109224	Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224</a>	A1
[151]	NCT00002941	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Hodgkin's or Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002941</a>	A1
[152]	NCT00064246	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan and Rituximab in Treating Patients With Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064246">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064246</a>	A7
[153]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392</a>	A1
[154]	NCT02652715	Salvia Hispanica Seed in Reducing Risk of Disease Recurrence in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652715</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[155]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071</a>	A1
[156]	NCT03401853	Rituximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03401853</a>	A7
[157]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718</a>	A1
[158]	NCT01258998	Study of Akt Inhibitor MK2206 in Patients With Relapsed Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998</a>	A1
[159]	NCT01408043	Etoposide, Filgrastim, and Plerixafor in Improving Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043</a>	A1
[160]	NCT00003210	Interleukin-12 in Treating Patients With Previously Treated Non-Hodgkin's Lymphoma or Hodgkin's Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003210">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003210</a>	A7
[161]	NCT01116154	Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154</a>	A7
[162]	NCT01273090	Imetelstat Sodium in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273090</a>	A7
[163]	NCT00058305	Bryostatın 1 Plus Vincristine in Treating Patients With Progressive or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma After Bone Marrow or Stem Cell Transplantation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058305">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058305</a>	A7
[164]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795</a>	A1
[165]	NCT00101270	Oxaliplatin and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[166]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196</a>	A7
[167]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558750</a>	A7
[168]	NCT00006473	Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473</a>	A7
[169]	NCT01261247	Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247</a>	A1
[170]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918</a>	A1
[171]	NCT01678443	Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443</a>	A1
[172]	NCT01658319	Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319</a>	A7
[173]	NCT01652014	Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014</a>	A7
[174]	NCT00028665	Cyclophosphamide W/or W/Out Rituximab and Peripheral Stem Cell Transplantation in Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028665</a>	A7
[175]	NCT01523223	Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematolymphoid Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223</a>	A1
[176]	NCT00112723	Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723</a>	A1
[177]	NCT01075321	Everolimus and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma		
[178]	NCT02446457	Rituximab and Pembrolizumab With or Without Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed Follicular Lymphoma and Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446457</a>	A7
[179]	NCT02240719	Everolimus and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719</a>	A7
[180]	NCT01326702	Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702</a>	A1
[181]	NCT00003166	Bryostatatin and Vincristine in B-Cell Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166</a>	A7
[182]	NCT00933985	Obatoclox Mesylate, Vincristine Sulfate, Doxorubicin Hydrochloride, and Dexrazoxane Hydrochloride in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933985</a>	A1
[183]	NCT00072514	Gemcitabine Hydrochloride, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab in Treating Patients With Previously Treated Lymphoid Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072514</a>	A1
[184]	NCT01053494	Massage Therapy Given by Caregiver in Treating Quality of Life of Young Patients Undergoing Treatment for Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053494">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053494</a>	A7
[185]	NCT00103272	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272</a>	A5
[186]	NCT00004057	Paclitaxel Plus L-778,123 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004057">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004057</a>	A7
[187]	NCT00004858	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004858</a>	A5
[188]	NCT01475058	CD19 CAR T Cells for B Cell Malignancies After Allogeneic Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[189]	NCT03422523	Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422523">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03422523</a>	A1
[190]	NCT00060372	Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372</a>	A1
[191]	NCT00243087	Investigation of Safety, Tolerability and Maximum Tolerated Dose (MTD) of BI 2536 in Patients With Recurrent Advanced Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243087</a>	A1
[192]	NCT00002663	Biological Therapy in Treating Patients at High-Risk or With Lymphoma, Lymphoproliferative Disease, or Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002663</a>	A7
[193]	NCT00521430	Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430</a>	A1
[194]	NCT00006368	Yttrium Y 90 SMT 487 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006368</a>	A7
[195]	NCT00003294	Chemotherapy Given With Amifostine and Filgrastim in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294</a>	A7
[196]	NCT00019513	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Metastatic Solid Tumors or Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019513</a>	A5
[197]	NCT00062114	Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan and Rituximab in Treating Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062114</a>	A7
[198]	NCT00002471	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Acute B-Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002471">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002471</a>	A7
[199]	NCT00007956	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007956">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007956</a>	A7
[200]	NCT03645395	PK,PD, Safety and Tolerability of Multiple Dose Regimens of MT-3724 With Lenalidomide for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (MT-3724_NHL_003)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645395">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645395</a>	A7
[201]	NCT00077194	FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077194</a>	A7



	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[202]	NCT00059904	Rituximab and Interleukin-2 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Intermediate- or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059904</a>	A7
[203]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03488251</a>	A7
[204]	NCT02955628	RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955628</a>	A1
[205]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431209">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431209</a>	A7
[206]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570542</a>	A1
[207]	NCT02323230	A Study of DPX-Survivac Vaccine Therapy in Patients With Recurrent Survivin-expressing DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323230">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323230</a>	A7
[208]	NCT03576443	Trial of Idelalisib in Patients With Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576443</a>	A7
[209]	NCT00799513	Trial on Lenalidomide Given as Maintenance Therapy for Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799513</a>	A1
[210]	NCT00703664	Bortezomib and Vorinostat in Treating Patients With Recurrent Mantle Cell Lymphoma or Recurrent and/or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703664">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703664</a>	A1
[211]	NCT01479842	Rituxan/Bendamustine/PCI-32765 in Relapsed DLBCL, MCL, or Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01479842</a>	A5
[212]	NCT01278615	Selumetinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278615">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278615</a>	A1
[213]	NCT03367143	Lenalidomide Plus ICE in the Treatment of Refractory and Relapsed DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03367143</a>	A7
[214]	NCT03287817	CD19/22 CAR T Cells (AUTO3) for the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287817">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287817</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[215]	NCT03795571	Lenalidomide, Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin and Dexamethasone in Relapse and Refractory DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03795571</a>	A7
[216]	NCT02597387	Clinical Trial of Mitoxantrone HCL Liposome Injection in Patients With Relapsed DLBCL and PT/NKCLs	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02597387</a>	A7
[217]	NCT04021992	GVD±R Regimen for ASCT-eligible Patients With Refractory/Relapsed DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021992</a>	A7
[218]	NCT01278602	R-ESHAP Followed by Autologous Transplantation for Refractory or Relapsed Diffused Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278602">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01278602</a>	A7
[219]	NCT02051257	Memory Enriched T Cells Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02051257</a>	A5
[220]	NCT00436280	Chemotherapy for Patients With Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436280">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436280</a>	A7
[221]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854</a>	A5
[222]	NCT03349450	DPX-Survivac and Checkpoint Inhibitor in DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349450</a>	A7
[223]	NCT00491491	Zevalin-beam for Aggressive Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00491491</a>	A7
[224]	NCT02728882	Study Evaluating the Efficacy and Safety With CAR-T for Recurrent or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728882">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728882</a>	A7
[225]	NCT03321643	Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321643</a>	A7
[226]	NCT03372837	Phase III Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Recurrent/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372837</a>	A7
[227]	NCT02628405	R-ICE and Lenalidomide in Treating Patients With First-Relapse/Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02628405</a>	A1
[228]	NCT03259503	Olaparib and High-Dose Chemotherapy in Treating Participants With Relapsed	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259503">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259503</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		or Refractory Lymphomas Undergoing Stem Cell Transplant		
[229]	NCT01165112	Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Etoposide, and Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165112</a>	A1
[230]	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150329">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03150329</a>	A5
[231]	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03440567</a>	A5
[232]	NCT01959698	Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959698">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959698</a>	A7
[233]	NCT03418038	Ascorbic Acid and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418038">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03418038</a>	A7
[234]	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029</a>	A7
[235]	NCT02572453	Onalespib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Anaplastic Large Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572453">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02572453</a>	A7
[236]	NCT02874404	TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874404</a>	A7
[237]	NCT03019640	Umbilical Cord Blood NK Cells, Rituximab, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019640</a>	A7
[238]	NCT03038672	Nivolumab With or Without Varlilumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03038672</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[239]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01193842</a>	A1
[240]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277729</a>	A5
[241]	NCT02568553	Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568553</a>	A5
[242]	NCT01897012	Alisertib and Romidepsin in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell or T-Cell Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01897012</a>	A5
[243]	NCT03103971	huJCAR014 CAR-T Cells in Treating Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971</a>	A5
[244]	NCT00392496	Sunitinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse or Mediastinal Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392496</a>	A1
[245]	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02950220</a>	A7
[246]	NCT01955499	Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955499</a>	A5
[247]	NCT02405078	Tumor-Specific Clonotype, Metabolic Profile, and PET/CT in Predicting Chemotherapy Response in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02405078</a>	A5
[248]	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03583424</a>	A5
[249]	NCT03579927	CAR.CD19-CD28-zeta-2A-iCasp9-IL15-Transduced Cord Blood NK Cells, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Participants With B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579927</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[250]	NCT03479268	Pevedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03479268</a>	A5
[251]	NCT03015896	Nivolumab and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015896</a>	A7
[252]	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992522</a>	A5
[253]	NCT03892044	Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03892044</a>	A7
[254]	NCT01865617	Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617</a>	A7
[255]	NCT02706405	JCAR014 and Durvalumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706405</a>	A5
[256]	NCT03035331	Dendritic Cell Therapy, Cryosurgery, and Pembrolizumab in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03035331</a>	A7
[257]	NCT03272633	Irradiated Donor Cells Following Stem Cell Transplant in Controlling Cancer in Patients With Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272633">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272633</a>	A7
[258]	NCT00097929	An Investigational Drug Study With Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma (0683-013)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097929">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00097929</a>	A1
[259]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575</a>	A1
[260]	NCT01527045	Donor Atorvastatin Treatment in Preventing Severe Acute GVHD After Nonmyeloablative Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527045</a>	A1
[261]	NCT00880815	Fludarabine, Bendamustine, and Rituximab in Treating Participants With Lymphoid Cancers Undergoing Stem Cell Transplant	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880815</a>	A5

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[262]	NCT00303953	PXD101 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303953">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303953</a>	A1
[263]	NCT01397591	Ofatumumab and Bortezomib in Subjects With Relapsed CD20+Diffuse Large B Cell, Follicular, or Mantle Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397591">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397591</a>	A4
[264]	NCT00066508	Bortezomib in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Is Refractory To Chemotherapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066508</a>	A7
[265]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00829205</a>	A7
[266]	NCT00383565	FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383565">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383565</a>	A1
[267]	NCT03798314	Nivolumab and Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Diffuse Large B Cell Lymphoma or Primary Vitreoretinal Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798314</a>	A1
[268]	NCT00278382	Sorafenib in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278382">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278382</a>	A7
[269]	NCT02366663	BEAM vs. 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)/BEAM With ASCT for Relapsed DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02366663</a>	A1
[270]	NCT00851552	Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Rituximab in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Treatment	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851552</a>	A4
[271]	NCT00086944	Oblimersen, Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086944">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086944</a>	A7
[272]	NCT00978432	Epigenetic Modulation in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978432">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978432</a>	A1
[273]	NCT02488512	Peptide Receptor Radionuclide Therapy With 90Y-Dotatoc in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell and Mantle Cell Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488512">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02488512</a>	A7
[274]	NCT00242996	Rituximab, Cyclophosphamide, and G-CSF Followed By Combination	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242996">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00242996</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Chemotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Autologous Stem Cell Transplant Followed By Rituximab and GM-CSF for Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma		
[275]	NCT00109824	Decitabine With or Without Valproic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109824">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109824</a>	A5
[276]	NCT01686165	Belinostat and Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan in Patients W/Relapsed Aggressive B-Cell NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686165">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01686165</a>	A1
[277]	NCT00028613	Radiolabeled Monoclonal Antibody in Treating Patients With Previously Treated Large Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028613</a>	A5
[278]	NCT00086840	CCI-779 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086840">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00086840</a>	A7
[279]	NCT00054639	Oblimersen Sodium and Rituximab in Treating Patients With Recurrent B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054639</a>	A1
[280]	NCT04113226	Assessment of Survival and Autonomy With Rituximab Plus Chemotherapy or Rituximab Plus Lenalidomide for Elderly Patients With Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113226">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04113226</a>	A7
[281]	NCT03210662	Pembrolizumab and External Beam Radiation Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210662">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210662</a>	A7
[282]	NCT03589469	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889</a>	Duplikat
[283]	NCT02874404	TGR-1202 and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274</a>	Duplikat
[284]	NCT03255096	A Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics, and Clinical Activity of Combination of RO6870810 and Venetoclax, With or Without Rituximab, in Participants With Relapsed/Refractory DLBCL and/or High-Grade B-Cell Lymphoma and/or High Grade B-Cell Lymphoma With MYC and/or BCL2 and/or BCL6	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255096">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255096</a>	A7
[285]	NCT01238692	A Phase II Study of Oral Panobinostat (LBH589) and Rituximab to Treat	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238692</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)		
[286]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564744</a>	A7
[287]	NCT03145064	Study of BTK Inhibitor BGB-3111 in Subjects With Relapsed/Refractory Non-GCB Type Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145064</a>	A7
[288]	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028</a>	A7
[289]	NCT01197560	Study of Lenalidomide to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197560">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197560</a>	Duplikat
[290]	NCT00066508	Bortezomib in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Is Refractory To Chemotherapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076</a>	Duplikat
[291]	NCT03576443	Trial of Idelalisib in Patients With Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798</a>	Duplikat
[292]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03135262</a>	A7
[293]	NCT02412267	Study of Ofatumomab in Combination With ICE-chemotherapy in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412267">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412267</a>	A7
[294]	NCT02077166	Ibrutinib in Combination With Lenalidomide and Rituximab in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721407</a>	Duplikat
[295]	NCT02340936	Clinical Trial to Determinate Dose, Security and Efficacy of Lenalidomide and Rituximab (LR)-ESHAP in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340936">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340936</a>	A1
[296]	NCT01165112	Bendamustine Hydrochloride, Rituximab, Etoposide, and Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255</a>	Duplikat



	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Hodgkin Lymphoma		
[297]	NCT00392496	Sunitinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse or Mediastinal Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702</a>	Duplikat
[298]	NCT01120834	Study of 5-azacitidine in Combination With Vorinostat in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large b Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120834</a>	A1
[299]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077194</a>	Duplikat
[300]	NCT01499303	Study to Learn if 200mg Test Drug (Fostamatinib) Helps People With Large B-Cell Lymphoma,a Type of Blood Cancer	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499303</a>	A1
[301]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220842</a>	A7
[302]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624986</a>	A7
[303]	NCT02611323	A Study of Obinutuzumab, Rituximab, Polatuzumab Vedotin, and Venetoclax in Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma (FL) or Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02611323</a>	A7
[304]	NCT02405078	Tumor-Specific Clonotype, Metabolic Profile, and PET/CT in Predicting Chemotherapy Response in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672</a>	Duplikat
[305]	NCT01354392	AZD1152 in Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354392</a>	A1
[306]	NCT01369784	Prognostic Value of Clinical and Biological Factors in Patients With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059904</a>	Duplikat
[307]	NCT03610061	A Trial of Radiotherapy and Durvalumab in DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610061">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610061</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[308]	NCT03259529	Safety and Efficacy of Bendamustine, Gemcitabine, Rituximab, Nivolumab (BeGeRN) in Patients With r/r DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259529">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259529</a>	A7
[309]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823719</a>	A1
[310]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03571828</a>	A7
[311]	NCT02399085	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lenalidomide With MOR00208 in Patients With R-R DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02399085</a>	A7
[312]	NCT00703664	Bortezomib and Vorinostat in Treating Patients With Recurrent Mantle Cell Lymphoma or Recurrent and/or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858</a>	Duplikat
[313]	NCT02955628	RICE-ibrutinib in Relapsed DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112723</a>	Duplikat
[314]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135</a>	Duplikat
[315]	NCT03795571	Lenalidomide, Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin and Dexamethasone in Relapse and Refractory DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022555</a>	Duplikat
[316]	NCT03383406	A Phase II Trial of Ifosfamide, Etoposide, Cytarabine, and Methotrexate (IVAM) Chemotherapy for Refractory or Relapsed Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655</a>	Duplikat
[317]	NCT03349346	Idelalisib With Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide (RICE) in Children and Adolescents	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349346</a>	A1
[318]	NCT02692248	Ibrutinib in Patients With Refractory/Relapsed Non-GCB Diffuse Large B-cell Lymphoma Non-candidates to Autologous Stem Cell Transplantation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692248</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[319]	NCT02987400	Combination of Obinutuzumab and Venetoclax in Relapsed or Refractory DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987400">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987400</a>	A1
[320]	NCT00568815	Rituximab Combined With ESHAP in Patients With Relapse or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00568815</a>	A1
[321]	NCT03520920	BTK Inhibitor BGB-3111 in Chinese Patients With Large B-Cell Lymphoma (Non-GCB) and Indolent Lymphoma (FL and MZL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520920</a>	A7
[322]	NCT00851552	Bortezomib, Doxorubicin Hydrochloride Liposome, and Rituximab in Treating Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma That Has Relapsed or Not Responded to Treatment	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153580</a>	Duplikat
[323]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766</a>	Duplikat
[324]	NCT03151876	Chidamide Combined With Clad/Gem/Bu With AutoSCT in R/R Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03151876</a>	A7
[325]	NCT04022005	Chidamide + R-GemOx Regimen as Salvage Treatment for Transplant-ineligible Patients With Relapsed/Refractory DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04022005</a>	A1
[326]	NCT02780830	AZD2014 Plus Novel Anti-Cancer Agents in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780830</a>	A7
[327]	NCT02374424	Phase II Study With Ga101-DHAP as Induction Therapy in Relapsed/Refractory DLBCL Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374424</a>	A1
[328]	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.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417285">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417285</a>	A7
[329]	NCT01523834	Oral Panobinostat Adult Patients DLBCL Relapsed/Refractory Stem Cell Transfusion (ASCT) or Not Eligible for ASCT	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523834">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523834</a>	A1
[330]	NCT02592876	Treatment Study of Denintuzumab Mafodotin (SGN-CD19A) Plus RICE Versus RICE Alone for Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02592876</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[331]	NCT02226965	PNT2258 for Treatment of Patients With r/r DLBCL (Wolverine)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02226965</a>	A7
[332]	NCT01278602	R-ESHAP Followed by Autologous Transplantation for Refractory or Relapsed Diffused Large B-cell Lymphoma		Duplikat
[333]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624492">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624492</a>	A1
[334]	NCT02542111	A Study of Bortezomib Plus GDP in the Treatment of Refractory and Relapsed Non-GCB DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02542111</a>	A1
[335]	NCT02229981	Early Phase Evaluation of ABC294640 in Patients With Refractory/Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma or Kaposi Sarcoma		Duplikat
[336]	NCT03321643	Atezolizumab, Gemcitabine, Oxaliplatin, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma		Duplikat
[337]	NCT02976857	A Phase 1 Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in DLBCL Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976857</a>	A7
[338]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301301</a>	A1
[339]	NCT03484702	Trial to Determine the Efficacy and Safety of JCAR017 in Adult Subjects With Aggressive B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03484702</a>	A7
[340]	NCT03153462	Axicabtagene Ciloleucel Expanded Access Study	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153462">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153462</a>	A7
[341]	NCT00504751	Phase II Study of "VIPER" Chemotherapy in Rel/Ref DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504751</a>	A1
[342]	NCT00054665	PS-341 Alone and PS-341 Plus EPOCH Chemotherapy to Treat Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054665</a>	A1
[343]	NCT03352765	Rituximab, Bendamustine and Melphalan Chemo-immunotherapy Followed by Reinfusion of One's Own Stem Cell for Treatment of B-cell Lymphoma in Elderly Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352765</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[344]	NCT00655837	Trial to Define the Safety and Tolerability of SGN-40, Rituximab, and Gemcitabine in Patients With DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00655837</a>	A1
[345]	NCT02060656	Phase II Study Comparing LR-GEM to R-GEM-P in Second-line Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma (LEGEND)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02060656</a>	A1
[346]	NCT03954106	A Safety and Efficacy Study of Defibrotide in the Prevention of Chimeric Antigen Receptor-T-cell-associated Neurotoxicity	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954106</a>	A7
[347]	NCT02825836	BTK Inhibitor in B Cell Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825836">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825836</a>	A7
[348]	NCT01676558	A Phase II Study of 131I-rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676558">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676558</a>	A7
[349]	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159</a>	A7
[350]	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		Duplikat
[351]	NCT02471911	KPT-330 Plus RICE for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02471911</a>	A7
[352]	NCT03259503	Olaparib and High-Dose Chemotherapy in Treating Participants With Relapsed or Refractory Lymphomas Undergoing Stem Cell Transplant		Duplikat
[353]	NCT03886831	A Study of PRT543 in Participants With Advanced Solid Tumors and Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886831">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886831</a>	A7
[354]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01691898</a>	A1
[355]	NCT03255018	Pembrolizumab in Relapsed and Refractory Gray-Zone Lymphoma (GZL), Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL), and Other	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255018">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03255018</a>	A7

	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Extranodal Diffuse Large B-cell Lymphomas		
[356]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030900">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01030900</a>	A7
[357]	NCT02348216	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults With Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[358]	NCT03720457	Human CD19 Targeted T Cells Injection(CD19 CAR-T) Therapy for Relapsed and Refractory CD19-positive Lymphoma.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720457</a>	A7
[359]	NCT02219737	Ibrutinib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080</a>	Duplikat
[360]	NCT00209014	Phase II Trial of Thalidomide in Refractory/Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Hodgkin's Disease		Duplikat
[361]	NCT03736616	Acalabrutinib Plus RICE for Relapsed/Refractory DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03736616</a>	A7
[362]	NCT01148108	Study of Canfosamide in Refractory or Relapsed Mantle Cell, Diffuse Large B Cell Lymphoma and Multiple Myeloma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01148108">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01148108</a>	A7
[363]	NCT02572453	Onalespib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Anaplastic Large Cell Lymphoma, Mantle Cell Lymphoma, or Diffuse Large B-Cell Lymphoma		Duplikat
[364]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413489</a>	A1
[365]	NCT00169195	Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin (R-GEMOX) for Refractory/Relapsed B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00169195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00169195</a>	A1
[366]	NCT02051257	Memory Enriched T Cells Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[367]	NCT02112526	Acalabrutinib (ACP-196), a Btk Inhibitor, for Treatment of de Novo Activated B-cell (ABC) Subtype of Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112526</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[368]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02257567</a>	A7
[369]	NCT03356054	Phase I-II Study in CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients Refractory to First Line Chemotherapy or in First Relapse	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356054">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356054</a>	A7
[370]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719250">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01719250</a>	Duplikat
[371]	NCT03586024	Phase I/II Study of Pembrolizumab in Patients With Relapsed or Refractory Extranodal NK/T- Cell Lymphoma (ENKTL), Nasal Type and EBV-associated Diffuse Large B Cell Lymphomas (EBV-DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586024">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586024</a>	A1
[372]	NCT02706405	JCAR014 and Durvalumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[373]	NCT03103971	huJCAR014 CAR-T Cells in Treating Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia		Duplikat
[374]	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia		Duplikat
[375]	NCT02992522	Obinutuzumab, Venetoclax, and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[376]	NCT03418038	Ascorbic Acid and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma		Duplikat
[377]	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		Duplikat

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[378]	NCT01955499	Lenalidomide and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[379]	NCT03038672	Nivolumab With or Without Varlilumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-cell Lymphomas		Duplikat
[380]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562990">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562990</a>	A7
[381]	NCT03136497	A Study of ABT-199 Plus Ibrutinib and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082784</a>	Duplikat
[382]	NCT01742988	Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Fimepinostat (CUDC-907) in Patients With Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01742988</a>	A7
[383]	NCT02401048	A Multi-Center Study of Ibrutinib in Combination With MEDI4736 in Subjects With Relapsed or Refractory Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02401048</a>	A1
[384]	NCT01991184	A Study of GDC-0853 in Patients With Resistant B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991184">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01991184</a>	A7
[385]	NCT01897012	Alisertib and Romidepsin in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell or T-Cell Lymphomas		Duplikat
[386]	NCT02950220	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[387]	NCT01434472	High-Dose Y-90-Ibritumomab Tiuxetan Added to Reduced-Intensity Allogeneic Stem Cell Transplant Regimen for Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Lymphoma		Duplikat
[388]	NCT03019640	Umbilical Cord Blood NK Cells, Rituximab, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[389]	NCT03583424	Venetoclax, Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan Before Stem Cell Transplant in Treating Participants With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat



	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[390]	NCT03479268	Pevedistat and Ibrutinib in Treating Participants With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[391]	NCT03798314	Nivolumab and Pomalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Central Nervous System Diffuse Large B Cell Lymphoma or Primary Vitreoretinal Diffuse Large B Cell Lymphoma		Duplikat
[392]	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.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366</a>	Duplikat
[393]	NCT02443077	Ibrutinib Before and After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006708">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006708</a>	Duplikat
[394]	NCT03015896	Nivolumab and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[395]	NCT03990961	Pembrolizumab for Patients With PD-L1 Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990961">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990961</a>	A7
[396]	NCT02568553	Lenalidomide and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[397]	NCT03223610	Venetoclax, Ibrutinib, Prednisone, Obinutuzumab, and Revlimid (ViPOR) in Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03223610</a>	A7
[398]	NCT01865617	Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia		Duplikat
[399]	NCT01851551	Phase 1/2 Study of VSLI Plus Rituximab in Patients With Relapsed and/or Refractory NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851551">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01851551</a>	A7
[400]	NCT03579927	CAR.CD19-CD28-zeta-2A-iCasp9-IL15-Transduced Cord Blood NK Cells, High-Dose Chemotherapy, and Stem Cell Transplant in Treating Participants With B-cell Lymphoma		Duplikat

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[401]	NCT00902525	Zevalin Twice in Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902525">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00902525</a>	A7
[402]	NCT02362997	Pembrolizumab After ASCT for Hodgkin Lymphoma, DLBCL and T-NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362997</a>	A1
[403]	NCT01944943	Phase II Study of Vismodegib in Patients With Refractory or Relapsed B-cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944943">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944943</a>	A7
[404]	NCT04049825	A Phase 1 Trial of OPB-111077 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With r/r DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049825</a>	A7
[405]	NCT01562977	Study to Evaluate Efficacy and Tolerance of R-GemOx in DLBCL and MCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562977</a>	A1
[406]	NCT03892044	Duvelisib and Nivolumab in Treating Patients With Richter Syndrome or Transformed Follicular Lymphoma		Duplikat
[407]	NCT04021992	GVD±R Regimen for ASCT-eligible Patients With Refractory/Relapsed DLBCL		Duplikat
[408]	NCT03272633	Irradiated Donor Cells Following Stem Cell Transplant in Controlling Cancer in Patients With Hematologic Malignancies		Duplikat
[409]	NCT00445341	Flavopiridol to Treat Relapsed Mantle Cell Lymphoma or Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445341">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445341</a>	A1
[410]	NCT03797261	A Study of Venetoclax and AMG 176 in Patients With Relapsed/Refractory Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797261">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03797261</a>	A7
[411]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999</a>	A7
[412]	NCT03106428	A Multiple Ascending Dose Study of MEDI7247 in Patients With Selected Relapsed/Refractory Hematological Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106428">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106428</a>	A7
[413]	NCT00867087	Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin (CMC-544) Plus Rituximab In Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867087</a>	A1
[414]	NCT01397825	MLN8237 in Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01397825</a>	A1

	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Lymphoma Treated With Rituximab +/- Vincristine		
[415]	NCT03688152	A Safety and Tolerability Study of INCB053914 in Combination With INCB050465 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319</a>	Duplikat
[416]	NCT00511043	PTK787 in Refractory or Relapsed Diffuse Large Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511043">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511043</a>	A7
[417]	NCT00073957	Y 90 Ibritumomab Tiuxetan & Rituximab Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[418]	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		Duplikat
[419]	NCT01415765	MLN4924 Compared With MLN4924 Plus Chemotherapy for Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01415765</a>	A7
[420]	NCT03843294	Tumor Associated Antigen Specific T Cells (TAA-T) With PD1 Inhibitor for Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843294</a>	A7
[421]	NCT01078922	Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Non Hodgkin Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01078922</a>	A1
[422]	NCT00303953	PXD101 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[423]	NCT02747732	Study of Ibrutinib in Combination With Bendamustine and Rituximab for Patients With Relapsed/Refractory Aggressive BCL		Duplikat
[424]	NCT03276468	Evaluation of Atezolizumab-Venetoclax-Obinutuzumab Combination in Relapse/Refractory Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276468</a>	A7
[425]	NCT01101581	Study of Veltuzumab and 90Y-Epratuzumab in Relapsed/Refractory, Aggressive NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101581</a>	A7
[426]	NCT03484819	Copanlisib Hydrochloride and Nivolumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma or Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933985">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933985</a>	Duplikat
[427]	NCT03527147	Platform Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (PRISM Study)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527147">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527147</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[428]	NCT02488512	Peptide Receptor Radionuclide Therapy With <sup>90</sup> Y-Dotatoc in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell and Mantle Cell Lymphomas		Duplikat
[429]	NCT03999658	A Study of STI-3031 (an Anti-PD-L1 Antibody) in Patients With Selected Relapsed/Refractory Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999658">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999658</a>	A7
[430]	NCT03460977	PF-06821497 Treatment Of Relapsed/Refractory SCLC, Castration Resistant Prostate Cancer, and Follicular Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03460977</a>	A7
[431]	NCT03309878	Mogamulizumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphomas		Duplikat
[432]	NCT03456726	Study of Tazemetostat in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma With EZH2 Gene Mutation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03456726</a>	A7
[433]	NCT01796470	Entospletinib in Combination With Idelalisib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796470</a>	A7
[434]	NCT03625037	GEN3013 (DuoBody <sup>®</sup> -CD3xCD20) Safety Trial in Patients With Relapsed, Progressive or Refractory B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03625037</a>	A7
[435]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333</a>	A7
[436]	NCT00086840	CCI-779 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia		Duplikat
[437]	NCT03340766	Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab (KEYNOTE-348)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340766</a>	A7
[438]	NCT00383565	FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[439]	NCT00275431	Phase II Safety and Efficacy Study of Single-agent AT-101 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275431</a>	A7
[440]	NCT03955783	Venetoclax and Selinexor in Treating Patients With Relapsed or Refractory High Risk Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955783</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[441]	NCT02623920	Brentuximab Vedotin, Bendamustine, and Rituximab in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02623920</a>	A7
[442]	NCT02431988	Evaluation of CAR19 T-cells as an Optimal Bridge to Allogeneic Transplantation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431988</a>	A7
[443]	NCT03467373	A Study of RO7082859 in Combination With Rituximab or Obinutuzumab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone (CHOP) in Participants With Non-Hodgkin Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467373</a>	A7
[444]	NCT02702141	A Safety Study of SGN-CD19B in Patients With B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702141</a>	A1
[445]	NCT02142530	Carfilzomib Plus Belinostat in Relapsed/Refractory NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142530</a>	A7
[446]	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))	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435720">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01435720</a>	A7
[447]	NCT00867529	Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma		Duplikat
[448]	NCT03305445	Nivolumab/Ipilimumab-Primed Immunotransplant for DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919</a>	Duplikat
[449]	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		Duplikat
[450]	NCT02953509	Trial of Hu5F9-G4 in Combination With Rituximab in Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953509">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02953509</a>	A7
[451]	NCT01799889	Entospletinib in Adults With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01799889</a>	A7
[452]	NCT01403636	A Study of Investigational SAR245409 in Patients With Certain Lymphoma or Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403636</a>	A1
[453]	NCT00109824	Decitabine With or Without Valproic Acid in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[454]	NCT03458260	Study of Pixantrone in CD20+ Relapsed/Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458260">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458260</a>	A7
[455]	NCT02168907	CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[456]	NCT02281279	Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[457]	NCT02109224	Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection		Duplikat
[458]	NCT01812005	Alisertib With and Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[459]	NCT03664336	Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664336">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03664336</a>	A7
[460]	NCT00490009	Phase 2 Study of Bexxar in Relapsed/Refractory DLCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00490009</a>	A1
[461]	NCT04049513	ENABLE (Engaging Toll-like Receptor Signalling for B-cell Lymphoma Chimeric Antigen Receptor Therapy)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049513">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049513</a>	A7
[462]	NCT00671112	Everolimus and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671112">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671112</a>	A7
[463]	NCT00006383	Liposomal Vincristine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[464]	NCT02361346	Safety, PD & Efficacy of MT-3724 for the Treatment of Patients With Relapsed or Refractory DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02361346">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02361346</a>	A7
[465]	NCT02393157	Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL		Duplikat
[466]	NCT03676504	Treatment of Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Lymphoid Disease With T Cells Expressing a Third-generation CAR	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676504">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676504</a>	A7
[467]	NCT02631044	Study Evaluating the Safety and Pharmacokinetics of JCAR017 in B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (TRANSCEND-NHL-001)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631044</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[468]	NCT00086944	Oblimersen, Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[469]	NCT00644189	Oral Clofarabine for Relapsed/Refractory Non-Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644189</a>	A1
[470]	NCT02674750	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of CUDC-907 in Patients With RR DLBCL, Including Patients With MYC Alterations	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674750</a>	A7
[471]	NCT02303392	Selinexor and Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia or Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[472]	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		Duplikat
[473]	NCT00290472	CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia		Duplikat
[474]	NCT01748721	MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma		Duplikat
[475]	NCT00006695	Monoclonal Antibody Therapy, Combination Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[476]	NCT02952508	Study of CLR 131 in Relapsed or Refractory Select B-Cell Malignancies (CLOVER-1)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02952508</a>	A7
[477]	NCT03185494	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22		Duplikat
[478]	NCT03097770	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD20		Duplikat
[479]	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19		Duplikat

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[480]	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy		Duplikat
[481]	NCT03873025	A Study of CXD101 in Combination With Pembrolizumab for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873025">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873025</a>	A7
[482]	NCT01735604	Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients With Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy		Duplikat
[483]	NCT01158274	RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors		Duplikat
[484]	NCT02721407	Anti-CD22 CAR-T Therapy for CD19-refractory or Resistant Lymphoma Patients		Duplikat
[485]	NCT01842672	Mitoxantrone and Clofarabine for Treatment of Recurrent NHL or Acute Leukemia		Duplikat
[486]	NCT00022555	Bryostatın 1 Plus Vincristine in Treating Patients With Recurrent or Refractory HIV-Related Lymphoma		Duplikat
[487]	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		Duplikat
[488]	NCT01719250	Buparlisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[489]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232556</a>	A1
[490]	NCT01939327	Safety and Efficacy of Revlimid® (Lenalidomide) With Mabthera® (Rituximab) in Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939327">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01939327</a>	A7
[491]	NCT00082784	Bortezomib and Flavopiridol in Treating Patients With Recurrent or Refractory Indolent B-Cell Neoplasms		Duplikat
[492]	NCT01555541	Study of Intensive Consolidation and Stem Cell Mobilization Therapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in High-risk Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555541</a>	A1



	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
		With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma		
[493]	NCT00006708	S0019 Combination Chemotherapy With or Without Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[494]	NCT02819583	CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583</a>	A7
[495]	NCT02851589	Study Evaluating the Efficacy and Safety of PCAR-019 in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589</a>	A7
[496]	NCT01658319	Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies		Duplikat
[497]	NCT00933985	Obatoclox Mesylate, Vincristine Sulfate, Doxorubicin Hydrochloride, and Dexrazoxane Hydrochloride in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia		Duplikat
[498]	NCT03162536	Safety, PK, PD, and Antitumor Activity of ARQ 531 in Hematologic Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03162536</a>	A7
[499]	NCT00156013	Clofarabine for Relapsed or Refractory T-Cell or B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma (NHL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156013">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156013</a>	A1
[500]	NCT01231919	MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia		Duplikat
[501]	NCT00101205	Oxaliplatin, Ifosfamide and Etoposide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma		Duplikat
[502]	NCT01678443	Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies		Duplikat
[503]	NCT02142049	Ibrutinib and Lenalidomide With Dose Adjusted EPOCH-R in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142049</a>	A7
[504]	NCT02752204	An Evaluation AZD2014 Alone and in Combination With Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752204</a>	A7

	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[505]	NCT03147885	Selinexor Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced B Cell Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[506]	NCT02240719	Everolimus and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer		Duplikat
[507]	NCT00103272	17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer		Duplikat
[508]	NCT00101270	Oxaliplatin and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphomas		Duplikat
[509]	NCT00532259	CT-011 MAb in DLBCL Patients Following ASCT	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532259">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532259</a>	A1
[510]	NCT00994500	Vorinostat and Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors and Lymphoma		Duplikat
[511]	NCT00217412	Vorinostat With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia		Duplikat
[512]	NCT03886649	Copanlisib in Combination With Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03886649</a>	A7
[513]	NCT02685670	Competitive Transfer of $\hat{I}\pm$ CD19-TCRz-CD28 and $\hat{I}\pm$ CD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma		Duplikat
[514]	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		Duplikat
[515]	NCT03719989	Azacitidine and Rituximab-GDP Immunochemotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719989</a>	A7
[516]	NCT00006473	Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[517]	NCT01261247	Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[518]	NCT01075321	Everolimus and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma		Duplikat
[519]	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		Duplikat
[520]	NCT00058461	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia		Duplikat
[521]	NCT00304005	VNP40101M in Treating Patients With Richter Syndrome or Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia or Other Lymphoproliferative Disorders	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304005">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304005</a>	A7
[522]	NCT01685606	Study of Infusion of Blood Cells (Lymphocytes) to Stimulate the Immune System to Fight Leukemia/Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685606">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685606</a>	A1
[523]	NCT03999697	A Clinical Research of CD22-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697</a>	A7
[524]	NCT02914938	A Study of ME-401 in Subjects With CLL/SLL, FL, and B-cell Non Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914938</a>	A7
[525]	NCT03019666	Ph I Trial of NAM NK Cells and IL-2 for Adult Pts With MM and NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03019666</a>	A7
[526]	NCT03422523	Atezolizumab, Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL Not Suitable for High-dose Therapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101205</a>	Duplikat
[527]	NCT02652910	Memory-enriched CAR-T Cells Immunotherapy for B Cell Lymphoma		Duplikat
[528]	NCT00005811	Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment		Duplikat
[529]	NCT00005631	Rituximab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Large Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005631">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005631</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[530]	NCT00089076	MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma		Duplikat
[531]	NCT00138164	Denileukin Diftitox in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138164</a>	A7
[532]	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		Duplikat
[533]	NCT01789255	Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies		Duplikat
[534]	NCT01326702	Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors		Duplikat
[535]	NCT00077194	FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[536]	NCT00059904	Rituximab and Interleukin-2 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Intermediate- or High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma		Duplikat
[537]	NCT03579082	A Clinical Trial of Decitabine in Relapse and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579082</a>	A7
[538]	NCT03547115	A Phase 1 Study of Voruciclib in Subjects With B-Cell Malignancies or AML	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547115">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03547115</a>	A7
[539]	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442</a>	A7
[540]	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		Duplikat
[541]	NCT00112723	Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Multiple Myeloma		Duplikat
[542]	NCT01110135	Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients		Duplikat

	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma		
[543]	NCT00062296	Epirubicin and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062296">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062296</a>	A7
[544]	NCT01760655	Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies		Duplikat
[545]	NCT02153580	Cellular Immunotherapy Following Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Non-Hodgkin Lymphomas, Chronic Lymphocytic Leukemia or B-Cell Prolymphocytic Leukemia		Duplikat
[546]	NCT01273766	Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies		Duplikat
[547]	NCT04026100	CTA101 in the Treatment of Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026100">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04026100</a>	A7
[548]	NCT00918463	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Dasatinib (Sprycel) in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918463</a>	A1
[549]	NCT02658968	Study of Betalutin for Treatment of Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma (LYMRIT-37-05)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658968</a>	A7
[550]	NCT00978432	Epigenetic Modulation in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443</a>	Duplikat
[551]	NCT02282358	Study of Mocetinostat in Selected Patients With Mutations of Acetyltransferase Genes in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282358">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282358</a>	A7
[552]	NCT00776802	GCS-100LE in Combination With Etoposide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00776802">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00776802</a>	A7
[553]	NCT03367143	Lenalidomide Plus ICE in the Treatment of Refractory and Relapsed DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604</a>	Duplikat
[554]	NCT02227251	A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227251">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227251</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[555]	NCT03064867	Venetoclax Plus R-ICE Chemotherapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064867">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03064867</a>	A7
[556]	NCT03123393	TAK-659 in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123393">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123393</a>	A7
[557]	NCT01466868	Study of MK 2206 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466868</a>	A7
[558]	NCT02628405	R-ICE and Lenalidomide in Treating Patients With First-Relapse/Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147885</a>	Duplikat
[559]	NCT01282476	Panobinostat With Rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282476</a>	A1
[560]	NCT01741792	Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01741792</a>	A1
[561]	NCT01481129	Akt Inhibitor MK2206 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01481129</a>	A5
[562]	NCT00869999	Everolimus Plus Rituximab for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00869999</a>	A5
[563]	NCT03936153	Study to Evaluate Efficacy and Safety of Oral Abexinostat in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936153</a>	A7
[564]	NCT02594163	Study of Rituximab and Bendamustine With or Without Brentuximab Vedotin for CD30 Positive Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02594163</a>	A1
[565]	NCT00831597	Bendamustine Combined With Rituximab for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831597</a>	A7
[566]	NCT03150329	Pembrolizumab and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02240719</a>	Duplikat
[567]	NCT01470456	Combination of SAR3419 and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470456">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470456</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[568]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763319</a>	A7
[569]	NCT03440567	Avelumab, Utomilumab, Rituximab, Ibrutinib, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272</a>	Duplikat
[570]	NCT00498914	Study of YM155 in Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) Subjects	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498914">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498914</a>	A7
[571]	NCT00836173	Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (RICE) Followed by Gallium Nitrate, Rituximab and Dexamethasone (GARD) for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836173</a>	A7
[572]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957019</a>	A7
[573]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02951156</a>	A7
[574]	NCT00474188	A Study to Evaluate Lenalidomide Combined With Dexamethasone in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474188">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474188</a>	A4
[575]	NCT02926833	Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Adults With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02926833</a>	A7
[576]	NCT01278615	Selumetinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270</a>	Duplikat
[577]	NCT03287817	CD19/22 CAR T Cells (AUTO3) for the Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500</a>	Duplikat
[578]	NCT03349450	DPX-Survivac and Checkpoint Inhibitor in DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412</a>	Duplikat

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[579]	NCT02760485	A Study of Itacitinib (INCB039110) in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670</a>	Duplikat
[580]	NCT02544724	NM-IL-12 (rHuIL-12) In Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Undergoing Salvage Chemotherapy	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544724</a>	A1
[581]	NCT03376958	Apatinib for Relapsed and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376958">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376958</a>	A7
[582]	NCT03450343	Oral Azacitidine Plus Salvage Chemotherapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450343">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450343</a>	A7
[583]	NCT02086604	Brentuximab Vedotin and Lenalidomide for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02086604</a>	A7
[584]	NCT02391116	Phase II Copanlisib in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391116">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02391116</a>	Duplikat
[585]	NCT02998476	A Phase 2 Safety and Efficacy Study of Parsaclisib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (CITADEL-202)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998476">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998476</a>	A7
[586]	NCT03992339	A Study of Evaluating the Safety and Efficacy of ATG-010 in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03992339</a>	A7
[587]	NCT03373019	Chidamide Combined With R-GDP in Treating Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373019</a>	A7
[588]	NCT02532192	A Phase Ib Study of Belinostat With RDHAP Chemotherapy (Dexamethasone, Cytarabine, Cisplatinum) in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532192</a>	A7
[589]	NCT02728882	Study Evaluating the Efficacy and Safety With CAR-T for Recurrent or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718</a>	Duplikat
[590]	NCT01014208	Ofatumumab Versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014208</a>	A1
[591]	NCT02733380	Chidamide Combined With VDDT Regimen in the Relapse and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733380">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02733380</a>	A7



	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[592]	NCT00216164	Rituximab and Gemcitabine for Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216164">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00216164</a>	A7
[593]	NCT03410004	Chidamide for Patients With Relapse or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03410004</a>	A7
[594]	NCT01118845	Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab to Treat Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118845</a>	A1
[595]	NCT00042666	A Study of Oral LY317615 in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphomas.	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042666</a>	A7
[596]	NCT02486952	MabThera (Rituximab) in Combination With CHOP (or CHOP-like) Chemotherapy in Patients With Aggressive B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02486952</a>	A1
[597]	NCT03391466	Efficacy of Axicabtagene Ciloleucel Compared to Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391466</a>	A1
[598]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02038933</a>	A1
[599]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02729896</a>	A1
[600]	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-Hodgkin's Lymphomas, Solid Tumors and Multiple Myeloma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082977">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02082977</a>	A1
[601]	NCT01453205	A Phase 2, Multicenter, Randomized, Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453205</a>	A1

	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[602]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473</a>	Duplikat
[603]	NCT03645395	PK,PD, Safety and Tolerability of Multiple Dose Regimens of MT-3724 With Lenalidomide for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma (MT-3724_NHL_003)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247</a>	Duplikat
[604]	NCT01472887	SAR3419 as Single Agent in Relapsed-Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Patients	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472887</a>	A7
[605]	NCT01226849	Feasibility Study Of Adding Bortezomib to R-ICE Chemotherapy To Treat Relapsed/ Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226849">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01226849</a>	A7
[606]	NCT02366663	BEAM vs. 90-Yttrium Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®)/BEAM With ASCT for Relapsed DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075321</a>	Duplikat
[607]	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	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918</a>	Duplikat
[608]	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)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600897</a>	A7
[609]	NCT01959698	Carfilzomib, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Stage I-IV Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461</a>	Duplikat
[610]	NCT01653067	STORM: Temsirolimus, Rituximab and DHAP for Relapsed and Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652910</a>	Duplikat
[611]	NCT01693614	Safety and Efficacy of BKM120 in Relapsed and Refractory NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01693614</a>	A1
[612]	NCT02758925	CyBeR Association in Relapsed/Refractory DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758925</a>	A1

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[613]	NCT03401853	Rituximab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma or Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811</a>	Duplikat
[614]	NCT02252146	Dose Escalation Study in Patients With Relapsed or Refractory DLBCL and MyD88 L265P Mutation	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252146">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02252146</a>	A4
[615]	NCT02549651	MEDI4736 Alone and in Combination With Tremelimumab or AZD9150 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory DLBCL (D4190C00023)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02549651</a>	A7
[616]	NCT00968331	Study of Lenalidomide(Revlimid) Plus Rituximab (Revlirit Regimen) in Elderly Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968331</a>	A7
[617]	NCT01325701	Safety and Efficacy Study of a BTK Inhibitor in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01325701</a>	A1
[618]	NCT02653989	Efficacy and Safety Study of MDV9300 in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653989">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653989</a>	A7
[619]	NCT04150328	Lenalidomide Monotherapy in R/R DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150328">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04150328</a>	A7
[620]	NCT04189952	Acalabrutinib in Combination With R-ICE For Relapsed or Refractory Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189952</a>	A7
[621]	NCT04067414	Exploratory Study of CD19-targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells(BZ019) for Relapsed and Refractory B-cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067414">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067414</a>	A7
[622]	NCT04089215	CD19-targeted CAR T Cells for Relapsed and Refractory (R/R) Non-Hodgkins Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089215">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04089215</a>	A7
[623]	NCT04176913	Study of LUCAR-20S in Patients With R/R NHL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04176913</a>	A7
[624]	NCT04094311	Phase IIIb Study of Out of Specification Tisagenlecleucel	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311</a>	A7

	<b>Studien Nummer</b>	<b>Titel</b>	<b>Link</b>	<b>Ausschlussgrund</b> (siehe Tabelle 4-6)
[625]	NCT04182204	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Compared to Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin Alone in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182204">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04182204</a>	A7

## Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[001]	ChiCTR1900024343	Preliminary study for high-throughput sequencing for detection of relapsed and refractory DLBCL gene mutations and drug screening	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=40775">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=40775</a>	A5
[002]	2017-002773-19	An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19</a>	A7
[003]	ACTRN12606000373572	A phase IV study to evaluate the treatment response (Complete Response [CR] and Partial Response [PR]) of out-patient 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	<a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000373572.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000373572.aspx</a>	A7
[004]	ACTRN12606000350527	A phase II study to determine the ability of outpatient-based fractionated ICE salvage chemotherapy and 6 mg pegfilgrastim to mobilise sufficient numbers of peripheral blood CD34+ stem cells in transplant-eligible patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma and Hodgkin lymphoma.	<a href="http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000350527.aspx">http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000350527.aspx</a>	A1
[005]	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 - R-GEMOX	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002344-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002344-26</a>	A1
[006]	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) - L-001079038 in Relapsed DLBCL	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001907-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001907-36</a>	A5

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[007]	NCT03558750	Combination of Rituximab, Lenalidomide and Nivolumab for Relapsed/ Refractory Non-germinal Center (Non-GCB) Type Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) Including Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL): A Phase 1/2 Trial	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03558750">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03558750</a>	Duplikat
[008]	NCT03589469	A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03589469">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03589469</a>	Duplikat
[009]	2017-002773-19	An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19</a>	Duplikat
[010]	NCT03484819	Phase 2 Study of Copanlisib in Combination With Nivolumab in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03484819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03484819</a>	Duplikat
[011]	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucele versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22</a>	A1
[012]	NCT03440567	A Phase I Study of Avelumab Plus Utomilumab-Based Combination Therapy for Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440567">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440567</a>	Duplikat
[013]	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucele versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22</a>	Duplikat
[014]	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleucele versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7) - ZUMA-7	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[015]	NCT03422523	A Phase II Study of Atezolizumab With Rituximab, Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma Who Are Not Candidates for High-dose Therapy	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03422523">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03422523</a>	Duplikat
[016]	NCT03992339	An Open-label and Single Arm Study of ATG-010 in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992339">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03992339</a>	Duplikat
[017]	NCT03401853	Phase II Study of Rituximab Plus Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Relapsed Follicular and Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401853">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03401853</a>	Duplikat
[018]	NCT03391466	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating Efficacy of Axicabtagene Ciloleucelel Versus Standard of Care Therapy in Subjects With Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391466">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391466</a>	Duplikat
[019]	NCT03372837	A Multicenter, Open-label Phase III Study of SyB L-0501 in Combination With Rituximab in Patients With Recurrent or Relapsed Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372837">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372837</a>	Duplikat
[020]	CTRI/2017/12/010783	SADAL: A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19957">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=19957</a>	A2
[021]	NCT03349346	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03349346">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03349346</a>	Duplikat
[022]	NCT03349450	Phase 2 Study of an Immunotherapeutic Vaccine, DPX-Survivac With Low Dose Cyclophosphamide Administered With Pembrolizumab in Patients With Persistent or Recurrent/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03349450">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03349450</a>	Duplikat
[023]	NCT03367143	A Phase II Study of the Efficacy and Safety of Lenalidomide Plus ICE in the Treatment of Refractory and Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367143">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03367143</a>	Duplikat
[024]	NCT03376958	Apatinib for Relapsed and Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: an Open-label, Single Armed, Exploratory Study	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03376958">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03376958</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[025]	2016-001058-16	A Phase II Trial of Idelalisib in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. - ILIAD	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16</a>	A4
[026]	NCT03321643	A Pilot Phase I Study of Atezolizumab (MPDL3280A) in Combination With Immunogenic Chemotherapy (Gemcitabine-Oxaliplatin) and Rituximab for Transformed Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321643">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03321643</a>	Duplikat
[027]	JPRN-JapicCTI-194794	A phase 1, multi-center, open-label, uncontrolled, dose-escalation trial to evaluate the safety of OPB-111077 in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	<a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194794">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194794</a>	A5
[028]	NCT03340766	A Phase 1b Open Label Study Investigating the Safety and Efficacy of Blinatumomab in Combination With Pembrolizumab in Adult Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) (KEYNOTE-348)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340766">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340766</a>	Duplikat
[029]	NCT03305445	A Multi-center Phase Ib/II Trial of Nivolumab/Ipilimumab-Primed Immunotransplant for Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma Patients.	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305445">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03305445</a>	Duplikat
[030]	NCT03287817	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287817">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287817</a>	Duplikat
[031]	NCT03273582	Phase 2 Study of an Immunotherapeutic Vaccine, DPX-Survivac With Low Dose Cyclophosphamide Administered With a Pembrolizumab in Patients With Persistent or Recurrent/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03273582">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03273582</a>	A7



Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[032]	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. - ALEXANDER	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11</a>	A7
[033]	NCT03150329	A Phase 1 Study of Pembrolizumab Plus Vorinostat for Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, Follicular Lymphoma, and Hodgkin Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150329">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03150329</a>	Duplikat
[034]	NCT03136497	Phase Ib Dose Finding Study of ABT-199 (A-1195425.0) Plus Ibrutinib (PCI-32765) and Rituximab in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell NHL (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136497">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136497</a>	Duplikat
[035]	NCT03123393	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123393">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123393</a>	Duplikat
[036]	NCT02976857	A Phase 1 Single Center, Non-randomized Study Evaluating Safety and Efficacy of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T-cell (C-CAR011) Treatment in Subjects With Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976857">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976857</a>	Duplikat
[037]	NCT03798314	Phase I Clinical Trial for Evaluation of Nivolumab and Pomalidomide Combination for Relapsed/Refractory Primary Central Nervous System Lymphoma and Primary Vitreoretinal Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03798314">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03798314</a>	Duplikat
[038]	NCT02951156	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) JAVELIN DLBCL	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951156">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02951156</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[039]	NCT02926833	A Phase 1-2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Combination With Atezolizumab in Subjects With Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02926833">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02926833</a>	Duplikat
[040]	2016-001058-16	A Phase II Trial of Idelalisib in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. - ILIAD	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16</a>	Duplikat
[041]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10</a>	A7
[042]	NCT02874404	A Single-Center Phase IIa Study Evaluating the Safety and Tolerability of TGR-1202 and Ibrutinib in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Trial of the Lymphoma Precision Medicine Laboratory	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874404">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874404</a>	Duplikat
[043]	NCT02825836	Phase I/II, First in Human, Dose Escalation Trial of the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor M7583 in Patients With Relapsed/Refractory B Cell Malignancies and Expansion Cohorts in Patients With Mantle Cell Lymphoma and Diffuse Large B Cell Lymphoma (ABC Subtype) That Have Progressed After at Least 1 But Not More Than 3 Prior Lines of Therapy	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825836">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825836</a>	Duplikat
[044]	NCT02780830	A Modular Phase I/IIa, Open-Label, Multicentre Study to Assess AZD2014 in Combination With Novel Anti-Cancer Agents in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (INHIBITOR Study)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02780830">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02780830</a>	Duplikat
[045]	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) - B-MIND	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11</a>	A7

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[046]	NCT03795571	Lenalidomide, Rituximab, Gemcitabine, Oxaliplatin and Dexamethasone (R2-GOD) in Treatment of Relapse/Refractory DLBCL:A Phase I Study	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03795571">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03795571</a>	Duplikat
[047]	NCT02674750	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674750">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674750</a>	Duplikat
[048]	NCT02658968	A Phase 1 Dose Finding Study of Lutetium (177Lu)-Lilotomab Satetraxetan (BetalutinÂ®) in Patients With Relapsed/Refractory, Diffuse Large B-cell Lymphoma, Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658968">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658968</a>	Duplikat
[049]	NCT02628405	Phase I/II, Open-Label Study of R-ICE (Rituximab-Ifosfamide-Carboplatin-Etoposide) With Lenalidomide (R2-ICE) in Patients With First-Relapse/Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02628405">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02628405</a>	Duplikat
[050]	NCT02597387	A Single-arm, Open, Multi-center Phase II Clinical Trial of Mitoxantrone HCL Liposome Injection in Subjects With Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma and and Peripheral T/NK Lymphomas	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02597387">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02597387</a>	Duplikat
[051]	NCT02600897	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 Lymphoma and Rituximab in Combination With Polatuzumab Vedotin and Lenalidomide in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02600897">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02600897</a>	Duplikat
[052]	NCT02572453	Phase 2 Study of AT13387 (Onalespib) in ALK+ ALCL, MCL, and BCL-6+ DLBCL	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02572453">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02572453</a>	Duplikat
[053]	NCT02570542	A Multi-center Randomized Phase II Study of the 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)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570542">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570542</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[054]	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 .	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83</a>	A7
[055]	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 stem cell transplant	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16</a>	A7
[056]	NCT02564744	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564744">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564744</a>	Duplikat
[057]	2017-004288-11	A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) - A Phase 2 Study of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11</a>	A7
[058]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51</a>	A1

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[059]	NCT02443077	A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ibrutinib During and Following Autologous Stem Cell Transplantation Versus Placebo in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma of the Activated B-Cell Subtype	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02443077">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02443077</a>	Duplikat
[060]	NCT02445248	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)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248</a>	Duplikat
[061]	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 - Torch	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39</a>	A7
[062]	NCT02413489	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413489">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02413489</a>	Duplikat
[063]	NCT02405078	Pilot Project for Creation of the DLBCL Response Prediction Model: Combining Early Interim Functional Imaging, Detection of a Tumor-Specific Clonotype and Metabolic Profiling of Blood of in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma to Predict Response to Standard Immunochemotherapy	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02405078">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02405078</a>	Duplikat
[064]	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.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17</a>	A1
[065]	NCT02399085	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)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02399085">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02399085</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[066]	NCT02391116	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.	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02391116">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02391116</a>	Duplikat
[067]	NCT02366663	SPINOZA / ??????. Study With Preparatory INduction Of Zevalin in Aggressive Lymphoma. A Randomized Phase 3 Study of BEAM Versus 90Yttrium Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin) / BEAM in Patients Requiring Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (ASCT) for Relapsed Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366663">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02366663</a>	Duplikat
[068]	NCT03719989	A Phase II Study of Epigenetic Priming Using Azacitidine Followed by Rituximab-GDP Immunochemotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03719989">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03719989</a>	Duplikat
[069]	NCT02282358	An Open-Label Phase II Study of Mocetinostat in Selected Patients With Mutations of Acetyltransferase Genes in Relapsed and Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Follicular Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282358">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02282358</a>	Duplikat
[070]	NCT02257567	A Phase IB/II Study Evaluating The Safety, Tolerability and Anti-Tumor Activity of Polatuzumab Vedotin in Combination With Rituximab (R) or Obinutuzumab (G) Plus Bendamustine (B) in Relapsed or Refractory Follicular or Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257567">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02257567</a>	Duplikat
[071]	NCT02227251	Selinexor (KPT-330) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227251">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02227251</a>	Duplikat
[072]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001949-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001949-25</a>	A7

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[073]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29</a>	A7
[074]	NCT02219737	A Phase I Study Combining Ibrutinib With Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide (R-ICE) in Patients With Relapsed or Primary Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02219737">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02219737</a>	Duplikat
[075]	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). - FIL_GA101_DHAP	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17</a>	A1
[076]	NCT02142049	A Multicenter Study of Ibrutinib and Lenalidomide in Combination With DA-EPOCH-R in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142049">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142049</a>	Duplikat
[077]	NCT02077166	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077166">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02077166</a>	Duplikat
[078]	NCT02055820	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02055820">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02055820</a>	A1
[079]	NCT03688152	A Phase 1b, Multicenter, Open-Label Study of the Safety and Tolerability of INCB053914 in Combination With INCB050465 in Participants With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03688152">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03688152</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[080]	NCT01959698	Phase I/Ib Study of Carfilzomib Plus Rituximab Plus Ifosfamide Plus Carboplatin Plus Etoposide (C-R-ICE) in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959698">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959698</a>	Duplikat
[081]	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. - GALEN	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62</a>	A1
[082]	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.	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01805557">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01805557</a>	Duplikat
[83]	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) - LEGEND	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002620-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002620-32</a>	A1
[84]	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. - FIL_Veral12	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16</a>	A1
[085]	NCT01693614	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	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693614">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01693614</a>	Duplikat
[086]	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. - GALEN	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62</a>	Duplikat



Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[087]	NCT01676558	A Phase II Study of 131I-rituximab for Elderly or Poor Performance Status Patients With Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL) or for Adult Patients With Relapsed or Refractory DLBCL	<a href="http://clinicaltrials.gov/show/NCT01676558">http://clinicaltrials.gov/show/NCT01676558</a>	Duplikat
[088]	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. - OFA-ESHAP in DLBCL	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000933-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000933-37</a>	A1
[089]	NCT01562990	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.	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01562990">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01562990</a>	Duplikat
[090]	ChiCTR1800017686	A Phase I/II Clinical Trial of T-Cells Targeting CD19 for Subjects With relapsed and refractory CD19-positive Diffuse large B-cell lymphoma and Follicular lymphoma	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29929">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29929</a>	A7
[091]	NCT01555541	A Phase II Study of Intensive Consolidation and Stem Cell Mobilization Therapy With Ofatumumab, Etoposide, and High-dose Ara-C (OVA), Followed by Autologous Stem Cell Transplantation in High-risk Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01555541">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01555541</a>	Duplikat
[092]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38</a>	A1
[093]	NCT01453205	A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01453205">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01453205</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[094]	2009-013483-38	A PHASE 2/3 MULTICENTER, RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE (REVLIMID <sup>®</sup> ) VERSUS INVESTIGATOR'S CHOICE IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013483-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013483-38</a>	A7
[095]	ISRCTN66315383	A phase II study of GCS-100 in combination with chemo-immunotherapy in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma	<a href="http://isrctn.com/ISRCTN66315383">http://isrctn.com/ISRCTN66315383</a>	A4
[096]	2008-004087-40	A Phase 2 Study of GCS-100 in Combination with Chemo-immunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004087-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004087-40</a>	A7
[097]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004190-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004190-26</a>	Duplikat
[098]	2006-002584-70	A Phase II Multicenter, Open-Label Study of YM155 in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002584-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002584-70</a>	A1
[099]	2006-002113-12	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002113-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002113-12</a>	A7
[100]	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  - N/A	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17</a>	A1
[101]	NCT03309878	Mogamulizumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphomas	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309878">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03309878</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[102]	NCT04049825	A Phase 1 Trial of OPB-111077 in Combination With Bendamustine and Rituximab in Patients With r/r DLBCL	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049825</a>	Duplikat
[103]	NCT04156828	A Phase I Study Evaluating Copanlisib in Combination With R-GCD (Gemcitabine, Carboplatin, Dexamethasone, and Rituximab) With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Risk Follicular Lymphoma	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156828">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156828</a>	A7
[104]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20</a>	Duplikat
[105]	ChiCTR1900025310	PD-1 inhibitors combined with chemotherapy for relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=42262">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=42262</a>	A7
[106]	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 PATIEN...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15</a>	Duplikat
[107]	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 No...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004061-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004061-87</a>	Duplikat
[108]	2017-004288-11	A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11</a>	Duplikat

## Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[001]	2017-002773-19	An Open-Label Phase 1/2 Study of INCB039110 in Combination With Ibrutinib in Subjects With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002773-19</a>	Duplikat
[002]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003588-39</a>	Duplikat
[003]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003243-23</a>	A1
[004]	2017-001912-13	A Phase 2 Multicenter Study of Axicabtagene Ciloleuceel in Subjects with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma (iNHL) (ZUMA-5)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001912-13</a>	A1
[005]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20</a>	A1
[006]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004780-21</a>	A7
[007]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015974-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015974-36</a>	A7
[008]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000227-71</a>	A1

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[009]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020147-12</a>	A1
[010]	2018-000929-32	A global randomized multicenter Phase 3 trial to compare the efficacy and safety of JCAR017 to standard of care in adult subjects with high-risk, transplant-eligible relapsed or refractory aggressi...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000929-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000929-32</a>	A7
[011]	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 Adu...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001491-35</a>	A5
[012]	2014-001240-38	A Phase 2 Study of the Safety and Anti-tumor Activity of the Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) in Patients with Refractory and/or Relapsed Richters Transformatio...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001240-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001240-38</a>	A7
[013]	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 ...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003849-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003849-18</a>	A7
[014]	2016-001860-12	A phase I/II, multicenter, open-label study of MAK683 in adult patients with advanced malignancies	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001860-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001860-12</a>	A7
[015]	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.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001117-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001117-34</a>	A1

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[016]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004500-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004500-40</a>	A1
[017]	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 A...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004484-39</a>	A5
[018]	2013-004635-69	A phase II study of obinutuzumab monotherapy in rituximab-refractory follicular lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004635-69</a>	A1
[019]	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 partia...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007083-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007083-28</a>	A7
[020]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34</a>	A1
[021]	2006-001641-33	Positronen-Emissionstomographie-gesteuerte Therapie aggressiver Non-Hodgkin-Lymphome (Positron emission tomography guided therapy of aggressive non-Hodgkin's lymphomas)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001641-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001641-33</a>	A1
[022]	2010-022812-37	A phase 2 trial of AZD1152 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022812-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022812-37</a>	A1
[023]	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 lymph...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001620-29</a>	Duplikat
[024]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002205-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002205-19</a>	A7

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[025]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001671-51</a>	Duplikat
[026]	2011-005371-16	Phase II Trial to Evaluate the Efficacy of Fostamatinib in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005371-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005371-16</a>	A7
[027]	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 t...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002620-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002620-32</a>	Duplikat
[028]	2017-000302-37	A phase IIa study of Rituximab and Varlilumab in relapsed or refractory B-cell malignancies	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000302-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000302-37</a>	A7
[029]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001760-10</a>	Duplikat
[030]	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-C...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005781-38</a>	Duplikat
[031]	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 LYMPH...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024446-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024446-30</a>	A7
[032]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003716-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003716-12</a>	A7
[033]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[034]	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 st...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000924-16</a>	Duplikat
[035]	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 l...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003729-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003729-18</a>	A7
[036]	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...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024194-39</a>	A1
[037]	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 Trans...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003255-30</a>	A7
[038]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001949-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001949-25</a>	Duplikat
[039]	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 with Anti PD-1 Antibody in Patients wi...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004682-11</a>	Duplikat
[040]	2015-001364-19	A phase Ib/II study evaluating the safety and efficacy of MPDL3280A in combination with either obinutuzumab plus bendamustine or obinutuzumab plus CHOP in patients with follicular lymphoma or diffu...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001364-19</a>	A1
[041]	2008-004087-40	A Phase 2 Study of GCS-100 in Combination with Chemo-immunotherapy in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004087-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004087-40</a>	Duplikat



Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[042]	2016-002654-21	A PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB WITH RITUXIMAB, GEMCITABINE AND OXALIPLATIN IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA WHO ARE NOT CANDIDATES FOR HIGH-DOSE THERAPY.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002654-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002654-21</a>	A7
[043]	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 ) w...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004794-16</a>	Duplikat
[044]	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, vincristin...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003749-40</a>	A5
[045]	2017-004288-11	A Phase 2 Open-Label Single-Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Loncastuximab Tesirine in Patients with Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004288-11</a>	Duplikat
[046]	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 f...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001491-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001491-20</a>	A7
[047]	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 w...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005390-21</a>	A7
[048]	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 No...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004061-87">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004061-87</a>	A7
[049]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001907-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001907-36</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[050]	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 ...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004848-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004848-36</a>	A1
[051]	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 Se...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002917-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002917-38</a>	A1
[052]	2016-001058-16	A Phase II Trial of Idelalisib in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001058-16</a>	Duplikat
[053]	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 Diffu...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004341-17</a>	Duplikat
[054]	2011-002565-38	A Phase 2 Randomized Open-label Study of MEDI-551 in Adults With Relapsed or Refractory DLBCL	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002565-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002565-38</a>	A7
[055]	2012-001597-29	Tumor uptake of <sup>89</sup> Zirconium-ofatumumab and <sup>89</sup> Zirconium-rituximab in diffuse large B cell lymphoma patients	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001597-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001597-29</a>	A7
[056]	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 ...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004689-11</a>	Duplikat
[057]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001985-17</a>	Duplikat
[058]	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 ...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007802-12</a>	A1

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[059]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005299-26</a>	A1
[060]	2004-003801-26	Offene, multizentrische, nicht-randomisierte Phase II Studie:Dosiseskalation von Zevalin und zeitnahe Applikation der Hochdosischemotherapie BEAM gefolgt von autologer Stammzelltransplantation zur ...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003801-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003801-26</a>	A7
[061]	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 LARG...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013483-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013483-38</a>	Duplikat
[062]	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 fir...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001211-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001211-21</a>	A7
[063]	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 a...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004190-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004190-26</a>	Duplikat
[064]	2017-002261-22	A Phase 3, Randomized, Open-Label Study Evaluating the Efficacy of Axicabtagene Ciloleuceel versus Standard of Care Therapy in Subjects with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma (ZUMA-7)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002261-22</a>	Duplikat
[065]	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 transplantatio...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004014-17</a>	Duplikat
[066]	2014-001361-28	A Phase Ib/II study evaluating the safety, tolerability and anti-tumor activity of polatuzumab vedotin in combination with rituximab (R) or obinutuzumab (G) plus bendamustine (B) in relapsed or ref...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001361-28</a>	A7

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[067]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002208-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002208-41</a>	A1
[068]	2014-001977-15	A Phase 2b Open-label Study of Selinexor (KPT-330) in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001977-15</a>	A7
[069]	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) previ...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000933-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000933-37</a>	Duplikat
[070]	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 Lymphom...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004688-19</a>	A7
[071]	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...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001999-22</a>	A7
[072]	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...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002480-34</a>	A7
[073]	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 C...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002100-83</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[074]	2006-002584-70	A Phase II Multicenter, Open-Label Study of YM155 in Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Subjects	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002584-70">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002584-70</a>	Duplikat
[075]	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)	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005007-86</a>	Duplikat
[076]	2016-003736-21	A Phase 1/2 Proof-of-Concept Study of the Combination of Acalabrutinib and Vistusertib in Subjects with Relapsed/Refractory B-cell Malignancies	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003736-21</a>	A7
[077]	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 PATIEN...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002904-15</a>	A7
[078]	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 combi...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004377-84</a>	A1
[079]	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-Ho...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004718-90</a>	A7
[080]	2016-005061-31	A PHASE II TRIAL EVALUATING COMBINATION OF ATEZOLIZUMAB, WITH VENETOCLAX AND OBINUTUZUMAB FOR RELAPSED/REFRACTORY LYMPHOMAS	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005061-31</a>	A7
[081]	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.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005150-62</a>	Duplikat

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[082]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001468-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001468-39</a>	A1
[83]	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 a...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001790-86</a>	A1
[84]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016378-34</a>	A7
[085]	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 C...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002865-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002865-39</a>	A1
[086]	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 trans...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001246-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001246-14</a>	A7
[087]	2005-004630-41	A Phase 3 Clinical Study to Investigate the Prevention of Relapse in Lymphoma Using Daily Enzastaurin	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004630-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004630-41</a>	A1
[088]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21</a>	A1
[089]	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.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005138-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005138-12</a>	A1
[090]	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 o...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002731-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002731-17</a>	A1

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[091]	2009-009256-20	Ofatumumab versus Rituximab Salvage Chemoimmunotherapy followed by ASCT in Relapsed or Refractory DLBCL	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009256-20</a>	A1
[092]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001616-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001616-57</a>	A1
[093]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000480-10</a>	A1
[094]	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 ritu...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004845-25</a>	A7
[095]	2010-019932-11	Treatment with SGN-35 in patients with CD30-positive hematologic malignancies who have previously participated in an SGN-35 study	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019932-11</a>	A1
[096]	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 refrac...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003657-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003657-26</a>	A1
[097]	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 Failure of At Least Two Prior Multi-Agent Chemotherapy Regimens in Subjects Who Are Not Candidates for ASCT	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003621-28</a>	A7
[098]	2018-002442-37	A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab in combination with other anti-cancer therapies in participants with lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37</a>	A7

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[099]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002044-16</a>	A7
[100]	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.	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003539-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003539-22</a>	A7
[101]	2018-001456-34	A Phase 1-2, First-in-Human Study of CX-2029 in Adults with Metastatic or Locally Advanced Unresectable Solid Tumors or Diffuse Large B-cell Lymphomas	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001456-34</a>	A7
[102]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020820-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020820-23</a>	A4
[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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005039-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005039-34</a>	A7
[104]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003286-28</a>	A7
[105]	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-d...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010824-25</a>	A7
[106]	2012-005580-27	MULTI-CENTER, PHASE II STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND EFFICACY OF HAPLOIDENTICAL BONE MARROW TRANSPLANTATION USING REDUCED INTENSITY CONDITIONING (RIC) REGIMEN AND POST-TRANSPLANT CYCLOPHOSPHAMIDE,...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005580-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005580-27</a>	A7



Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[107]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004509-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004509-34</a>	A7
[108]	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 AUTOTRANSPLAN...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002344-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002344-26</a>	Duplikat
[109]	2016-002423-29	A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29</a>	A7
[110]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002602-52</a>	A7
[111]	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	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000609-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000609-32</a>	A7
[112]	2014-000227-24	A Study of Thiotepa, Ifosphamide, Etoposide and Rituximab for the treatment of relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000227-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000227-24</a>	A1
[113]	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...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007305-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007305-36</a>	A7
[114]	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (N...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15</a>	A1

Nr.	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
[115]	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-ce...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002141-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002141-37</a>	A1
[116]	2018-001039-29	A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED, CONTROLLED STUDY INVESTIGATING THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF MOSUNETUZUMAB (BTCT4465A) IN COMBINATION WITH CHOP OR ...	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001039-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001039-29</a>	A1
[117]	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 adults not eligible for ASCT	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000175-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000175-13</a>	A7
[118]	2018-004522-29	Phase Ib/II trial of Histone Deacetylase Inhibitor CXD101 in combination with Programmed Cell Death Protein-1 Inhibitor Pembrolizumab for relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004522-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004522-29</a>	A7
[119]	2019-001073-86	Safety, Pharmacodynamics and Efficacy of MT-3724 for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory DLBCL	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001073-86">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001073-86</a>	A7

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-106 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 4-106 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCTL019C2201 (**JULIET**)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</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).
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	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 <math>\geq 18</math> 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"> <li>• Hauptkohorte: Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus US-Produktion (hergestellt von der Novartis-Produktionsstätte in Morris Plains, USA) behandelt wurden.</li> <li>• Kohorte A: Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus EU-Produktion (hergestellt vom Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland) behandelt wurden.</li> </ul> <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 <sup>a</sup>	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"> <li>• Aufnahme einer Zwischenanalyse, nachdem ca. 50 Patienten behandelt und über sechs Monate nachverfolgt wurden.</li> <li>• Aufnahme einer Run-in-Phase zur Sicherheit mit drei Patienten zur Bewertung des Sicherheitsprofils und der Produkteigenschaften von Tisagenlecleucel.</li> <li>• Aufnahme explorativer Endpunkte.</li> <li>• Modifikation der Eignungskriterien zur Sicherstellung einer homogenen Population.</li> </ul> <p>Amendment 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer histologischen Bestätigung eines Rezidivs durch zentrale pathologische Begutachtung vor Einschluss zur Bestätigung, dass die Patienten ein Rezidiv haben.</li> <li>• Präzisierung der „r/r-Erkrankung nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien ...“ zu „r/r-Erkrankung nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien inklusive Rituximab und Anthracyclin...“, um sicherzustellen, dass die Patienten zuvor eine Standardbehandlung erhalten haben.</li> <li>• Aktualisierung der angenommenen Toxizitäten, um detaillierte Empfehlungen zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu geben.</li> <li>• Ergänzungen hinsichtlich des Sicherheitsmonitorings der Leber.</li> <li>• Aktualisierung und Präzisierung der Pharmakokinetik (PK) und damit zusammenhängender Ziele und Endpunkte zur besseren Definierbarkeit spezifischer Analysen.</li> </ul> <p>Amendment 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierung, dass eine PET-CT innerhalb von vier Wochen vor der Infusion, jedoch vor der lymphozytendepletierenden (LD) Therapie erfolgen muss.</li> <li>• Präzisierung, dass mindestens ein weiteres Röhrchen (<i>Sentinel vial</i>) zusammen mit dem Leukapherese-Produkt eingeschickt werden muss.</li> </ul> <p>Amendment 4:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• 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).</li> <li>• 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.</li> <li>• Aktualisierung des CRS-Behandlungsalgorithmus mit zusätzlichen Details, um die Prüfer bei einem geeigneten CRS-Management zu unterstützen.</li> </ul> <p>Amendment 5:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme von etwa 10 zusätzlichen japanischen Patienten in die Hauptkohorte, so dass mindestens 6 zusätzliche Patienten behandelt werden können, um ein Minimum von 9 und ein Maximum von 13 japanischen Patienten zu gewährleisten, die mit CTL019 behandelt werden.</li> <li>• Die Protokolländerungen infolge Amendment 5 bedürfen nur der Genehmigung durch das IRB/IEC in Japan.</li> </ul> <p>Bei den Änderungen nimmt man an, dass sie keine Auswirkungen auf die Interpretation der Studienergebnisse hatten.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Haupteinschlusskriterien:</u> Die Studie schloss Erwachsene Patienten <math>\geq 18</math> Jahre mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) DLBCL nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin, ein mit einer Lebenserwartung <math>\geq 12</math> 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</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		mykotische Infektionen (z. B. Blutkultur positiv $\leq 72$ Stunden vor 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- $\zeta$ /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. Bis zum aktuellen Datenschnitt am 01.07.2019 hatten 115 Patienten eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten und wurden mindestens drei Monate nach der Infusion nachbeobachtet (Tabelle 11-1). Bei 38 der 115 infundierten Patienten ist das Follow-Up noch nicht abgeschlossen und 77 der 115 Patienten beendeten die Nachbeobachtung und damit die Studie aus verschiedenen Gründen vorzeitig (Tabellen 10-1*; 14.1-1.2; 14.1-1.3; Listing 16.2.1-1.3).
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	Siehe 3b.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studienbeginn, mit Begründung	
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 <math>ORR \leq 20\%</math> und einer Alternativhypothese <math>ORR &gt; 20\%</math> 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 Therapieabbruch	<p>Dem aktuellen Zwischenbericht vom 11. Dezember 2019 zum Datenschnitt vom 01. Juli 2019 geht ein weiterer Zwischenbericht vom 10. Oktober 2017 zum Datenschnitt vom 01. März 2017 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 <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüfltherapie 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.</li> <li>• Tod, der im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Therapie steht.</li> </ul> <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"> <li>• Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüfltherapie 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.</li> <li>• Tod, der im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Therapie steht.</li> <li>• Ein Patient entwickelt unkontrollierte T-Zell Proliferationen später als acht Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion, die nicht handhabbar ist.</li> <li>• Irgendein Patient entwickelt nachweisbare replikationskompetente Lentiviren während der Studie.</li> <li>• Der Sponsor, das DMC oder eine andere Aufsichtsbehörde entscheiden, dass die weitere Teilnahme an der Studie die Patientensicherheit gefährden könnte.</li> <li>• Der Sponsor entscheidet sich, die Entwicklung der Intervention dieser Studie zu beenden.</li> </ul> <p>Gründe für den vorzeitigen Ausschluss eines Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten können jederzeit freiwillig ihre Teilnahme an der Studie beenden.</li> <li>• Der Kontakt zum Patienten geht verloren (<i>Lost to follow-up</i>).</li> <li>• Der Prüfarzt ist der Ansicht, dass eine weitere Teilnahme schädlich für den Patienten sein könnte.</li> </ul> <p>Der Patient entwickelt eine Erkrankung, die einer Tisagenlecleucel-Therapie entgegensteht.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.



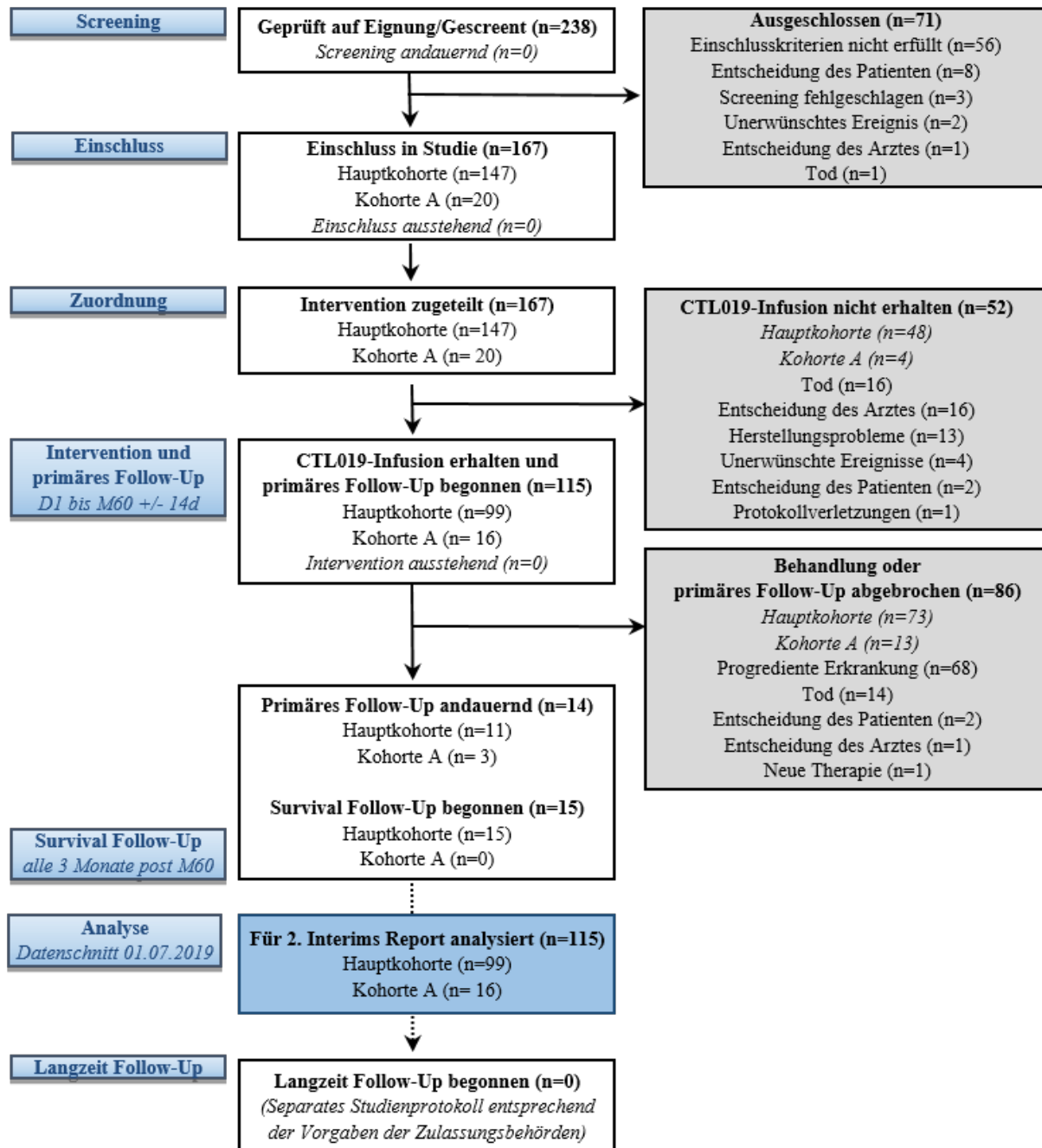
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
<b>10</b>	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.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und	<i>Bewertungskriterien:</i> <u>Wirksamkeit:</u> Hierzu zählen Bewertungen des Tumors: ORR (inklusive CR und PR), DOR, EFS, PFS, OS, TTR.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	sekundären Zielkriterien	<p><b>Sicherheit:</b> 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><b>Zelluläre Kinetik:</b> 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><b>Biomarker:</b> 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 <math>\leq 20\%</math> 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"> <li>• Das Screened Set umfasst alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung, die gescreent wurden.</li> <li>• 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 des Patienten von den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde.</li> <li>• Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.</li> <li>• 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.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Das Safety-Set umfasst alle Patienten, die die Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben (das Safety Set und das FAS sind in dieser Studie identisch).</li> <li>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.</li> <li>Das Pharmacokinetic Analysis Set besteht aus den Patienten, von denen mindestens eine auswertbare Probe zur PK-Konzentrationsmessung vorhanden ist.</li> </ul> <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"> <li>Histologische Subgruppen: DLBCL, nicht gesondert spezifiziert, transformierte Lymphome und andere.</li> <li>Molekulare Subgruppen: GC (Keimzentrumszellen), ABC (Aktivierte B-Zellen) und andere.</li> </ul> <p>Subgruppenanalysen zur Wirksamkeit:</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden in die Analysen eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Alter: &lt;40 Jahre, ≥40 Jahre bis &lt;65 Jahre, ≥65 Jahre</li> <li>Geschlecht: männlich, weiblich</li> <li>Rasse: kaukasisch, asiatisch, afro-amerikanisch, andere</li> <li>Ethnische Zugehörigkeit: Hispanisch oder lateinamerikanisch, andere</li> <li>Vorheriger Response Status: Refraktär bezogen auf die letzte Therapielinie, Rezidiv bezogen auf die letzte Therapielinie</li> <li>IPI (Internationaler Prognostischer Index) bei Einschluss: &lt;2 Risikofaktoren, ≥2 Risikofaktoren</li> <li>Anzahl an vorherigen Therapielinien anti-neoplastischer Therapie: ≤2 Linien, 3-4 Linien, ≥4 Linien</li> <li>Krankheitsstadium bei Baseline: I/II, III/IV</li> </ul> <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>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung	a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) Insgesamt 167 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 115 Patienten eine Tisagenlecleucel-Infusion (Hauptkohorte [n = 99]; Kohorte A [n = 16]). c) 115 Patienten.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt 52 der 167 eingeschlossene Patienten (Hauptkohorte [n = 48]; Kohorte A [n = 4]) brachen die Studie vor der geplanten Infusion ab und erhielten kein Tisagenlecleucel. Die Gründe für vorzeitigen Therapieabbruch waren: Tod [n = 16], Entscheidung des Arztes [n = 16], Herstellungsprobleme [n = 13], Unerwünschte Ereignisse [n = 4], Entscheidung des Patienten [n = 2] und Protokollverletzung [n = 1]. 86 Patienten schieden nach der Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie aus. Gründe: progrediente Erkrankung [n = 68]; Tod [n = 14]; Entscheidung des Patienten [n = 2]; Entscheidung des Arztes [n = 1]; Start einer neuen Therapie [n = 1]
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• First-Patient-First-Visit (FPFV): 29. Juli 2015.</li> <li>• Screening Zeitraum der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten [Erster Patient - Letzter Patient]: Hauptkohorte [17. August 2015 - 02. November 2017]; Kohorte A [30. Juni 2016 - 20. Juli 2017].</li> <li>• Zeitraum der Tisagenlecleucel-Infusionen [Erster Patient - Letzter Patient]: Hauptkohorte [05. Oktober 2015 - 20. Februar 2018]; Kohorte A [13. Oktober 2016 - 05. Oktober 2017].</li> <li>• Cut-off-Datum der zweiten Zwischenauswertung: 01. Juli 2019.</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Dies ist ein Zwischenbericht. Rekrutierung und Tisagenlecleucel-Infusion ist für alle 115 Patienten abgeschlossen. Die Follow-Up Phase der Studie dauert aktuell noch an.
<p><b>a: nach CONSORT 2010.</b></p> <p>AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DOR: Duration of Response; EAS: Efficacy analysis set; EFS: Event free survival [<i>ereignisfreies Überleben</i>]; FAS: Full analysis set; FPFV: First patient first visit; GC: germinal cell; HIV: Humanes Immunschwächevirus; IRC: Independent Review Committee; LD: Lymphozyten-depletion; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechen</i>]; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; PFS: Progression-free survival [<i>progressionsfreies Überleben</i>]; PK: Pharmakokinetik; PR: Partial Remission [<i>Teilremission</i>]; r/r DLBCL: refraktäres/rezidiertes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; TTR: Time to response; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

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



**Abbildung 16:** Patientenfluss nach CONSORT für die Studie **JULIET** (Stand: Datenschnitt 01. Juli 2019); Quellen: CCTL019C2201 Studienbericht 2019 Tabelle 14.1-1.1, 14.1-1.2; 14.1-1.3; Zusätzliche Analysen 2020 Tabelle 10-1; 11-1

Tabelle 4-107 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Locke et al. 2019

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Methoden</b>		
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting))	<p>Die Studienteilnehmer waren, für die die Behandlung qualifiziert, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Histologisch bestätigtes refraktäres großzelliges B-ZELL-Lymphom, einschließlich diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (<i>Diffuse Large B-Cell Lymphoma</i>, DLBCL), primär mediastinales B-Zell-Lymphom (<i>Primary Mediastinal B-Cell-Lymphoma</i>, PMBCL) und transformiertes follikuläres Lymphom (<i>Transformed Follicular Lymphoma</i>, TFL)</li> <li>• Eine refraktäre Erkrankung wird definiert als progrediente / stabile Erkrankung (<i>Progressive / Stable Disease</i>, PD / SD) als bestes Ansprechen auf die Erstlinien-Therapie oder Krankheitsprogression oder Rückfall innerhalb von 12 Monaten nach der autologen Stammzelltransplantation</li> <li>• Vortherapie mit einem monoklonalen Anti-CD20Antikörper sowie einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen</li> <li>• Patienten mit transformiertem DLBCL, welche eine vorherige Chemotherapie zur Behandlung des follikulären Lymphoms erhalten und refraktär auf die Chemotherapie sind</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) von 0 oder 1</li> <li>• Absolute Neutrophilenzahl von mindestens 1.000 pro <math>\mu\text{L}</math> und eine Thrombozytenzahl von mindestens 75.000 pro <math>\mu\text{L}</math></li> <li>• Adäquate Funktion von Organen</li> <li>• 18 Jahre oder älter</li> </ul> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autologe Stammzelltransplantation innerhalb von 6 Wochen nach der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie ZUMA-1</li> <li>• Vorgeschichte einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation</li> <li>• Vorangegangene zielgerichtete Therapie gegen CD19</li> <li>• Vorangegangene Therapie mit einem chimären Antigen-Rezeptor (CAR)</li> </ul> <p>Die Studie wurde in 22 Studienzentren (21 in den USA und 1 in Israel) durchgeführt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p>Zu Beginn der Studie wurde bei den eingeschlossenen Patienten eine Leukapherese durchgeführt, um periphere mononukleäre Blutzellen für die anschließende CAR T-Zellen Produktion zu gewinnen.</p> <p>Nach der Gewinnung von T-Zellen erhielten Patienten eine konditionierende Chemotherapie bestehend aus intravenösem Fludarabin (30 mg / m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag) und Cyclophosphamid (500 mg / m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag) an den Tagen -5, -4 und -3, bevor ihnen eine einzige Infusion Axi-Cel intravenös am Tag 0 verabreicht wurde. Die Zieldosis entsprach <math>2 \times 10^6</math> CAR-T-Zellen pro kg Körpergewicht.</p> <p>Die institutionelle Prüfungskommission jedes Studienstandorts überprüfte und genehmigte das Studienprotokoll und dessen Änderungen, und alle Patienten haben eine schriftliche Einwilligung gegeben.</p> <p>Die Studie wurde gemäß der Internationalen Konferenz zur Harmonisierung guter klinischer Praxis Richtlinien durchgeführt.</p> <p>In der Registrierungsperiode in Phase-II überprüfte ein unabhängiges <i>Data Safety Monitoring Board</i> die Sicherheits- und Aktivitätsdaten während der Registrierungsperiode in Phase-II, sofern es bei 20 und 50 Patienten in der Kohorte zur 3-monatigen Beurteilung der Krankheit kam.</p>
5	Studienziel	<p><b>Primäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase 1: Beurteilung der Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel)</li> <li>• Phase 2: Beurteilung der Wirksamkeit von Axi-Cel gemessen an der objektiven Ansprechrate bei Patienten mit DLBCL, PMBCL, und TFL</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Axi-Cel sowie anderen Endpunkten</li> </ul>
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p><u>Phase 1:</u> Als primären Endpunkt wurde die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die als dosislimitierende Toxizität (<i>Dose-Limiting Toxicity</i>, DLT) bewertet wurden, untersucht.</p> <p><u>Phase 2:</u> Die objektive Ansprechrate wurde als primären Endpunkt untersucht. Dies beinhaltete das komplette sowie das partielle Ansprechen und wurde durch den Prüfarzt bewertet.</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechen, bewertet durch das IRC</li> <li>• Dauer des Ansprechens (Zeit ab dem ersten objektiven Ansprechen auf eine Krankheitsprogression oder bis zum Zeitpunkt des Todes jeglicher Ursache)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (Zeitpunkt der Infusion bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache)</li> <li>• Gesamtüberleben (Zeitpunkt der Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache)</li> <li>• Inzidenz von unerwünschten Ereignissen und klinisch signifikante Veränderungen der Sicherheitslaborwerte</li> <li>• Anti-CD19 CAR T-Zellen Konzentration im Blut</li> <li>• Inzidenz von Anti-Axi-Cel-Antikörper</li> <li>• Zytokinkonzentrationen in Serum</li> </ul>
7	Fallzahl (falls zutreffend: Interimanalysen und Abbruchregelungen)	<p>Die erwartete Anzahl der Studienteilnehmer lag bei 118 bis 136 Personen. 6 bis 24 Patienten sollten in Phase 1 dieser Studie aufgenommen werden. Sofern die Studie in die Phase 2 übergeht, werden etwa 72 Patienten in die Kohorte 1 und bis zu 40 Patienten in die Kohorte 2 aufgenommen.</p> <p>Die Studie verwendet ein einarmiges Design, um eine Verbesserung der Ansprechrate in der DLBCL-Kohorte (<math>n \approx 72</math>) und in der gesamten Studienpopulation (Kohorte 1 und 2 zusammen; <math>n = 112</math>) zu erreichen.</p> <p>Die Wirksamkeit von Axi-Cel wird mit einer Power von mindestens 90 % gemessen, um mit einem einseitigen Alpha von 0,025 zwischen einer aktiven Therapie mit einer echten Ansprechrate von 40 % im Vergleich zu einer Therapie mit einer Ansprechrate von 20 % oder weniger unterscheiden zu können. Das gesamte einseitige Alpha von 0,025 wird zwischen der Kohorte 1 und der gesamten Studienpopulation gemäß der beschriebenen Methodik von Song 2007 und Wang 2007 unterteilt.</p> <p>Die ORR für Kohorte 1 soll mit einem einseitigen Alpha von 0,022 getestet werden und die ORR in der gepoolten Analyse des <i>modified Intention to Treat</i> (mITT)-Analyse-Sets mit einem einseitigen Alpha von 0,0075.</p> <p><b>Primäranalyse und Interimanalyse</b></p> <p>Die IA1-Futility-Analyse wurde durchgeführt, nachdem 20 Patienten 3 Monate nach der Behandlung mit Axi-Cel beobachtet wurden. Die IA2-Wirksamkeits- und Safety-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn 50 Patienten in der Kohorte 1 des mITT-Analyse-Sets bereits die Infusion von Axi-Cel bekommen haben und 3 Monate beobachtet wurden.</p> <p>Die Primäranalyse der Kohorte 1 erfolgte, nachdem alle Patienten 6 Monate nach der Behandlung mit Axi-Cel beobachtet wurden.</p> <p>Innerhalb der gesamten Studienpopulation wird eine Primäranalyse mit einem einseitigen Alpha von 0,0075</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		durchgeführt, nachdem alle Patienten der Kohorten 1 und 2 6 Monate nach der Behandlung mit Axi-Cel beobachtet wurden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung) Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend.  In Phase 2 werden die Patienten in zwei getrennte Kohorte aufgeteilt, die als Kohorte 1 und Kohorte 2 bezeichnet werden. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: Erwachsene Patienten mit refraktärem DLBCL</li> <li>• Kohorte 2: Erwachsene Patienten mit refraktärem PMBCL und TFL</li> </ul>
9	Verblindung	ZUMA-1 ist eine offene Studie. Weder die Studienteilnehmer noch die Prüferärzte waren gegenüber der Behandlung verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	<p>Inferentielle Statistiken wurden nur für den primären Endpunkt durchgeführt, der die Aktivität in Phase 2 eingeschriebene Patienten, die Axi-Cel erhielten, untersuchte. Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen aller behandelten Patienten und Änderungen der Laborwerte wurden tabellarisch dargestellt und mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst.</p> <p>Patienten, bei denen die Aktivität nicht gemäß dem <i>Independent Central Review Committee</i> bewertet wurde, wurden anhand von Aktivitätsanalysen aus Phase 1 ausgeschlossen. Die Sicherheitsanalyse umfasste alle Patienten, die in Phase 1 sowie Phase 2 Axi-Cel erhielten.</p> <p>Der Anteil an Patienten mit objektivem Ansprechen wurde mittels deskriptiver Statistiken zusammengefasst. Die Dauer des Ansprechens, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden mit einer <i>Time-to-Event-Analyse</i> über die Kaplan-Meier Methode ausgewertet. Die 95 % Konfidenzintervalle der <i>Respondern</i> wurden mit der <i>Clopper-Pearson</i>-Methode bestimmt.</p> <p>Für die Ereigniszeitanalysen wurden Patienten, die nicht gestorben sind, auf das letzte bekannte Lebensdatum, zensiert.</p> <p>War zum Zeitpunkt der Auswertung des progressionsfreien Überlebens und Dauer des Ansprechens für die Patienten keine Krankheitsprogression bzw. der Tod bekannt, so wurden diese zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt einer auswertbaren Krankheitsbeurteilung oder zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert.</p> <p>Die Konkordanz zwischen Aktivitätsbewertungen durch den Prüferarzt und dem <i>Independent Central Review (ICR) Committee</i> wurde als Anteil der Patienten, bei denen die zentralen Auswertungen von objektivem oder vollständigem</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ansprechen mit den Auswertungen des Prüfarztes übereinstimmen.</p> <p>Alle statistischen Analysen wurden im SAS (Version 9.4) durchgeführt.</p>
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Folgt im Anschluss an die Tabelle.
13	Rekrutierung	<p>Zwischen 19. Mai 2015 und 15. September 2016 wurden insgesamt 119 Patienten in die Studie eingeschlossen. 108 Patienten wurde Axi-Cel verabreicht, davon wurden 7 Patienten in Phase 1 und 101 Patienten in Phase 2 zugeteilt.</p> <p>Das <i>Cut-Off</i> der Datenanalyse fand am 11. August 2018 statt. Nach dem <i>Cut-Off</i> der Datenanalyse oder Therapieabbruch fand eine Sicherheits-Nachbeobachtung von 2 Jahren statt.</p> <p>Nachdem der letzte Patient das langfristige <i>Follow-up</i> abgeschlossen hat, „<i>lost to follow up</i>“ ist, die Zustimmung zurückzieht oder stirbt, was immer zuerst eintritt, gilt die Studie als vollendet.</p> <p>Alle Studienteilnehmer werden bis etwa 15 Jahre nach dem letzten eingeschriebenen Patienten beobachtet.</p>
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die Studie ZUMA-1 ist eine nicht randomisierte Studie. Die Patienten wurden basierend auf ihrer Erkrankung Kohorte 1 (DLBCL) oder Kohorte 2 (PMBCL und TFL) zugewiesen.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ITT Analyse-Set: 111 Patienten (100 %)</li> <li>• Leukapherese Analyse-Set: 111 Patienten (100 %)</li> <li>• <i>Conditioning</i> Analyse-Set: 103 Patienten (93 %)</li> <li>• Safety-Analyse-Set: 101 Patienten (91 %)</li> <li>• mITT-Analyse-Set: 101 Patienten (91 %)</li> </ul>
<b>a: nach TREND 2004.</b>		

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

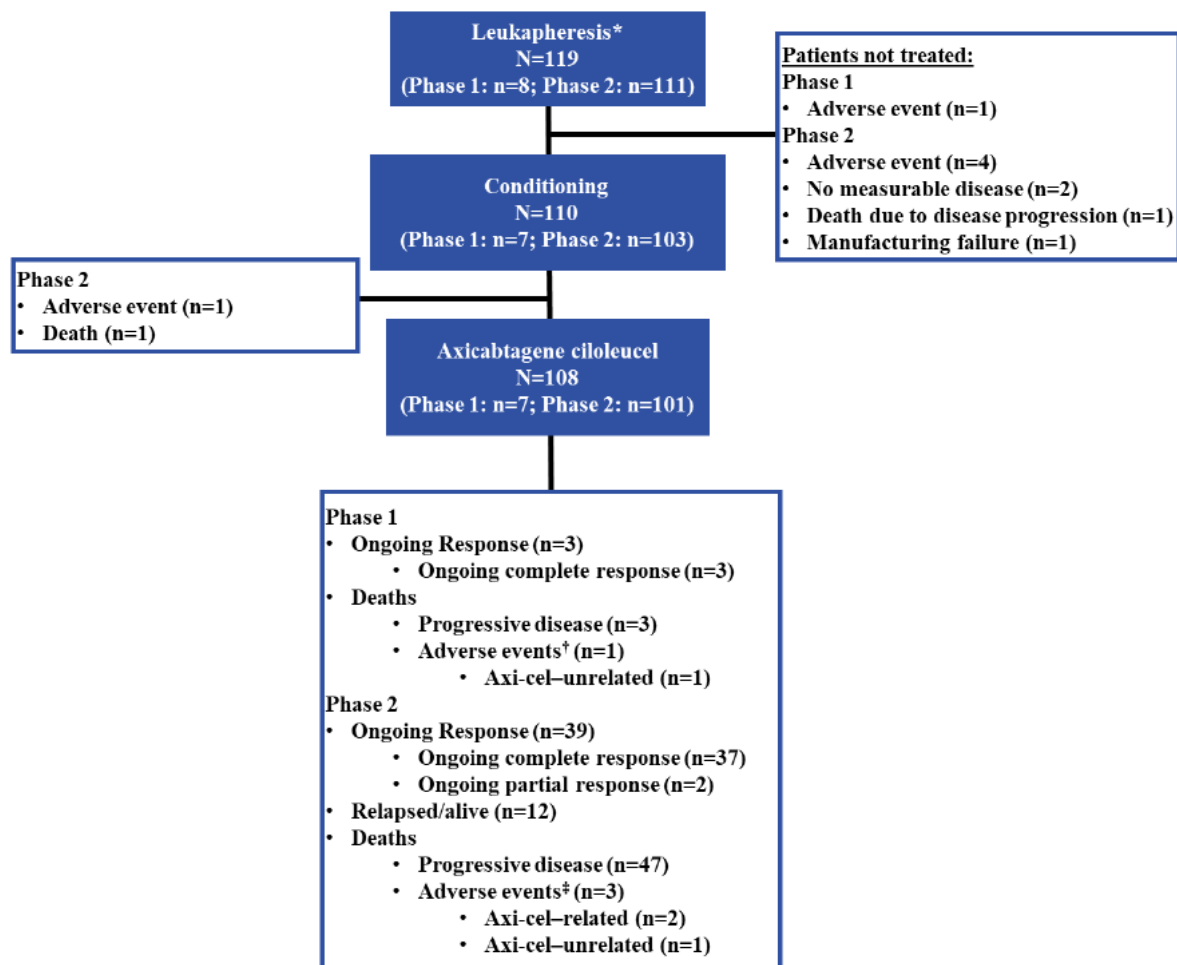


Abbildung 17: Flow-Chart der Patienten in der Studie ZUMA-1

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-108 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

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       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

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

ja       nein

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

---

---

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

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: endpunkübergreifend; 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 Therapieabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

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

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

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

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

---



---

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

z. B.

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

**ja**

**nein**

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

---



---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

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

*z. B.*

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

**ja**

**nein**

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

---

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---