

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

*Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen
(Tecartus[®])*

Gilead Sciences GmbH

Modul 4A

*Rezidiertes oder refraktäres MCL nach zwei oder
mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor
einschließen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	25
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	28
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	28
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	28
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	29
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	31
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	33
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	42
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	43
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	44
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	47
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	49
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	49
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	51
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	53
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	54
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	56
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	59
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	59
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	60
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	64
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	66

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	67
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	67
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	67
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	67
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	68
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	68
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	70
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	70
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	71
4.3.2.2.2	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	71
4.3.2.2.2.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	72
4.3.2.2.2.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.2.3	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	73
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	74
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	74
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	74
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	75
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	77
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	78
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten	79
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	79
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	80
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	90
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	91
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.3.3	Objektive Ansprechrates (ORR) – weitere Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.4	Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen	110
4.3.2.3.3.5	Bestes objektives Ansprechen (BOR)– weitere Untersuchungen .	119
4.3.2.3.3.6	EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen.....	123
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	125
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	146
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	192
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	193
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	193
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	194
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	203
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	204
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	204
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	204

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	204
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	205
4.6	Referenzliste.....	206
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		210
Anhang 4-A1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	211
Anhang 4-A2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	212
Anhang 4-A3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	212
Anhang 4-A4:	Suche nach weiteren Untersuchungen.....	212
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		213
Anhang 4-B1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	213
Anhang 4-B2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	214
Anhang 4-B3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	214
Anhang 4-B4:	Suche nach weiteren Untersuchungen	214
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		215
Anhang 4-C1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	215
Anhang 4-C2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	215
Anhang 4-C3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	215
Anhang 4-C4:	Suche nach weiteren Untersuchungen	215
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		216
Anhang 4-D1:	Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	216
Anhang 4-D2:	Suche nach RCT für indirekte Vergleiche.....	218
Anhang 4-D3:	Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien	218
Anhang 4-D4:	Suche nach weiteren Untersuchungen.....	218
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		220
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		230

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	18
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	19
Tabelle 4-3: Ergebnisse des MAIC	22
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	26
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	27
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	65
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	65

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	68
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	68
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	69
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	71
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	72
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	72
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	80
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-2, Kohorte 1, Safety-Analysis-Set).....	82
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	90
Tabelle 4-38: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-39: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set).....	92
Tabelle 4-40: Sensitivitätsanalyse für OS – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	94
Tabelle 4-41: Übersicht über die Todesfälle der mit KTE-X19 behandelten Patienten in Kohorte 1 – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Sets).....	96
Tabelle 4-42: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen	97
Tabelle 4-43: Ergebnisse für PFS – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)	97

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse für PFS – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)	99
Tabelle 4-45: Ergebnisse für PFS – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	101
Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse für PFS – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)..	103
Tabelle 4-47: Operationalisierung von ORR – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-48: Ergebnisse für ORR – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)....	107
Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Zeit von der KTE-X19-Infusion bis zum ersten OR“ – weitere Untersuchungen (Patienten mit einem OR im Inferential-Analysis-Set)	108
Tabelle 4-50: Ergebnisse für ORR – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	108
Tabelle 4-51: Operationalisierung von DOR – weitere Untersuchungen	110
Tabelle 4-52: Ergebnisse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Inferential-Analysis-Set mit OR)	110
Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Inferential-Analysis-Set mit OR)	112
Tabelle 4-54: Ergebnisse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Full-Analysis-Set mit OR)	115
Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Full-Analysis-Set mit OR)	116
Tabelle 4-56: Operationalisierung von BOR – weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-57: Ergebnisse für BOR – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)....	120
Tabelle 4-58: Ergebnisse für BOR – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)	121
Tabelle 4-59: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen	123
Tabelle 4-60: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zu Monat 6 und Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	124
Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zu Monat 6 – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set).....	125
Tabelle 4-62: Operationalisierung von UE – weitere Untersuchungen	125
Tabelle 4-63: Übersicht über die UE – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set).....	127
Tabelle 4-64: UE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 10\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	128
Tabelle 4-65: Ergebnisse für häufige nicht schwere UE (CTCAE-Grad < 3) nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set).....	132
Tabelle 4-66: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	136
Tabelle 4-67: SUE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	138
Tabelle 4-68: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ oder > 1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	140

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	141
Tabelle 4-70: Ergebnisse zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set).....	142
Tabelle 4-71: Ergebnisse zu Infektionen (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	143
Tabelle 4-72: Ergebnisse zu Hypogammaglobulinämie (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	144
Tabelle 4-73: Ergebnisse zu Immunogenität ^a (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	145
Tabelle 4-74: Ergebnisse zu replikationskompetenten Retroviren (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)	146
Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE.....	182
Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse ^a	186
Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien	192
Tabelle 4-78: In die Meta-Analyse eingeschlossene SoC-Studien	197
Tabelle 4-79: Ergebnisse des MAIC	200
Tabelle 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	203
Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-2	220
Tabelle 4-82 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	231

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Inferential-Analysis-Sets	93
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Inferential-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)	93
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Full-Analysis-Sets	95
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Full-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)	95
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets	100
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)	100
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	101
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets	104
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)	104
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse).....	105
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets mit OR	113
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets mit OR (Follow-up-Analyse)	114
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets mit OR (Sensitivitätsanalyse).....	114
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets mit OR	118
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets mit OR (Follow-up-Analyse)	118
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets mit OR (Sensitivitätsanalyse).....	119
Abbildung 19: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 1).....	147
Abbildung 20: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 2).....	147
Abbildung 21: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 3).....	148

Abbildung 22: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 4).....	148
Abbildung 23: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 5).....	149
Abbildung 24: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 6).....	149
Abbildung 25: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 7).....	150
Abbildung 26: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 8).....	150
Abbildung 27: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 1).....	151
Abbildung 28: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 2).....	152
Abbildung 29: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 3).....	152
Abbildung 30: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 4).....	153
Abbildung 31: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 5).....	153
Abbildung 32: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 6).....	154
Abbildung 33: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 7).....	154
Abbildung 34: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 8).....	155
Abbildung 35: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 1).....	156
Abbildung 36: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 2).....	156
Abbildung 37: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 3).....	157
Abbildung 38: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 4).....	157
Abbildung 39: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 5).....	158
Abbildung 40: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 6).....	158
Abbildung 41: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 7).....	159
Abbildung 42: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 8).....	159
Abbildung 43: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 1) – Follow-up- Analyse.....	160
Abbildung 44: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 2) – Follow-up- Analyse.....	161
Abbildung 45: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 3) – Follow-up- Analyse.....	161
Abbildung 46: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 4) – Follow-up- Analyse.....	162
Abbildung 47: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 5) – Follow-up- Analyse.....	162

Abbildung 48: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 6) – Follow-up-Analyse.....	163
Abbildung 49: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 7) – Follow-up-Analyse.....	163
Abbildung 50: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 8) – Follow-up-Analyse.....	164
Abbildung 51: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 1).....	165
Abbildung 52: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 2).....	165
Abbildung 53: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 3).....	166
Abbildung 54: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 4).....	166
Abbildung 55: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 5).....	167
Abbildung 56: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 6).....	167
Abbildung 57: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 7).....	168
Abbildung 58: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 8).....	168
Abbildung 59: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 1)	169
Abbildung 60: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 2)	170
Abbildung 61: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 3)	170
Abbildung 62: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 4)	171
Abbildung 63: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 5)	171
Abbildung 64: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 6)	172
Abbildung 65: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 7)	172
Abbildung 66: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 8)	173
Abbildung 67: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 1).....	174
Abbildung 68: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 2).....	174
Abbildung 69: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 3).....	175
Abbildung 70: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 4).....	175
Abbildung 71: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 5).....	176
Abbildung 72: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 6).....	176
Abbildung 73: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 7).....	177
Abbildung 74: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 8).....	177
Abbildung 75: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 1)	178
Abbildung 76: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 2)	179
Abbildung 77: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 3)	179

Abbildung 78: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 4)	180
Abbildung 79: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 5)	180
Abbildung 80: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 6)	181
Abbildung 81: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 7)	181
Abbildung 82: Meta-Analyse des OS mit festen Effekten für vier SoC-Studien (basierend auf einer Log-Normal Verteilung, die anhand des AIC [Akaike-Informationskriterium] ausgewählt wurde).....	198
Abbildung 83: Meta-Analyse des PFS mit festen Effekten für zwei SoC-Studien (basierend auf einer Log-Normal Verteilung, die anhand des AIC [Akaike-Informationskriterium] ausgewählt wurde).....	199
Abbildung 84: MAIC bezüglich OS für KTE-X19 versus SoC (geschätzte Kaplan-Meier-Kurven; ZUMA-2: Full-Analysis-Set)	201
Abbildung 85: MAIC bezüglich PFS für KTE-X19 versus SoC (geschätzte Kaplan-Meier-Kurven; ZUMA-2: Full-Analysis-Set)	202
Abbildung 86: Flow-Chart der ZUMA-2	229

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AIC	Akaike Informationskriterium (Akaike Information Criterion)
AlloSCT	Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation)
AUC	Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve)
Axi-Cel	Axicabtagen-Ciloleucel
BOR	Bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response)
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigen-Rezeptor
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CRS	Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFS	Krankheitsfreies Überleben (Disease-Free Survival)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-Free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
ESS	Effektiver Stichprobenumfang (Effective Sample Size)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IHC	Immunhistochemie
INN	Internationaler Freiname (International Nonproprietary Name)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
IWG	International Working Group
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LCI	Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval)
LDH	Laktatdehydrogenase
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
Max	Maximum
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten in der Studie/ in der Subgruppe
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis/ mit Merkmal
NCI	National Cancer Institute
ND	Nicht erhoben (Not Done)
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
OR	Odds Ratio Objektives Ansprechen (Objective Response)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Preferred Term
R-BAC	Rituximab, Bendamustin, Cytarabin
R-CHOP	Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
R-ESHAP	Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin
R-hyper-CVAD	Rituximab in Kombination mit hyperfraktioniertem Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason im Wechsel mit Methotrexat und Cytarabin
SAP	Statistischer Analyseplan
SCT	Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease) Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
s-MIPI	Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SoC	Standard of Care
SPD	Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UCI	Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberes Limit (Upper Limit of Normal)
VAS	Visuelle Analogskala

Abkürzung	Bedeutung
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Die Zulassung für Tecartus[®] wurde bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) unter dem internationalen Freinamen (International Nonproprietary Name, INN) „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ beantragt. In den USA hat Tecartus[®] unter dem Wirkstoffnamen „brexucabtagene autoleucel“ die Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) erhalten. Dieser Name kann in der Europäischen Union (EU) derzeit jedoch nicht verwendet werden, da er noch nicht durch die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) bestätigt wurde. Um die Lesbarkeit des Dossiers zu gewährleisten wird anstelle des INN im Folgenden ersatzweise der Entwicklungscode „KTE X19“ verwendet.

KTE-X19 ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma, MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor einschließen. KTE-X19 wurde durch die EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen. Dies wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt. Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V und § 12 Verfo des G-BA gilt der Zusatznutzen von KTE-X19 durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden als belegt. Das vorliegende Dossier dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von KTE-X19 zu bewerten, sollen laut der Verfo des G-BA vorrangig direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) herangezogen werden, die Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK Inhibitor einschließen, untersuchen. In diesen Studien soll das zu bewertende Arzneimittel mit Therapien verglichen werden, die bisher in Deutschland für die Behandlung dieser Patienten zugelassen sind. Dabei sind Studien, die patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berichten, zu bevorzugen. Da für das zu bewertende Arzneimittel bisher keine Studien durchgeführt wurden, die diese Anforderungen erfüllen, werden im Folgenden die Ergebnisse der offenen einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-2 zu KTE-X19 dargestellt.

Datenquellen

Die für dieses Dossier vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-2. Hauptquelle der im vorliegenden Modul 4 berichteten Ergebnisse war der zugehörige Studienbericht. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

In Abschnitt 4.4.2 wird zusätzlich ein Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) dargestellt. In diesen gingen verschiedene Studien ein, in denen Patienten mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet behandelt wurden.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich die nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, die getrennt für die Suche nach RCT und für die Suche nach weiteren Untersuchungen angegeben werden:

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

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit KTE-X19 gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit KTE-X19 abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend ^a	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	RCT	Nicht RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^b
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit KTE-X19 gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit KTE-X19 abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend ^a	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	Keine Einschränkung	
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^b

a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.

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

BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Da für diese Nutzenbewertung lediglich eine einarmige, unkontrollierte Studie (ZUMA-2) identifiziert wurde, wird auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei nicht-randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Das Design und die Methodik der Studie ZUMA-2 werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studienbeschreibung erfolgt in Anhang 4-E basierend auf dem Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statement für prospektive nicht randomisierte Studien.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Mit KTE-X19 steht für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, eine neue, potentiell kurative Therapieoption zur Verfügung. Für die Effektivität der Therapie spricht, dass das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) für die Patienten in der ZUMA-2 bisher noch nicht erreicht wurde. Ein Großteil der Patienten war zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes (24. Juli 2019) noch am Leben (45 von 60 Patienten im Inferential-Analysis-Set und 53 von 74 Patienten im Full-Analysis-Set). Die Wahrscheinlichkeit, 30 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 noch am Leben zu sein, betrug mehr als 60% (KM-Schätzer [95%-KI]: 66,0% [48,2; 78,9] im Inferential-Analysis-Set und 61,1% [44,7; 73,9] im Full-Analysis-Set).

Die Follow-up-Analyse (Cut-off Datum: 31. Dezember 2019) bestätigte die Ergebnisse der primären Analyse. Auch hier war ein Großteil der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben (44 von 60 Patienten im Inferential-Analysis-Set und 51 von 74 Patienten im Full-Analysis-Set), gegenüber der primären Analyse verstarben nur 1 bzw. 2 weitere Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, 36 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 noch am Leben zu sein, betrug auch hier mehr als 60% (KM-Schätzer [95%-KI]: 68,8% [52,7; 80,3] im Inferential-Analysis-Set und 63,2% [48,5; 74,8] im Full-Analysis-Set).

Dies entspricht einer bisher nie dagewesenen dramatischen Verbesserung der Prognose für diese stark vorbehandelten Patienten nach Versagen einer Ibrutinib-Therapie. In den Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet.

Auch das mediane Progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) wurde in der ZUMA-2 in der primären Analyse noch nicht erreicht und ähnlich wie beim OS betrug die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben 30 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 mehr als 50% (KM-Schätzer [95%-KI]: 56,9% [39,8; 70,8] im Inferential-Analysis-Set und 51,9% [36,4; 65,3] im Full-Analysis-Set). In der Follow-up-Analyse wurde das mediane PFS im Inferential-Analysis-Set ebenfalls noch nicht erreicht, im Full-Analysis-Set betrug es 16,2 Monate (95%-KI: [9,9; NE]). Die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben 33 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 betrug hier etwa 40-50% (KM-Schätzer [95%-KI]: 50,5% [33,6; 65,2] im Inferential-Analysis-Set und 43,0% [26,7; 58,3] im Full-Analysis-Set).

Ebenso bestätigen die Ergebnisse zum Ansprechen die gute Wirksamkeit von KTE-X19. Der Großteil der Patienten sprach auf die Therapie an, die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) betrug in der primären Analyse 93,3% im Inferential-Analysis-Set und 85,1% im Full-Analysis-Set. Der Anteil an Patienten mit einer mindestens 24-monatigen Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR) lag bei 59,7% (95%-KI: [41,8; 73,8]) im

Inferential-Analysis-Set und bei 59,3% (95%-KI: [41,5; 73,2]) im Full-Analysis-Set. Die Mehrheit der ansprechenden Patienten erreichte sogar ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) (66,7% im Inferential-Analysis-Set und 59,5% im Full-Analysis-Set).

Auch in der Follow-up-Analyse sprach der Großteil der Patienten auf die Therapie an, die ORR betrug 91,7% im Inferential-Analysis-Set und 83,8% im Full-Analysis-Set. Der Anteil an Patienten mit einer mindestens 33-monatigen DOR lag bei 52,7% (95%-KI: [34,5; 68,1]) im Inferential-Analysis-Set und bei 50,8% (95%-KI: [33,3; 65,8]) im Full-Analysis-Set. Die Mehrheit der ansprechenden Patienten erreichte auch hier ein CR (66,7% im Inferential-Analysis-Set und 59,5% im Full-Analysis-Set).

Zusätzlich liegen Ergebnisse des primären Datenschnitts der ZUMA-2 zum selbstbewerteten Gesundheitszustand der Patienten anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D) vor. Nach der KTE-X19-Infusion sank der Mittelwert der EQ-5D VAS zunächst (74,5 mm zu Woche 4 gegenüber 82,0 mm zu Studienbeginn). Im Verlauf verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patienten jedoch, sodass der Mittelwert der EQ-5D VAS zu Monat 6 (84,8 mm) den Wert zu Studienbeginn überstieg. Es handelt sich demnach um eine nur temporär auftretende Verschlechterung; insgesamt führt die Behandlung mit KTE-X19 zu einer leichten Verbesserung des Gesundheitszustands.

Das in der ZUMA-2 beobachtete Nebenwirkungsprofil der KTE-X19-Behandlung entspricht den mit einer Anti-CD19-Immuntherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen.

Obwohl es sich bei der ZUMA-2 um eine einarmige Studie handelt, sprechen die Ergebnisse des primären Datenschnitts und der Follow-up-Analyse auch für sich genommen schon für die Wirksamkeit von KTE-X19 bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL. Dies wird noch deutlicher bei einer Betrachtung der Ergebnisse im Vergleich zu früheren Studien, in denen Patienten mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen behandelt wurden.

Im Anwendungsgebiet des rezidivierten/ refraktären MCL, und insbesondere für Patienten, die bereits eine BTK-Inhibitor-Therapie erhalten haben, gibt es keine empfohlene Standardtherapie. Grundsätzlich können diese Patienten mit einer erneuten Immunchemotherapie, mit zielgerichteten Substanzen oder je nach individueller Eignung mit einer autologen oder allogenen Stammzelltransplantation (Autologous/Allogeneic Stem Cell Transplantation, ASCT/AlloSCT) behandelt werden. Eine Reihe von Publikationen berichtet jedoch Wirksamkeitsdaten aus Studien, in denen Patienten nach einer Ibrutinib-Behandlung verschiedene Therapien erhalten haben. Eine Meta-Analyse dieser Studien kann herangezogen werden, um die Daten aus der ZUMA-2 Studie mit Ergebnissen zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen (im Folgenden als Standard of Care, SoC bezeichnet) für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet zu vergleichen.

Da für die Meta-Analysen hauptsächlich kleine, retrospektive und nicht-vergleichende Studien zur Verfügung standen, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse eingeschränkt. Trotzdem

erlauben sie eine Einschätzung der mit den aktuell eingesetzten Therapieoptionen erreichbaren Wirksamkeit bezüglich der auch in der ZUMA-2 erhobenen Endpunkte OS, PFS und ORR. Es wurde ein MAIC durchgeführt, in welchem nach relevanten Faktoren adjustiert wurde, um einen indirekten Vergleich mit der Meta-Analyse zu ermöglichen.

Tabelle 4-3: Ergebnisse des MAIC

Endpunkt	Ergebnisse der ZUMA-2 (gewichtet)		Ergebnisse der Meta-Analyse		Vergleich ZUMA-2 vs. Meta-Analyse
ZUMA-2 (Inferential-Analysis-Set)					
	ESS	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b		HR [95%-KI] ^c
OS ^a	31,4	30,8 [26,0; 33,9] (Gompertz)	14,1 [11,7; 16,4] (Log-Normal)		0,17 [0,08; 0,36]
PFS ^a	14,5	22,9 [18,6; 26,7] (Exponentiell)	10,8 [7,6; 14,2] (Log-Normal)		0,40 [0,24; 0,65]
		% [95%-KI]	% [95%-KI]		OR [95%-KI]
ORR	25,8	96,3 [k. A.]	42,3 [27,4; 58,7]		35,59 [4,15; 305,26]
CR	34,3	69,0 [k. A.]	21,1 [10,6; 37,8] ^a		8,30 [2,78; 24,74]
ZUMA-2 (Full-Analysis-Set)					
	ESS	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b		HR [95%-KI] ^c
OS ^a	36,2	29,0 [24,7; 32,1] (Gompertz)	14,1 [11,7; 16,4] (Log-Normal)		0,18 [0,09; 0,38]
PFS ^a	16,3	19,4 [15,9; 22,8] (Log-Logistik)	10,8 [7,6; 14,2] (Log-Normal)		0,50 [0,31; 0,76]
		% [95%-KI]	% [95%-KI]		OR [95%-KI]
ORR	29,5	85,3 [k. A.]	42,3 [27,4; 58,7]		7,91 [2,35; 26,62]
CR	61,8	61,3 [k. A.]	21,1 [10,6; 37,8]		5,91 [2,09; 16,66]
<p>a: Das mittlere OS bzw. PFS ist definiert als die AUC der Überlebensfunktion von 0 bis 39 Monaten.</p> <p>b: Zur Berechnung des mittleren OS bzw. PFS wurde jeweils die KM-Kurve anhand einer Verteilung geschätzt. Die Verteilung mit dem niedrigsten AIC-Wert wurde herangezogen.</p> <p>c: Basierend auf der Hazard-Funktion von 0 bis 39 Monaten</p> <p>AIC: Akaike-Informationskriterium; AUC: Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ESS: Effektiver Stichprobenumfang (Effective Sample Size); HR: Hazard Ratio; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)</p>					

Die Ergebnisse des MAIC bezüglich des OS zeigen einen deutlichen Vorteil von KTE-X19 – so war das Mortalitätsrisiko unter KTE-X19 im Vergleich zu den anderen in den Studien

verwendeten Therapien um 83% (HR [95%-KI]: 0,17 [0,08; 0,36], Inferential-Analysis-Set) bzw. 82% (HR [95%-KI]: 0,18 [0,09; 0,38], Full-Analysis-Set) reduziert. Die Überlebensdauer war im Mittel etwa 15 Monate länger (30,8 Monate vs. 14,1 Monate im Inferential-Analysis-Set bzw. 29,0 Monate vs. 14,1 Monate im Full-Analysis-Set).

Auch in Bezug auf das PFS ergibt sich aus den Ergebnissen des MAIC ein Vorteil für KTE-X19. Hier war das Risiko gegenüber den anderen in den Studien verwendeten Therapien im Inferential-Analysis-Set um 60% und im Full-Analysis-Set um 50% reduziert (HR [95%-KI]: 0,40 [0,24; 0,65] bzw. HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,76]). Die Dauer des PFS war im Mittel etwa 12 bzw. 9 Monate länger (22,9 Monate vs. 10,8 Monate im Inferential-Analysis-Set und 19,4 Monate vs. 10,8 Monate im Full-Analysis-Set).

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie ist um ein Vielfaches und eindeutig statistisch signifikant gegenüber den in den SoC-Studien erhobenen Daten erhöht. So zeigten die adjustierten Ergebnisse bei 96,3% bzw. 85,3% der Matching-basierten Auswahl an Patienten in der ZUMA-2 (Inferential-Analysis-Set bzw. Full-Analysis-Set) ein Ansprechen auf die Therapie mit KTE-X19, bei 69,0% bzw. 61,3% der Patienten sogar ein CR. In den SoC-Studien konnte hingegen nur für 42,3% der Patienten ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, ein CR sogar nur für 21,1% der Patienten. Der Behandlungsunterschied ist anhand des Odds Ratio (OR) jeweils statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 35,59 [4,15, 305,26] bzw. 7,91 [2,35, 26,62] für das Ansprechen und 8,30 [2,78, 24,74] bzw. 5,91 [2,09, 16,66] für das CR). Die Chance für ein Ansprechen ist unter der Behandlung mit KTE-X19 demnach um das 35,59-fache (Inferential-Analysis-Set) bzw. 7,91-fache (Full-Analysis-Set) erhöht im Vergleich zu den SoC-Therapien, die Chance für ein CR um das 8,30-fache (Inferential-Analysis-Set) bzw. 5,91-fache (Full-Analysis-Set).

Beim MAIC konnte somit für alle Endpunkte ein deutlicher Vorteil zugunsten von KTE-X19 gegenüber SoC gezeigt werden, was auch als dramatischer Effekt angesehen werden kann.

Insgesamt bestätigen diese Daten die Annahme, dass die Behandlung mit KTE-X19 zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der Remission und des Überlebens von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bisher stehen für MCL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Mit Ausnahme der AlloSCT verfolgt keine davon einen kurativen Ansatz, diese ist allerdings aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren für viele Patienten nicht geeignet und zusätzlich durch die Verfügbarkeit eines passenden Spenders limitiert. Die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt daher eine besondere Herausforderung dar und die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten in den späteren Therapielinien spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider. Dementsprechend besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen. Mit KTE-X19 steht nun eine potenziell kurative neue Therapie

zur Verfügung, die eine gute Wirksamkeit bezogen auf das Überleben und das Ansprechen der Patienten zeigt und auch den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand verbessert.

Zusammenfassend lässt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, ableiten.

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.

Die Zulassung für Tecartus[®] wurde bei der EMA unter dem INN „Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen“ beantragt. In den USA hat Tecartus[®] unter dem Wirkstoffnamen „brexucabtagene autoleucel“ die Zulassung durch die FDA erhalten [1]. Dieser Name kann in der EU derzeit jedoch nicht verwendet werden, da er noch nicht durch die WHO bestätigt wurde. Um die Lesbarkeit des Dossiers zu gewährleisten wird anstelle des INN im Folgenden ersatzweise der Entwicklungscode „KTE-X19“ verwendet.

KTE-X19 ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen [2]. KTE-X19 wurde durch die EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen [3]. Dies wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [4]. Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von KTE-X19 durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden als belegt [5]. Das vorliegende Dossier dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von KTE-X19 zu bewerten, sollen laut der VerfO des G-BA vorrangig direkt vergleichende RCT herangezogen werden, die Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, untersuchen. In diesen Studien soll das zu bewertende Arzneimittel mit Therapien verglichen werden, die bisher in Deutschland für die Behandlung dieser Patienten zugelassen sind. Dabei sind Studien, die patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berichten, zu bevorzugen. Da für das zu bewertende Arzneimittel bisher keine Studien durchgeführt wurden, die diese Anforderungen erfüllen, werden im Folgenden die Ergebnisse der offenen einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-2 zu KTE-X19 dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Aus der in Abschnitt 4.2.1 beschriebenen Fragestellung ergeben sich die nachfolgend dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien, die getrennt für die Suche nach RCT und für die Suche nach weiteren Untersuchungen angegeben werden:

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

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit KTE-X19 gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit KTE-X19 abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend ^a	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	RCT	Nicht RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^b
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
1	Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	<ul style="list-style-type: none"> • Andere Erkrankungen • Gesunde Probanden • Tierexperimentelle Studien
2	Intervention	Behandlung mit KTE-X19 gemäß Fachinformation	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung mit KTE-X19 abweichend von der Fachinformation • Andere Interventionen
3	Vergleichstherapie	Nicht zutreffend ^a	
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann	Kein patientenrelevanter Endpunkt, der zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder der Verträglichkeit verwendet werden kann
5	Studientyp	Keine Einschränkung	
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	<ul style="list-style-type: none"> • Vollpublikation • Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) • Review-Artikel • Case Reports • Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse • Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden^b
<p>a: Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung als belegt. Der Vergleich gegenüber einer zVT entfällt somit.</p> <p>b: Dies gilt auch für in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert wurden.</p> <p>BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library am 28. Januar 2021 durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach KTE-X19 gesucht. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurde auf einen Filter für RCT und die Verwendung eines Indikationsblocks verzichtet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für RCT (Tabelle 4-4) sichergestellt.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane Library am 28. Januar 2021 durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach KTE-X19 gesucht. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurde auf einen Filter für RCT und die Verwendung eines Indikationsblocks verzichtet. Die Identifikation geeigneter Publikationen wurde mittels Review durch zwei Gutachter anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien für weitere Untersuchungen (Tabelle 4-5) sichergestellt.

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach RCT zu oben genannter Fragestellung wurde entsprechend der Vorgaben in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und über das ICTRP Search Portal am 28. Januar 2021 durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen bei der Suche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde am 28. Januar 2021 in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR und über das ICTRP Search Portal durchgeführt. Im Rahmen dieser Suchen wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden keine generellen Einschränkungen bei der Suche vorgenommen. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Zusätzlich wurde in den Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Webseite des G-BA wurde unter den Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V (Module 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]-Nutzenbewertungen, G-BA-Beschlüsse,

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

Tragende Gründe, Zusammenfassende Dokumentationen) gezielt nach Studien gesucht, die bei der Literaturrecherche oder der Studienregistersuche identifiziert wurden.

Eine Dokumentation der Suchstrategien ist nicht gefordert. Die Ergebnisse der Suchen werden in den Abschnitten 4.3.1.1.4 (für die Suche nach RCT) bzw. 4.3.2.3.1.4 (für die Suche nach weiteren Untersuchungen) dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Quellen werden in einem ersten Schritt durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Endnote X8) um etwaige Dubletten bereinigt. Die folgende Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Registersuche (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) erfolgt von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den zwei Personen aufgelöst. Die in der Selektion aus der bibliografischen Literaturrecherche als „möglicherweise relevant“ bzw. als anhand von Titel/Abstract „nicht abschließend zu bewerten“ eingeschätzten Publikationen werden im Volltext beschafft und anschließend erneut nach den in Abschnitt 4.2.2 benannten Kriterien beurteilt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Da für diese Nutzenbewertung lediglich eine einarmige, unkontrollierte Studie (ZUMA-2) identifiziert wurde, wird auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei nicht-randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Das Design und die Methodik der Studie ZUMA-2 werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studienbeschreibung erfolgt in Anhang 4-E basierend auf dem TREND-Statement für prospektive nicht randomisierte Studien. Der Abschnitt in Anhang 4-E der für die Beschreibung von RCT (basierend auf Consolidated Standards of Reporting Trials, CONSORT) vorgesehen ist, wird entsprechend adaptiert.

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

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

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

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika

In der relevanten Studie ZUMA-2 mit dem zu bewertenden Arzneimittel werden die Patienten anhand der folgenden demografischen und allgemeinen Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Land
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Morphologische Charakteristika
- Brückentherapie
- Ki-67 Immunhistochemie (IHC) (gemessen von einem zentralen Labor)
- Translokation t(11;14) Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) (gemessen von einem zentralen Labor)

- Cyclin D1 Überexpression (gemessen von einem lokalen Labor)
- Translokation t(11;14) oder Cyclin D1 Überexpression (gemessen von einem lokalen Labor)
- CD19 IHC positiv (gemessen von einem zentralen Labor)
- Erkrankungsstadium
- Vorhandensein von B-Symptomatik
- S (Beteiligung der Milz)
- E (extranodale Erkrankung)
- X (große Tumormasse)
- Laktatdehydrogenase (LDH) relativ zum oberen Limit
- Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (s-MIPI)
- Therapierefraktärität
- Vorangegangene ASCT
- Anzahl der vorangegangenen Therapieregime
- Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern
- Vorherige Platin-basierte Therapie
- Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen
- Vorherige Therapie mit Bendamustin
- Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen oder Bendamustin
- Vorherige Therapie mit einem BTK-Inhibitor
- Vorherige Therapie mit Ibrutinib
- Vorherige Therapie mit Acalabrutinib
- Vorherige Therapie mit Ibrutinib oder Acalabrutinib
- Vorherige Therapie mit Lenalidomid
- Vorherige Therapie mit einem Proteasominhibitor
- Vorherige Therapie mit Temsirolimus
- Vorherige Therapie mit einem anderen monoklonalen Antikörper
- Vorherige Therapie mit einer anderen experimentellen Substanz
- Ansprechen auf die letzte Behandlung (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT)
- Tumorlast (Summe der Produkte der Durchmesser [Sum of Products of Diameters, SPD])
- Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn

Patientenrelevante Endpunkte

Die nachfolgend dargestellten Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte lassen eine Bewertung der patientenrelevanten Behandlungseffekte für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels zu. Als patientenrelevant werden folgende Endpunkte eingestuft:

Mortalität

- Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS)
- Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR)
- Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)
- Bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response, BOR)
- Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D)

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) inkl. UE von speziellem Interesse
- UE differenziert nach Schweregrad
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- Häufige (S)UE nach Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT)

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von KTE-X19 und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum noch nicht verstorben waren, wurde die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Dies gilt nicht für Patienten, die erwiesenermaßen noch am Leben waren oder die nach dem jeweiligen Cut-Off-Datum verstarben; diese wurden zum jeweiligen Cut-Off-Datum zensiert. Es wurden alle Follow-up-Untersuchungen in die Herleitung des OS einbezogen.

Die Gesamtmortalität ist per Definition ein patientenrelevanter Endpunkt. Es ist von grundlegender Bedeutung, ob und wie lange ein Patient durch die erhaltene Therapie überlebt. Dies bestätigt auch der G-BA in seiner Verfo [5]. Die Operationalisierung als Tod jeglicher Ursache wurde gewählt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses bestimmter Todesfälle auf Basis von vermuteter Kausalität zu vermeiden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Infusion von KTE-X19 und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum nicht erfüllten, wurden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Das PFS wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (einschließlich Stammzelltransplantation [Stem Cell Transplantation, SCT]) erhoben wurden. Die PFS-Analysen werden sowohl gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien der International Working Group (IWG) von 2007 (Sensitivitätsanalyse) vorgenommen [6, 7].

Für Patienten mit onkologischen Erkrankungen stellt nach der Erstdiagnose die Nachricht über ein erneutes Auftreten bzw. einen Progress der Krankheit einen weiteren einschneidenden und psychisch belastenden Schritt in ihrem Krankheitsverlauf dar. Eine Studie von Herschbach et al. aus dem Jahr 2004 konnte zeigen, dass für Krebspatienten die Angst vor einem Progress die am häufigsten genannte Angst im Zusammenhang mit ihrer Erkrankung darstellt [8]. Es besteht ebenfalls eine Korrelation zwischen dem PFS und der Lebensqualität bzw. einem verbesserten Gesundheitszustand [9]. In klinischen Studien misst das PFS den direkten Effekt der Behandlung auf den Krankheitsverlauf mit objektiven und quantitativen Methoden. PFS ist ein anerkannter Endpunkt für Zulassungsbehörden und klinische Fachgesellschaften [10-12]. Zudem wurde PFS durch das IQWiG in seinem Abschlussbericht zu „Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen“ als patientenrelevant anerkannt: *„Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft“* [13].

Eine signifikante Verlängerung des Überlebens von Patienten ohne Verschlechterung der Erkrankung (PFS) mit akzeptablen Nebenwirkungen zeigt einen sowohl klinisch relevanten als

auch patientenrelevanten Nutzen hinsichtlich der Morbidität, insbesondere in der Erhaltungstherapie und bei palliativer Behandlung.

Objektive Ansprechrates (ORR)

Die Bewertung der ORR erfolgte durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano Klassifikation (Primärer Endpunkt der ZUMA-2-Studie) und durch den Prüfarzt gemäß der IWG 2007 Kriterien (Sensitivitätsanalyse) [6, 7]. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit CR oder partiellem Ansprechen (Partial Response, PR). Alle Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für ein objektives Ansprechen nicht erfüllten, wurden als Non-Responder eingestuft.

Das Ansprechen bzw. das Ausbleiben eines Ansprechens bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Es besteht eine enge Verbindung zwischen dem Ansprechen einer onkologischen Erkrankung auf die Therapie und der Progression. So ist das Ausbleiben eines Ansprechens für diese Patienten einem baldigen Versterben gleichzusetzen. Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen enormen psychologischen Effekt auf die betroffenen Patienten und somit einen hohen Stellenwert. Auch Patienten, deren Krebserkrankung ohne belastende körperliche Symptome verläuft, leiden an psychischen Symptomen. Häufig sind Patienten zunächst überwältigt von der Diagnose, sowohl bei de novo Erkrankungen als auch bei einem Rezidiv, und benötigen mehrere Stunden bis Tage, um diese schwerwiegende Veränderung in ihrem Leben zu realisieren und einzuordnen. Anschließend können einige oder auch alle der folgenden Gefühlszustände auftreten, wobei die Reihenfolge von Patient zu Patient variieren kann: Leugnung, Wut, Angst, Sorge, Hoffnung, Stress, Traurigkeit, Depression, Schuld, Einsamkeit und Dankbarkeit [14]. Ein vollständiges Ansprechen, welches im Rahmen des primären Endpunktes ORR erhoben wurde, ist gleichbedeutend mit der Abwesenheit einer nachweisbaren Erkrankung. Patienten ohne Progress beurteilen ihre Lebensqualität im Vergleich zu Patienten mit Rezidiv insgesamt besser [15], wohingegen Patienten, die von ihrem Progress erfahren, häufig schockiert, wütend, traurig oder verängstigt reagieren [16]. Zudem stellen das Ansprechen und dessen Ausmaß einen der wichtigsten prognostischen Marker für ein Überleben dar und ermöglicht eine direkte Bewertung der Intervention. Auch ist die Entscheidung über eine eventuell zu erfolgende weitere Behandlung des Patienten von der Art des Ansprechens auf die Therapie abhängig. Da überdies ein CR gemäß IWG 2007 Kriterien unter anderem eine vollständige Rückbildung sämtlicher klinisch nachweisbarer Krankheitserscheinungen und krankheitsbezogener Symptome mit einschließt und somit ein Erfolg der Therapie für den Patienten unmittelbar spürbar ist, wird ein CR nach diesen Kriterien auch vom G-BA als patientenrelevant angesehen [7, 17].

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten objektiven Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein objektives Ansprechen zeigten. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für eine Progression nicht erfüllten und nicht verstorben waren, wurden zu ihrem letzten

auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung zensiert. Die DOR wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (einschließlich SCT) erhoben wurden. Die Ableitung der DOR schließt Krankheitsbeurteilungen aus, die nach einer erneuten Behandlung mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen durchgeführt wurden.

Analysen wurden sowohl gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den IWG 2007 Kriterien (Sensitivitätsanalyse) vorgenommen [6, 7].

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer Chemotherapie mit den entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen noch sind Krankenhausaufenthalte zur Behandlung erforderlich. Zudem bedeutet das Auftreten eines Rezidivs nicht nur die Rückkehr körperlicher Symptome, sondern stellt auch eine psychische Belastung sowohl für den Patienten selbst als auch für dessen Angehörige dar [16, 18].

Bestes objektives Ansprechen (BOR)

Das BOR wurde für jeden Patienten basierend auf der Beurteilung des Ansprechens – CR, PR, stabile Erkrankung (Stable Disease, SD), progrediente Erkrankung (Progressive Disease, PD), nicht auswertbar (Not Evaluable, NE), nicht erhoben (Not Done, ND) – vorgenommen. Die Analysen wurden zu jedem Zeitpunkt sowohl gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den IWG 2007 Kriterien (Sensitivitätsanalyse) durchgeführt [6, 7]. Krankheitsbeurteilungen nach erneuter Behandlung mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen wurden ausgeschlossen.

EQ-5D VAS

Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender Patientenfragebogen zur Erfassung des aktuellen Gesundheitszustands. Er besteht aus zwei Komponenten: einem fünf-dimensionalen deskriptiven Teil und einer VAS [19]. Für die Nutzenbewertung sind nur die Ergebnisse der VAS relevant und werden daher im Dossier dargestellt. Anhand der VAS bewerten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Da die Einschätzung ihres momentanen Gesundheitszustands durch die Patienten selbst erfolgt, ist von der Patientenrelevanz dieses Endpunktes auszugehen. Zudem handelt es sich bei der EQ-5D VAS um ein weit verbreitetes, einfach zu handhabendes und validiertes Messinstrument [19, 20]. Entsprechend wurde auch in früheren Verfahren zur Nutzenbewertung die EQ-5D VAS bereits durch das IQWiG und den G-BA als patientenrelevanter Endpunkt in der Kategorie Morbidität anerkannt [21, 22].

Im Dossier werden die mittleren Werte der EQ-5D VAS zu Studienbeginn sowie zu den Nachbehandlungsvisiten (Woche 4, Monat 3, Monat 6) dargestellt. Außerdem wird der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte dargestellt. Der Schwellenwert 10 wurde in einer Studie mit 534 Krebspatienten als obere Spanne für die

relevante klinische Veränderung (Minimal Important Difference, MID) der EQ-5D VAS ermittelt [23].

Sicherheit

Die Erfassung der UE im Rahmen einer Studie hat die Festlegung des Sicherheitsprofils und des Nutzen-Risiko-Verhältnisses eines Arzneimittels als Ziel.

Als UE gilt jedes schädliche medizinische Ereignis, welches ein Studienteilnehmer erlebt. Das Ereignis muss nicht notwendigerweise im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Die Definition von UE schließt die Verschlechterung einer bereits bestehenden Erkrankung ein. Eine Verschlechterung deutet darauf hin, dass sich diese hinsichtlich Schwere, Häufigkeit und/oder Dauer verstärkt hat oder mit einem schlechteren Ausgang verbunden ist. Eine bereits bestehende Erkrankung, die sich während der Studie nicht verschlechterte oder während der Studie einen medizinischen Eingriff erforderte, wurde nicht als UE betrachtet.

Ein SUE ist ein UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Tödlich
- Lebensbedrohlich (setzt dem Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aus)
- Erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts
- Resultiert in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Invalidität
- Angeborene Anomalie/Geburtsfehler
- Aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis

Eine Krankheitsprogression, die durch Messung von malignen Läsionen auf Röntgenbildern oder mittels anderer Methoden festgestellt wurde, wurde nicht als UE berichtet. Zum Tod aufgrund von Krankheitsprogression in Abwesenheit von Anzeichen und Symptomen sollte der primäre Tumortyp (z. B. als B-Zell-Lymphom) berichtet werden. Wenn ein UE auf die zu untersuchende Krankheit zurückzuführen ist, sind die Anzeichen und Symptome zu berichten. Eine Verschlechterung der Anzeichen und Symptome der in der Studie untersuchten Malignität wurde als UE gemeldet. Wenn die Progression der Malignität innerhalb von 3 Monaten nach dem letzten Tag der konditionierenden Chemotherapie oder der Infusion von KTE-X19 tödlich endet, wird das Ereignis als SUE Grad 5 erfasst mit Hilfe der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03.

Die UE werden von Studieneinschluss (d. h. Beginn der Leukapherese) bis 3 Monate nach der Infusion von KTE-X19 erhoben. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach Behandlung mit KTE-X19 oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische UE berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Autoimmunerkrankungen sowie sekundäre Malignitäten.

Die UE werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 22.0 kodiert. Der Schweregrad der UE wird nach NCI-CTCAE Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) werden sowohl als Syndrom mit Hilfe einer für das CRS spezifischen Bewertungsskala [24] sowie mittels NCI-CTCAE Version 4.03 klassifiziert. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit dem CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UE berichtet. Alle UE werden anhand der MedDRA SOC sowie der PT und dem Schweregrad erfasst. Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UE angesehen.

Die Infusion mit KTE-X19 wird einmalig verabreicht. Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ist daher nicht möglich. Aus diesem Grund konnte der Endpunkt „Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen“ nicht erhoben werden.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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 verwendet⁶ werden.

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

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

Es wurde keine Meta-Analyse durchgeführt, da lediglich eine Studie eingeschlossen wurde.

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.

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

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

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 primäre Analyse (ORR) basiert gemäß dem Statistischen Analyseplan (SAP) auf dem Inferential-Analysis-Set. Dieser enthält die ersten 60 behandelten Patienten, daher werden alle Wirksamkeitsendpunkte basierend auf diesem Analyse-Set ausgewertet. Des Weiteren werden für alle Endpunkte auch Analysen anhand des Full-Analysis-Sets durchgeführt, dieser enthält alle eingeschlossenen Patienten. Diese Analyse wird für diese Nutzenbewertung als Sensitivitätsanalyse angesehen.

Gemäß SAP basiert die primäre Analyse für ORR auf dem zentralen radiologischen Review der Krankheitsbeurteilungen. Hier erfolgen Sensitivitätsanalysen basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes. Auch für die Wirksamkeitsendpunkte PFS, DOR und BOR basieren die primären Analysen auf den zentralen radiologischen Reviews der Krankheitsbeurteilungen. Es werden Sensitivitätsanalysen basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes durchgeführt.

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.

Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Interaktionstests sind allerdings im Rahmen nicht kontrollierter Studien nicht möglich. Bei einarmigen Studien kann nicht zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken differenziert werden. Insgesamt sind die im Ergebnisteil präsentierten Subgruppenresultate vorsichtig zu interpretieren. Die Darstellung der Ergebnisse für die Subgruppen erfolgt deskriptiv oder mit Hilfe von Forest-Plots.

Im Folgenden werden die im Rahmen der Studie ZUMA-2 betrachteten Subgruppen für alle dargestellten Wirksamkeitsendpunkte sowie für die Sicherheitsendpunkte dargestellt. Die Subgruppenvariablen mit den jeweiligen Trennpunkten wurden gemäß dem SAP der ZUMA-2 ausgewählt.

- ECOG-PS (0 vs. 1)
- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Abstammung (weiß vs. asiatisch vs. Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln vs. schwarz oder afro-amerikanisch vs. andere)
- Rezidierte/ refraktäre Subgruppe (rezidiert nach ASCT vs. rezidiert nach der letzten MCL-Therapie vs. refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie)
- Morphologische Charakteristika (klassisches MCL vs. blastoides MCL vs. andere vs. unbekannt)
- Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor (< median vs. ≥ median bzw. <30% vs. ≥30% bzw. <50% vs. ≥50%)
- Translokation t(11;14) FISH / Zentrallabor (detektiert vs. nicht detektiert vs. fehlend)

- Cyclin D1 Überexpression (ja vs. nein)
- Erkrankungsstadium (II vs. III-IV bzw. II-III vs. IV)
- B-Symptomatik (ja vs. nein)
- S (Beteiligung der Milz) (ja vs. nein)
- E (extranodale Erkrankung) (ja vs. nein)
- X (große Tumormasse) (ja vs. nein)
- Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn (positiv vs. negativ vs. unklar vs. nicht bestimmt)
- s-MIPI (niedriges Risiko vs. mittleres Risiko oder hohes Risiko)
- Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (1 vs. 2-3 vs. ≥ 4)
- Vorherige Behandlung mit anderen Therapien (Anthrazykline, Bendamustin, Ibrutinib, Lenalidomid, Anti-CD20 monoklonale Antikörper, Temsirolimus, vorangegangene ASCT, Proteasomhibitoren, Platinum, Acalabrutinib)
- Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn ($<$ median vs. \geq median)
- CD19 IHC positiv (ja vs. nein)
- Tocilizumab nach Studienbeginn (ja vs. nein)
- Steroide nach Studienbeginn (ja vs. nein)
- Tocilizumab und Steroide nach Studienbeginn (ja vs. nein)
- Tocilizumab oder Steroide nach Studienbeginn (ja vs. nein)
- Brückentherapie erhalten (ja vs. nein)

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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.*

Da für diese Nutzenbewertung lediglich eine einarmige, unkontrollierte Studie (ZUMA-2) identifiziert wurde, wird in Abschnitt 4.4.2 ein MAIC dargestellt. In diesen gingen verschiedene Studien ein, in denen Patienten mit den derzeit verfügbaren Therapieoptionen im betrachteten Anwendungsgebiet behandelt wurden.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Es liegen keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im betrachteten Anwendungsgebiet vor.

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-6 ist der 28. Januar 2021.

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

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Der Verlauf der am 28. Januar 2021 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 1 dokumentiert. Die Recherche ergab 42 Treffer, darunter waren 10 Duplikate. Alle verbleibenden 32 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen, dementsprechend wurden keine Volltexte gesichtet. Es konnte somit keine relevante Publikation identifiziert werden.

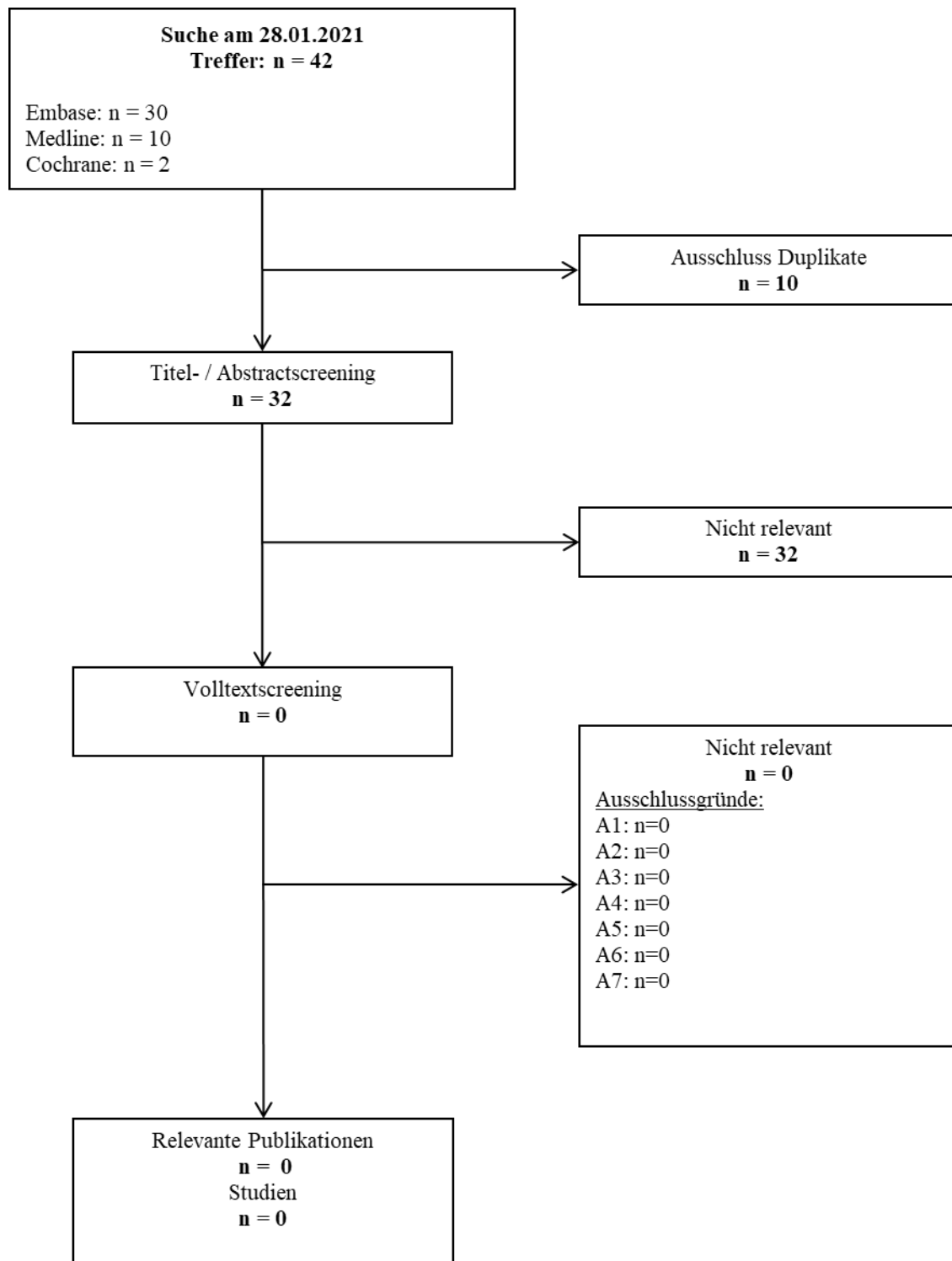


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
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.				

Durch die Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken wurde keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 28. Januar 2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) 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 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Gemäß der Anforderungen der Modulvorlage in Abschnitt 4.2.3.4 zur Suche auf der Internetseite des G-BA „genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden“. Da die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers keine relevanten RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel enthält und auch in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert wurde, wurde demnach auf eine Suche auf der Internetseite des G-BA verzichtet.

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

Nicht zutreffend, da keine Recherche durchgeführt wurde.

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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es wurde keine für die Beantwortung der vorliegenden Fragestellung relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

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 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Tabelle 4-13: 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, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

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 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 ≥ 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 4-16: 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 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

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 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ 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 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 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 4-20: 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>
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend						

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 Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-22: 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 4-23: 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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.1 <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 4-27: 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 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.2 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.

4.3.2.2.3 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ZUMA-2	ja	ja	abgeschlossen	Primäre Analyse: Nachdem 60 Patienten in Kohorte 1 mit KTE-X19 behandelt wurden und ihr Ansprechen 6 Monate nach Bestimmung des Krankheitsstatus zu Woche 4 beurteilt wurde Nachbeobachtung: Bis zu 15 Jahre nach Behandlung des letzten Patienten	Kohorte 1: KTE-X19 (2x10 ⁶ Zellen/kg), Axi-Cel Kohorte 2: KTE-X19 (0,5x10 ⁶ Zellen/kg)
ZUMA-18	nein	ja	laufend	Expanded Access	KTE-X19
Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-29 ist der 28. Januar 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-29 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ZUMA-18	Keine Ergebnisse verfügbar

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Der Verlauf der am 28. Januar 2021 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 2 dokumentiert. Die Recherche ergab 42 Treffer, darunter waren 10 Duplikate. Von den verbleibenden 32 Treffern wurden 31 Treffer anhand des Titel-/Abstractscreenings

ausgeschlossen. Eine Publikation wurde im Volltext gesichtet und als relevanter Treffer für die Nutzenbewertung des zu bewertende Arzneimittels eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um eine Publikation, die Ergebnisse der Studie ZUMA-2 berichtet [25].

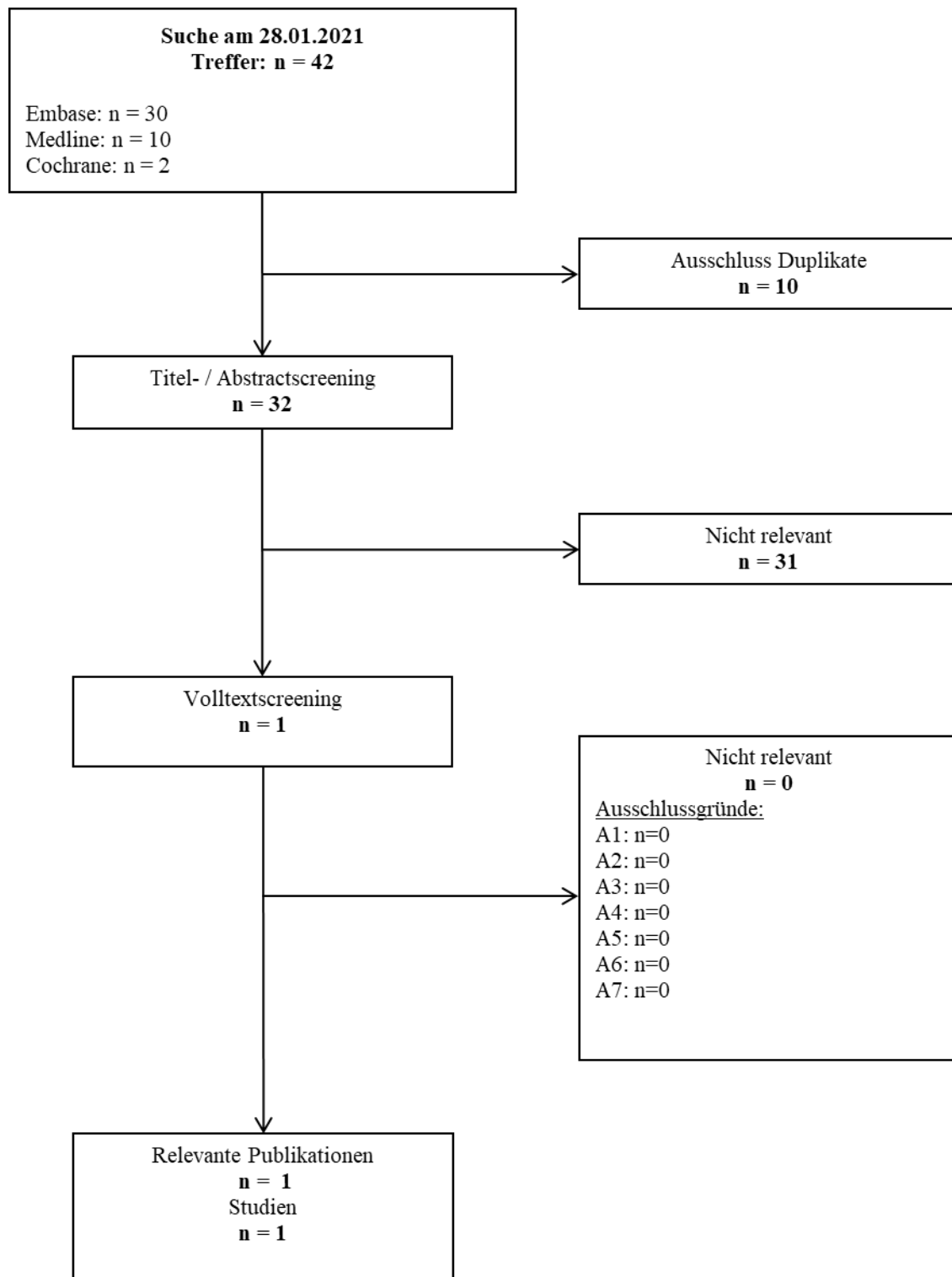


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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 4-29) 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 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZUMA-2	clinicaltrials.gov [26] EU-CTR [27] ICTRP [28]	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-31 ist der 28. Januar 2021.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-29) 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 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Gemäß der Anforderungen der Modulvorlage in Abschnitt 4.2.3.4 zur Suche auf der Internetseite des G-BA „genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden“. Da die Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers nur eine relevante Studie, die ZUMA-2, enthält und auch nur diese in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifiziert wurde, wurde auf der Internetseite des G-BA nur nach dieser Studie gesucht. Die Suche ergab keine Treffer.

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

Der Stand der Information in Tabelle 4-32 ist der 28. Januar 2021.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ZUMA-2	ja	ja	nein	ja [29, 30]	ja [26-28]	ja [25]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

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.

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ZUMA-2	Prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase 2-Studie mit 2 Kohorten ^a	Erwachsene Patienten mit rezidiertem/refraktärem MCL, nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20 Antikörper und einem BTK-Inhibitor.	Eingeschlossen: Kohorte 1 ^a : n=74 (KTE-X19, 2x10 ⁶ Zellen/kg) n=10 (Axi-Cel) Kohorte 2 ^a : n=17 (KTE-X19, 0,5x10 ⁶ Zellen/kg) Behandelt mit KTE-X19, 2x10 ⁶ Zellen/kg aus Kohorte 1: n=68 Behandelt mit KTE-X19, 0,5x10 ⁶ Zellen/kg aus Kohorte 2: n=14	Jeder Patient durchläuft folgende Studienabschnitte: - Screening - Enrollment/Leukapherese - Brückentherapie (falls zutreffend) - Konditionierende Chemotherapie - Behandlung mit der Studienmedikation - Auswertung nach der Behandlung - Langzeit Follow-up-Periode <u>Interimsanalysen für Kohorte 1^a:</u> - Nachdem 10 Patienten behandelt und für 30 Tage beobachtet wurden - Nachdem 20 Patienten behandelt wurden und nach 3 Monaten ihr Ansprechen ausgewertet werden	33 Zentren in den USA, Frankreich, Deutschland und den Niederlanden. Mai 2016 – Juli 2019 (primäre Analyse ^b) Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 Snapshot-Datum: 10. Juni 2020 (ergänzende Darstellung) Laufende Nachbeobachtung bis zu 15 Jahre Voraussichtliches Ende: Mai 2034	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS PFS DOR BOR EQ-5D VAS UE

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				konnte - Nachdem 38 Patienten behandelt wurden und nach 6 Monaten ihr Ansprechen ausgewertet werden konnte - Nachdem 44 Patienten behandelt und für 30 Tage beobachtet wurden.		
				<u>Interimsanalyse für Kohorte 2^a:</u> - Nachdem 10 Patienten behandelt und für 30 Tage beobachtet wurden		
a: Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Patienten aus Kohorte 1 relevant, die mit KTE-X19, 2x10 ⁶ Zellen/kg behandelt wurden. Daher werden ausschließlich diese Patienten im Folgenden weiter dargestellt.						
b: Nachdem 60 Patienten in Kohorte 1 mit KTE-X19 behandelt wurden und ihr Ansprechen 6 Monate nach Bestimmung des Krankheitsstatus zu Woche 4 beurteilt wurde Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BOR: Bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response); BTK: Bruton-Tyrosinkinase; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	ggf. weitere Spalten mit <i>Behandlungscharakteristika</i> z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
ZUMA-2	Kohorte 1: Einmalige Infusion mit KTE-X19, 2x10 ⁶ Zellen/kg (höchstens 2x10 ⁸ Zellen bei Patienten ab 100 kg)	---	Die Patienten wurden einer Leukapherese unterzogen. Im Anschluss daran erfolgte falls nötig eine Brückentherapie und eine konditionierende Chemotherapie (Fludarabin 30 mg/m ² /Tag, Cyclophosphamid 500 mg/m ² /Tag jeweils über 3 Tage)

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-2, Kohorte 1, Safety-Analysis-Set)

	Kohorte 1 (N=68)
Alter in Jahren	
Mittelwert (SD)	63,2 (7,9)
Median (Min; Max)	65,0 (38; 79)
Alter in Jahren, n (%)	
<65 Jahre	29 (42,6)
≥65 Jahre	39 (57,4)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	57 (83,8)
Weiblich	11 (16,2)
Ethnie, n (%)	
Hispanisch oder Latino	11 (16,2)
Nicht hispanisch oder Latino	55 (80,9)
Abstammung, n (%)	
Schwarz oder afro-amerikanisch	1 (1,5)
Weiß	62 (91,2)
Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln	1 (1,5)
Andere	4 (5,9)

	Kohorte 1 (N=68)
Land, n (%)	
USA	62 (91,2)
Frankreich	3 (4,4)
Niederlande	2 (2,9)
Deutschland	1 (1,5)
ECOG-PS, n (%)	
0	44 (64,7)
1	24 (35,3)
Morphologische Charakteristika, n (%)	
Klassisches MCL	40 (58,8)
Diffus	20 (29,4)
Nodulär	10 (14,7)
Pleomorph	4 (5,9)
Andere	6 (8,8)
Blastoides MCL	17 (25,0)
Andere	1 (1,5)
Unbekannt	10 (14,7)
Brückentherapie erhalten, n (%)	
Ja	25 (36,8)
Nein	43 (63,2)
Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor	
n	49
Mittelwert (SD)	57,1 (27,0)
Median (Min; Max)	65,0 (1; 95)
Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor, n (%)	
<30%	9 (13,2)
≥30%	40 (58,8)
Translokation t(11;14) FISH / Zentrallabor, n (%)	
Detektiert	45 (66,2)
Nicht detektiert	2 (2,9)
Fehlend	21 (30,9)
Cyclin D1 Überexpression / lokales Labor, n (%)	
Ja	63 (92,6)
Nein	5 (7,4)
Translokation t(11;14) oder Cyclin D1 Überexpression / lokales Labor, n (%)	
Ja	68 (100)

	Kohorte 1 (N=68)
CD19 IHC positiv / Zentrallabor, n (%)	
Ja	47 (69,1)
Nein	4 (5,9)
Fehlend	17 (25)
Erkrankungsstadium, n (%)	
II	2 (2,9)
III	8 (11,8)
IV	58 (85,3)
B-Symptomatik, n (%)	
Ja	5 (7,4)
Nein	63 (92,6)
S (Beteiligung der Milz), n (%)	
Ja	23 (33,8)
Nein	45 (66,2)
E (extranodale Erkrankung), n (%)	
Ja	38 (55,9)
Nein	30 (44,1)
X (große Tumormasse), n (%)	
Ja	7 (10,3)
Nein	61 (89,7)
LDH relativ zum oberen Limit, n (%)	
LDH < 0,67 ULN	16 (23,5)
0,67 ULN ≤ LDH < ULN	24 (35,3)
ULN ≤ LDH < 1,5 ULN	15 (22,1)
1,5 ULN ≤ LDH	11 (16,2)
Fehlend	2 (2,9)
s-MIPI, n (%)	
Niedriges Risiko	28 (41,2)
Mittleres Risiko	29 (42,6)
Hohes Risiko	9 (13,2)
Fehlend	2 (2,9)
Rezidierte/ refraktäre Subgruppe, n (%)	
Rezidiert nach ASCT	29 (42,6)
Refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie	27 (39,7)
Rezidiert nach der letzten MCL-Therapie	12 (17,6)

	Kohorte 1 (N=68)
Vorangegangene ASCT, n (%)	
Ja	29 (42,6)
Nein	39 (57,4)
Anzahl der vorangegangenen Therapieregime, n (%)	
n	68
Mittelwert (SD)	3,3 (1,0)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 5)
1	1 (1,5)
2	12 (17,6)
3	30 (44,1)
4	14 (20,6)
5	11 (16,2)
Vorherige Therapie mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern, n (%)	
Ja	68 (100)
Vorherige Platin-basierte Therapie, n (%)	
Ja	16 (23,5)
Nein	52 (76,5)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen, n (%)	
Ja	49 (72,1)
Nein	19 (27,9)
Vorherige Therapie mit Bendamustin, n (%)	
Ja	37 (54,4)
Nein	31 (45,6)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen oder Bendamustin, n (%)	
Ja	67 (98,5)
Nein	1 (1,5)
Vorherige Therapie mit BTK-Inhibitoren, n (%)	
Ja	68 (100)
Vorherige Therapie mit Ibrutinib, n (%)	
Ja	58 (85,3)
Nein	10 (14,7)
Vorherige Therapie mit Acalabrutinib, n (%)	
Ja	16 (23,5)
Nein	52 (76,5)

	Kohorte 1 (N=68)
Vorherige Therapie mit Ibrutinib und Acalabrutinib, n (%)	
Ja	6 (8,8)
Nein	62 (91,2)
Vorherige Therapie mit Lenalidomid, n (%)	
Ja	19 (27,9)
Nein	49 (72,1)
Vorherige Therapie mit einem Proteasom-inhibitor, n (%)	
Ja	25 (36,8)
Nein	43 (63,2)
Vorherige Therapie mit Temsirolimus, n (%)	
Nein	68 (100)
Vorherige Therapie mit einem anderen monoklonalen Antikörper, n (%)	
Nein	68 (100)
Vorherige Therapie mit einer anderen experimentellen Substanz, n (%)	
Ja	11 (16,2)
Nein	57 (83,8)
Ansprechen auf die letzte Behandlung (für Patienten ohne Rezidiv nach ASCT), n (%)	
CR	6 (8,8)
PR	6 (8,8)
Stabile Erkrankung	6 (8,8)
Fortschreitende Erkrankung	20 (29,4)
Unbekannt	1 (1,5)
Tumorlast (SPD) / Zentrale Bestimmung (mm²)	
n	63
Mittelwert (SD)	3330,2 (3695,1)
Median (Min; Max)	1818,0 (260; 16878)
Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn, n (%)	
Negativ	27 (39,7)
Positiv	37 (54,4)
Unklar	3 (4,4)
Nicht bestimmt	1 (1,5)

	Kohorte 1 (N=68)
Tatsächliche Beobachtungszeit^a nach der KTE-X19-Infusion, primäre Analyse (Monate)	
n	68
Mittelwert (SD)	13,7 (9,6)
Median (Min; Max)	10,3 (1,2; 32,3)
Tatsächliche Beobachtungszeit^a nach der KTE-X19-Infusion, Follow-up-Analyse (Monate)	
n	68
Mittelwert (SD)	16,5 (10,0)
Median (Min; Max)	14,2 (1,2; 35,9)
a: Zeit vom Datum der Infusion bis zum Datum des Todes oder zuletzt bekanntes Datum, an dem der Patient noch am Leben ist.	
ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; IHC: Immunhistochemie; LDH: Laktatdehydrogenase; Max: Maximum; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); s-MIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); ULN: Oberes Limit (Upper Limit of Normal)	

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

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

Studie und Studienpopulation

ZUMA-2 ist eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase 2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20 Antikörper und einem BTK-Inhibitor untersucht.

Patienten wurden in zwei separaten Kohorten eingeschlossen und behandelt. In Kohorte 1 wurden 74 Patienten eingeschlossen, von denen 68 Patienten mit einer Dosis von 2×10^6 KTE-X19-Zellen/kg behandelt wurden. Weitere 10 Patienten in Kohorte 1 erhielten Axicabtagen-Ciloleucel (Axi-Cel) in einer Dosierung von 2×10^6 Zellen/kg. In Kohorte 2 wurden 17 Patienten eingeschlossen, von denen 14 Patienten eine Dosis von $0,5 \times 10^6$ KTE-X19-Zellen/kg erhielten. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Patienten aus Kohorte 1 relevant, die mit KTE-X19, 2×10^6 Zellen/kg behandelt wurden. Daher werden ausschließlich diese Patienten im Folgenden weiter dargestellt. Für die Auswertungen der Wirksamkeitseindpunkte werden dabei die ersten 60 Patienten herangezogen, die mit KTE-X19 behandelt wurden, für die Auswertungen der Sicherheitseindpunkte und die Charakterisierung der Studienpopulation alle 68 Patienten, die mit KTE-X19 behandelt wurden.

Geeignete Patienten waren ≥ 18 Jahre alt mit pathologisch bestätigtem MCL und entweder einer Überexpression von Cyclin D1 oder dem Vorhandensein der Translokation t(11;14). Die Patienten mussten bereits eine Behandlung mit Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltiger Chemotherapie, mit monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern sowie mit Ibrutinib oder Acalabrutinib erhalten haben. Sie mussten eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung mit mindestens einer messbaren Läsion haben. Die Magnetresonanztomografie des Gehirns durfte keinen Hinweis auf ein Lymphom des zentralen Nervensystems zeigen. Alle Patienten wiesen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf.

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

- Inferential-Analysis-Set

In das Inferential-Analysis-Set wurden die ersten 60 Patienten eingeschlossen, die mit KTE-X19 behandelt wurden (N=60). Das Inferential-Analysis-Set wurde für die Hauptanalysen der Wirksamkeitsendpunkte verwendet.

- Full-Analysis-Set

Im Full-Analysis-Set wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt (N=74). Die Sensitivitätsanalysen der Wirksamkeitsendpunkte erfolgten auf Basis des Full-Analysis-Sets.

- Safety-Analysis-Set

In das Safety-Analysis-Set wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit einer beliebigen Dosis von KTE-X19 behandelt wurden (N=68). Das Safety-Analysis-Set wurde für die Charakterisierung der Studienpopulation verwendet sowie für die Analysen zu den UE.

Für die weiteren prädefinierten Analyse-Sets (Modified Intent-to-treat-Analysis-Set, Modified Retreatment-Analysis-Set und Retreatment-Safety-Analysis-Set) werden keine Daten vorgelegt, da diese für das vorliegende Nutzendossier nicht relevant sind.

In Kohorte 1 wurden 74 Patienten eingeschlossen und erhielten eine Leukapherese. Davon erhielten 69 Patienten eine Chemotherapie und 68 Patienten wurden mit KTE-X19 behandelt. 25 dieser Patienten erhielten eine Brückentherapie. Ein Patient wurde aufgrund eines anhaltenden Vorhofflimmerns, das am ersten Tag nach Erhalt der Chemotherapie auftrat, nicht mit KTE-X19 behandelt.

Die mediane Follow-up-Zeit ab der KTE-X19-Infusion für die Patienten in Kohorte 1 betrug für die primäre Analyse 10,3 Monate (1,2 Monate bis 32,3 Monate) und für die Follow-up-Analyse 14,2 Monate (1,2 Monate bis 35,9 Monate).

Der primäre Endpunkt der ZUMA-2 war die ORR gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee. Sekundäre Endpunkte waren u. a. OS, PFS, DOR und BOR. Die Endpunkte PFS, ORR, DOR sowie BOR wurden auch mittels der Krankheitsbeurteilung durch den Prüfarzt ausgewertet. Veränderungen über die Zeit für den Endpunkt EQ-5D VAS, sowie das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurden ebenfalls als sekundäre Endpunkte definiert.

Demografische und Baseline Charakteristika

Das mediane Alter der Patienten betrug in Kohorte 1 65,0 Jahre. Es wurden mit 83,8% mehr männliche als weibliche (16,2%) Patienten eingeschlossen. Die meisten Patienten waren weiß (91,2%). Die Mehrheit der Patienten wurde in den USA (91,2%) behandelt, nur 3 Patienten unterzogen sich der Behandlung in Frankreich (4,4%), 2 Patienten in den Niederlanden (2,9%) und ein Patient in Deutschland (1,5%). Insgesamt wiesen 64,7% der Patienten einen ECOG-PS von 0 und 35,3% einen ECOG-PS von 1 auf.

Bei den meisten Patienten (58,8%) wurde ein klassisches MCL diagnostiziert. Davon zeigten 20 Patienten (29,4%) ein diffuses MCL, 10 Patienten (14,7%) ein noduläres MCL und 4 Patienten (5,9%) ein pleomorphes MCL. Die Diagnose blastoides MCL wurde bei 17 Patienten (25,0%) gestellt.

Eine Brückentherapie erhielten 36,8% der Patienten. Der mediane Ki-67-Wert (IHC), gemessen im Zentrallabor, lag bei 65,0%. Ein Vorhandensein der Translokation t(11;14) oder eine Cyclin D1-Überexpression wurde bei allen Patienten im lokalen Labor festgestellt. Die Untersuchung auf CD19 mittels IHC war im Zentrallabor bei 69,1% der Patienten positiv.

Die meisten Patienten (85,3%) befanden sich zu Studienbeginn im Erkrankungsstadium IV und 54,4% der Patienten wiesen eine Knochenmarksbeteiligung auf. Eine B-Symptomatik lag bei 7,4% der Patienten vor. Eine Beteiligung der Milz trat bei 33,8% der Patienten und eine extranodale Erkrankung bei 55,9% der Patienten auf. Basierend auf dem s-MIPI wurden 41,2% der Patienten als Patienten mit niedrigem Risiko klassifiziert, 42,6% als Patienten mit mittlerem Risiko und 13,2% als Patienten mit hohem Risiko. Bei 2 Patienten (2,9%) waren Angaben zum s-MIPI nicht verfügbar.

Eine Refraktärität gegenüber der letzten MCL-Therapie lag bei 27 Patienten (39,7%) vor. Ein Rezidiv trat bei 29 Patienten (42,6%) nach einer ASCT und bei 12 Patienten (17,6%) nach der letzten MCL-Therapie auf.

Alle Patienten hatten vor Studieneinschluss jeweils eine Behandlung mit einem BTK-Inhibitor und mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern erhalten und 98,5% der Patienten hatten eine Therapie mit Anthrazyklinen oder Bendamustin bekommen. Zudem hatten 80,9% der Patienten vor Studienbeginn bereits mindestens drei Therapien erhalten.

Unter den 39 Patienten ohne Rezidiv nach der ASCT zeigten jeweils 6 Patienten (8,8%) ein CR oder ein PR auf die letzte Behandlung, weitere 6 Patienten (8,8%) wiesen eine stabile

Erkrankung auf und bei 20 Patienten (29,4%) wurde eine fortschreitende Erkrankung beobachtet. Bei einem Patienten (1,5%) war das Ansprechen nicht bekannt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienpopulation der Studie ZUMA-2 deckt die vorgesehene Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext ab und erfüllt deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. So waren in Kohorte 1 der Studie ZUMA-2 91% der Patienten von ihrer Abstammung her weiß. Zudem waren die Patienten im Mittel 63 Jahre alt und 84% der Patienten waren männlich. Laut deutscher DGHO-Leitlinie liegt das mittlere Erkrankungsalter bei Patienten mit MCL bei 65 Jahren und etwa 70% der Patienten sind Männer [31]. Im „Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016“ des Robert Koch-Instituts war unter der mittleren jährlichen Anzahl der MCL-Neuerkrankungen in den Jahren 2011-2013 bei Erwachsenen ab 15 Jahren ein Anteil von 73% männlich [32].

Auch sonst konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

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 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	OS	PFS	ORR	DOR	BOR	EQ-5D VAS	UE
ZUMA-2	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
BOR: Bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); UE: Unerwünschte Ereignisse							

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben (OS) – 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 4-38: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-2	Das OS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der KTE-X19-Infusion und dem Tod jeglicher Ursache. Bei Patienten, die bis zum Cut-Off-Datum (24. Juli 2019) noch nicht verstorben waren, wurde die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Dies gilt nicht für Patienten, die erwiesenermaßen noch am Leben sind oder die nach dem Cut-Off-Datum (24. Juli 2019) verstorben sind; diese wurden zum Cut-Off-Datum zensiert. Eine weitere Follow-up-Analyse mit dem Cut-Off-Datum 31. Dezember 2019 wurde ergänzend dargestellt. Die Analysen zum OS wurden basierend auf dem Inferential-Analysis-Set und auf dem Full-Analysis-Set (Sensitivitätsanalyse) durchgeführt. OS im Full-Analysis-Set war definiert als die Zeit zwischen dem Tag des Studieneinschlusses und dem Tod jeglicher Ursache.
CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

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.

Da es sich bei der Studie ZUMA-2 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt OS als möglicherweise hoch verzerrt. Jedoch ist davon auszugehen, dass es bei einem Endpunkt wie OS zu keiner Verzerrung kommen kann, da keine Interpretation des Ereignisses notwendig 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 4-39: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=60) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=60) Follow-up-Analyse
Verstorbene Patienten, n (%)	15 (25,0)	16 (26,7)
Anzahl der lebenden Patienten, n (%)	45 (75,0)	44 (73,3)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	NR [24,0; NE]	NR [NE; NE]
<i>KM-Schätzer [95%-KI],%</i>		
Monat 3	95,0 [85,3; 98,4]	95,0 [85,3; 98,4]
Monat 6	86,7 [75,1; 93,1]	86,7 [75,1; 93,1]
Monat 9	83,2 [71,0; 90,6]	83,3 [71,2; 90,7]
Monat 12	83,2 [71,0; 90,6]	83,3 [71,2; 90,7]
Monat 15	72,9 [56,4; 84,0]	76,0 [62,8; 85,1]
Monat 18	72,9 [56,4; 84,0]	76,0 [62,8; 85,1]
Monat 21	69,4 [52,2; 81,5]	72,4 [57,5; 82,8]
Monat 24	66,0 [48,2; 78,9]	68,8 [52,7; 80,3]
Monat 27	66,0 [48,2; 78,9]	68,8 [52,7; 80,3]
Monat 30	66,0 [48,2; 78,9]	68,8 [52,7; 80,3]
Monat 33	-	68,8 [52,7; 80,3]
Monat 36	-	68,8 [52,7; 80,3]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)		
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)		

Die mediane Dauer des OS wurde für die Patienten des Inferential-Analysis-Sets nicht erreicht (95%-KI: [24,0; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12, 24 bzw. 30 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 86,7%, 83,2%, 66,0% bzw. 66,0%. In der Follow-up-Analyse (Cut-off-Datum: 31. Dezember 2019) zeigte sich ein weiterer Todesfall. Die Wahrscheinlichkeit, nach 36 Monaten am Leben zu sein, betrug 68,8%.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

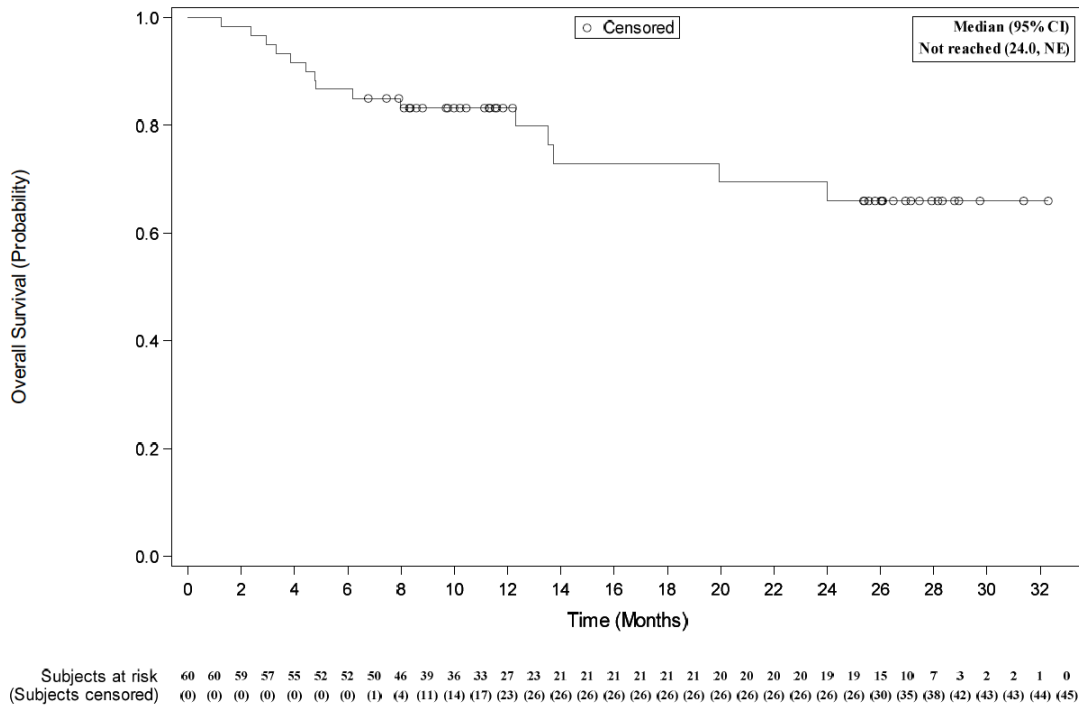


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Inferential-Analysis-Sets

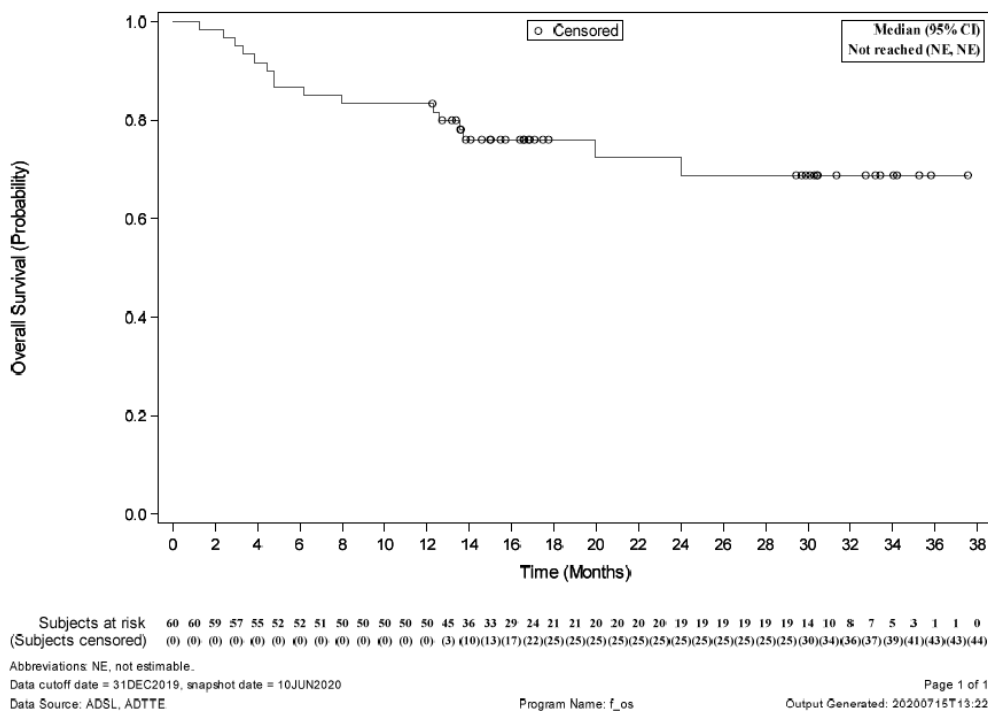


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Inferential-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt.

Tabelle 4-40: Sensitivitätsanalyse für OS – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=74) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=74) Follow-up-Analyse
Verstorbene Patienten, n (%)	21 (28,0)	23 (31,1)
Anzahl der lebenden Patienten, n (%)	53 (72,0)	51 (68,9)
KM-Median OS [95%-KI], Monate	NR [21,1; NE]	NR [24,6; NE]
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>		
Monat 3	91,8 [82,7; 96,2]	91,8 [82,7; 96,2]
Monat 6	83,2 [72,3; 90,1]	83,6 [72,9; 90,3]
Monat 9	77,1 [65,3; 85,3]	78,1 [66,7; 86,0]
Monat 12	77,1 [65,3; 85,3]	76,6 [65,1; 84,8]
Monat 15	67,5 [52,1; 78,9]	69,9 [57,5; 79,3]
Monat 18	67,5 [52,1; 78,9]	69,9 [57,5; 79,3]
Monat 21	67,5 [52,1; 78,9]	69,9 [57,5; 79,3]
Monat 24	64,3 [48,3; 76,4]	66,5 [52,8; 77,1]
Monat 27	61,1 [44,7; 73,9]	63,2 [48,5; 74,8]
Monat 30	61,1 [44,7; 73,9]	63,2 [48,5; 74,8]
Monat 33	-	63,2 [48,5; 74,8]
Monat 36	-	63,2 [48,5; 74,8]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)		
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)		

Die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets sind konsistent mit den Ergebnissen des Inferential-Analysis-Sets. Die mediane Dauer des OS wurde für die Patienten des Full-Analysis-Sets nicht erreicht (95%-KI: [21,1; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 6, 12, 24 bzw. 30 Monaten am Leben zu sein, betrug 83,2%, 77,1%, 64,3% bzw. 61,1%. In der Follow-up-Analyse (Cut-off-Datum: 31. Dezember 2019) zeigten sich zwei weitere Todesfälle. Die Wahrscheinlichkeit, nach 36 Monaten am Leben zu sein, betrug 63,2%.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

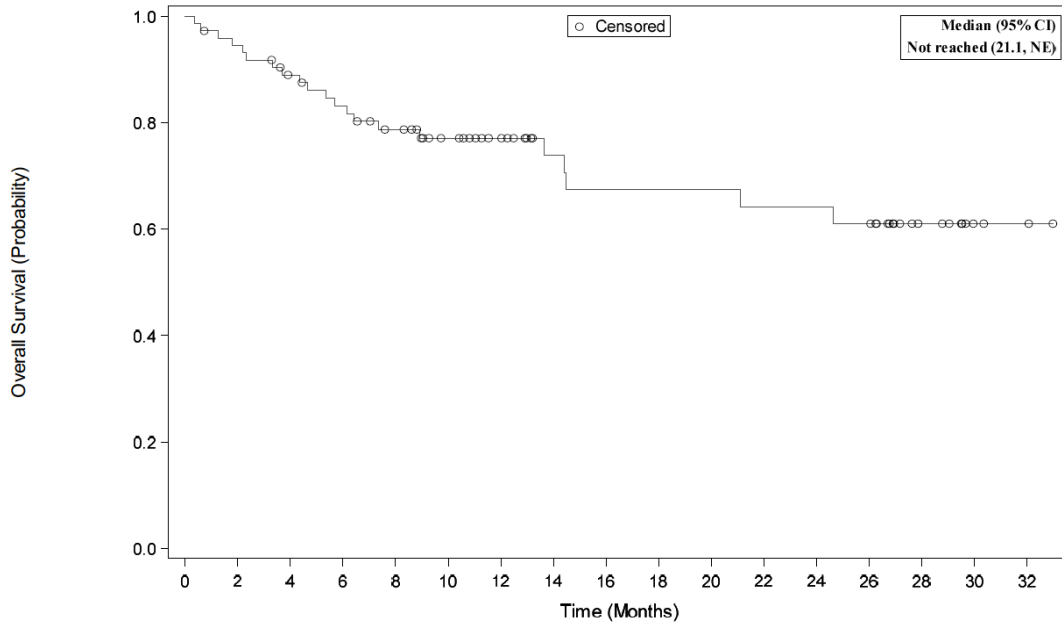
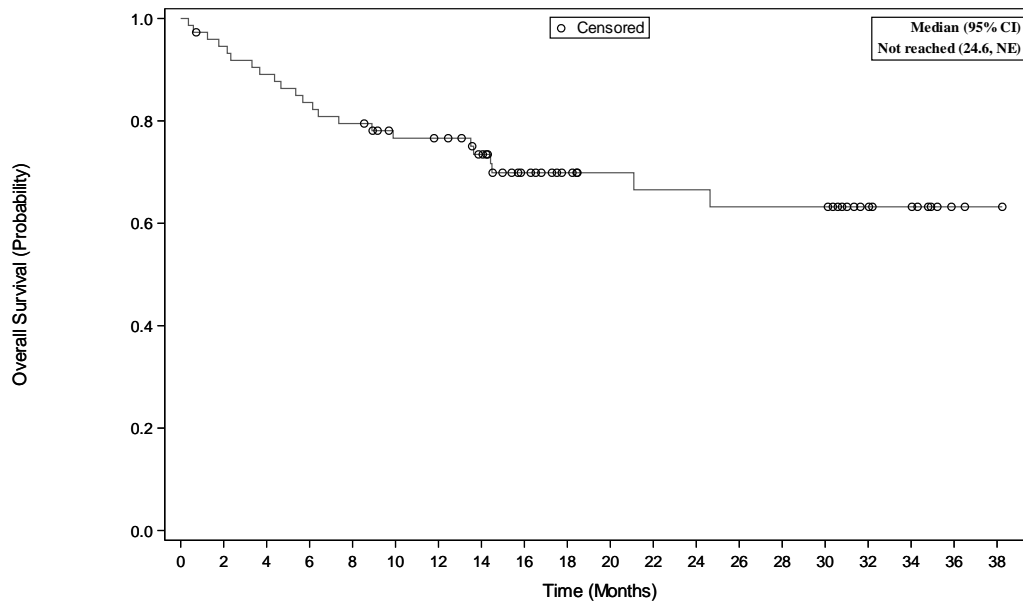


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Full-Analysis-Sets



Abbreviations: NE, not estimable.
 Data cutoff date = 31DEC2019, snapshot date = 10JUN2020
 Data Source: ADSL, ADTTE
 Program Name: f_os
 Page 1 of 1
 Output Generated: 20200715T13:22

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve für OS – Patienten des Full-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)

Zusätzlich ist in Tabelle 4-41 eine Übersicht über die in der ZUMA-2 aufgetretenen Todesfälle dargestellt.

Tabelle 4-41: Übersicht über die Todesfälle der mit KTE-X19 behandelten Patienten in Kohorte 1 – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Sets)

Parameter	Alle Patienten (N=68) Primäre Analyse	Alle Patienten (N=68) Follow-up-Analyse
	Verstorbene Patienten, n (%)	16 (24,0)
<i>Primäre Todesursache</i>		
UE	2 (3,0)	2 (3,0)
Progrediente Erkrankung	13 (19,0)	16 (21,6)
Sekundäre Malignität	0 (0,0)	0 (0,0)
Andere	1 (1,0)	0 (0,0) ^a
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)		
a: Der Patient in der Kategorie „Andere“ aus der primären Analyse wurde in der Follow-up-Analyse der Kategorie „Progrediente Erkrankung“ zugeordnet.		
N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Von den insgesamt 68 Patienten in Kohorte 1 (Safety-Analysis-Set), die mit KTE-X19 behandelt wurden, verstarben bis zum Cut-off Datum 24. Juli 2019 insgesamt 16 Patienten (24,0% der Patienten). Der häufigste Grund war die Progression der Erkrankung (19,0%). Weitere 3,0% der Patienten verstarben infolge von UE. Während der Follow-up-Analyse (Cut-off Datum: 31. Dezember 2019) verstarben noch 2 weitere Patienten.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-42: Operationalisierung von PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-2	<p>Das PFS ist definiert als die Zeit zwischen dem Tag der KTE-X19-Infusion und dem Zeitpunkt einer Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, welche die Kriterien für eine Krankheitsprogression bis zum Cut-Off-Datum (24. Juli 2018) nicht erfüllten, wurden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Eine weitere Follow-up-Analyse mit dem Cut-Off-Datum 31. Dezember 2019 wurde ergänzend dargestellt. Für PFS-Analysen mit dem Full-Analysis-Set (Sensitivitätsanalyse), in dem auch nicht behandelte Patienten enthalten sind, wurde die Zeit für PFS berechnet als die Zeit zwischen Studieneinschluss und dem Datum der Progression oder dem Tod durch jegliche Ursache. Daten aus der Wiederbehandlungsperiode wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Das PFS wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (einschließlich SCT) erhoben wurden. Das PFS von Patienten, die während einer Remission eine SCT erhalten, wird zur letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor der SCT zensiert. Das PFS für Patienten, die ohne ein dokumentiertes Rezidiv eine neue Anti-Krebs-Therapie erhalten, wird zur letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor der neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert.</p> <p>Die Analysen des PFS erfolgten sowohl gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation [6] als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den IWG 2007 Kriterien [7] (Sensitivitätsanalyse).</p>
<p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); IWG: International Working Group; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)</p>	

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.

Da es sich bei der Studie ZUMA-2 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt PFS als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-43: Ergebnisse für PFS – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=60) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=60) Follow-up-Analyse
Zentrale Bewertung^a		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	20 (33,3)	24 (40,0)

Parameter	Kohorte 1 (N=60) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=60) Follow-up-Analyse
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	40 (66,7)	36 (60,0)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	NR [9,2; NE]	NR [9,6; NE]]
<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>		
Krankheitsprogression	17 (28,3)	21 (35,0)
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	3 (5,0)	3 (5,0)
<i>Grund für die Zensierung, n (%)</i>		
Anhaltendes Ansprechen	34 (56,7)	29 (48,3)
Anfang einer neuen Anti-Krebs-Therapie	4 (6,7)	4 (6,7)
SCT	1 (1,7)	1 (1,7)
Rückzug des Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up	1 (1,7)	1 (1,7)
Kein Krankheitsbeurteilung	-	1 (1,7)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>		
Monat 3	86,2 [74,3; 92,8]	85,9 [73,8; 92,7]
Monat 6	77,0 [63,06; 85,9]	76,8 [63,4; 85,8]
Monat 9	70,4 [56,1; 80,8]	71,3 [57,5; 81,4]
Monat 12	60,9 [44,7; 73,7]	62,2 [48,1; 73,5]
Monat 15	56,9 [39,8; 70,8]	59,2 [44,6; 71,2]
Monat 18	56,9 [39,8; 70,8]	55,5 [40,0; 68,5]
Monat 21	56,9 [39,8; 70,8]	55,5 [40,0; 68,5]
Monat 24	56,9 [39,8; 70,8]	55,5 [40,0; 68,5]
Monat 27	56,9 [39,8; 70,8]	55,5 [40,0; 68,5]
Monat 30	56,9 [39,8; 70,8]	50,5 [33,6; 65,2]
Monat 33	-	50,5 [33,6; 65,2]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)		
a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet.		
IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)		

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS nach zentraler Beurteilung zu Monat 3, 6, 12, 24 bzw. 30 betragen 86,2%, 77,0%, 60,9%, 56,9% bzw. 56,9% (Inferential-Analysis-Set). Die mediane Dauer des PFS wurde für die Patienten des Inferential-Analysis-Sets nicht erreicht (95%-KI: [9,2; NE]). In der Follow-up-Analyse (Cut-off-Datum: 31. Dezember 2019) lag der Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 33 bei 50,5%.

Tabelle 4-44: Sensitivitätsanalyse für PFS – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=60) Primäre Analyse
Sensitivitätsanalyse: Prüfarztbewertung^a	
Anzahl der Ereignisse, n (%)	21 (35,0)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (65,0)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	NR [10,2; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>	
Krankheitsprogression	19 (32,0)
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	2 (3,0)
<i>Grund für die Zensierung, n (%)</i>	
Anhaltendes Ansprechen	35 (58,3)
Anfang einer neuen Anti-Krebs-Therapie	2 (3,3)
SCT	1 (1,7)
Rückzug des Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up	1 (1,7)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>	
Monat 3	86,4 [74,6; 93,0]
Monat 6	77,4 [64,2; 86,2]
Monat 9	70,8 [56,6; 81,1]
Monat 12	63,7 [47,5; 76,1]
Monat 15	55,8 [38,2; 70,2]
Monat 18	55,8 [38,2; 70,2]
Monat 21	55,8 [38,2; 70,2]
Monat 24	50,2 [31,4; 66,3]
Monat 27	50,2 [31,4; 66,3]
Monat 30	50,2 [31,4; 66,3]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019	
a: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien für Maligne Lymphome der IWG verwendet.	
IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)	

Die Sensitivitätsanalyse (Prüfarztbewertung anstatt zentraler Bewertung) ist konsistent mit den Ergebnissen der zentralen Bewertung.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

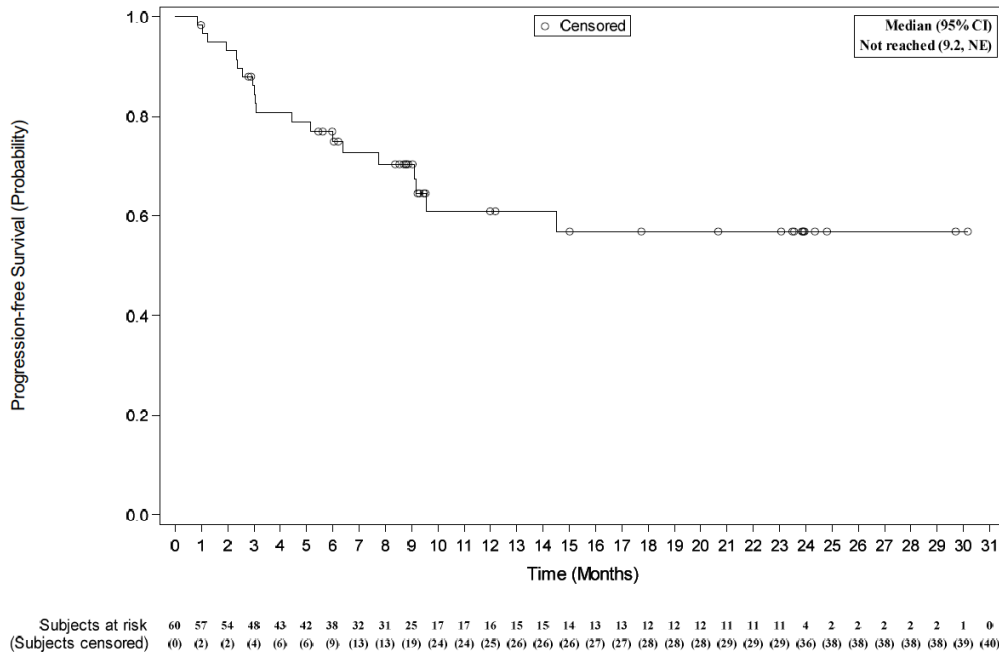


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets

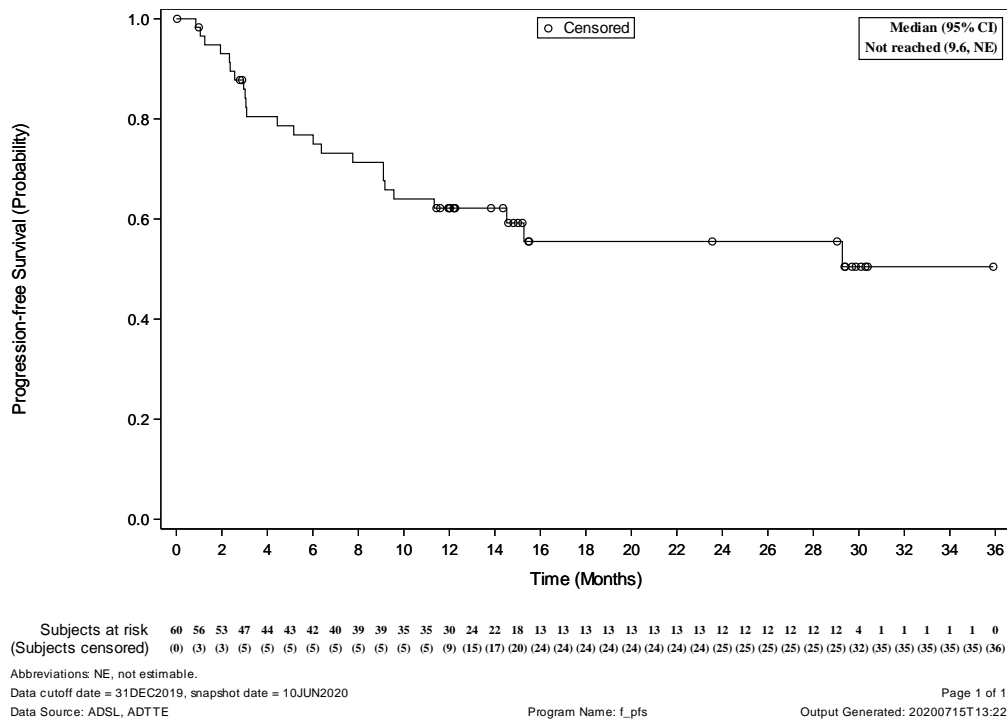


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)

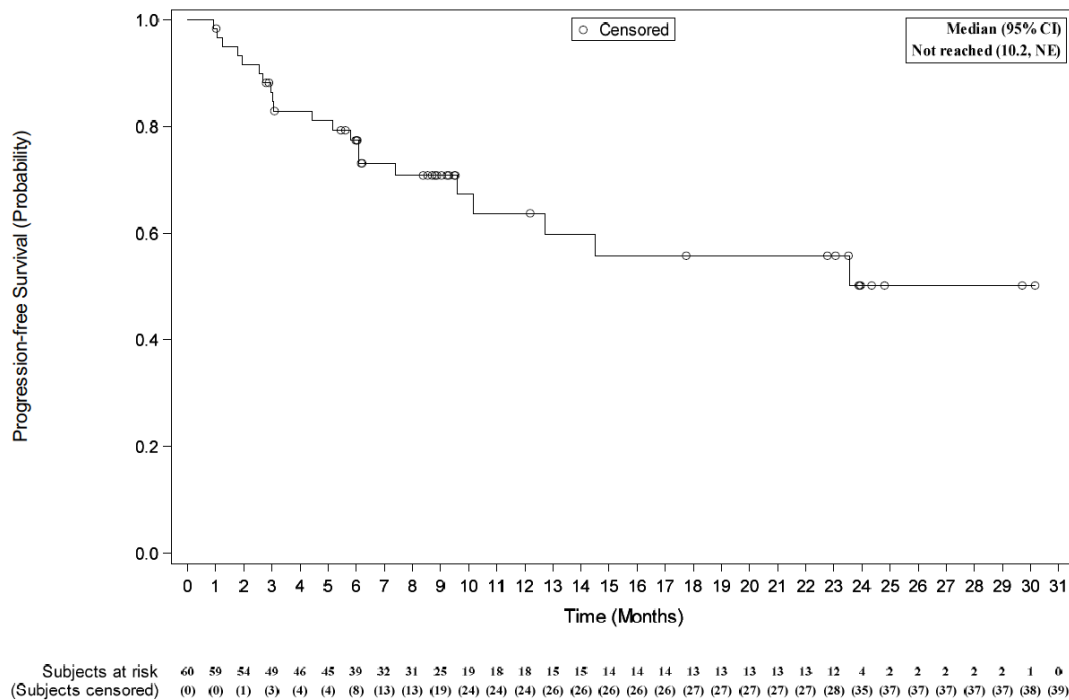


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt:

Tabelle 4-45: Ergebnisse für PFS – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=74) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=74) Follow-up-Analyse
Zentrale Bewertung^a		
Anzahl der Ereignisse, n (%)	27 (36,5)	33 (44,6)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	47 (63,5)	41 (55,4)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	NR [9,9; NE]	16,2 [9,9; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>		
Krankheitsprogression	18 (24,3)	24 (32,4)
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	9 (12,2)	9 (12,2)

Parameter	Kohorte 1 (N=74) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=74) Follow-up-Analyse
<i>Grund für die Zensierung, n (%)</i>		
Anhaltendes Ansprechen	39 (52,7)	32 (43,2)
Anfang einer neuen Anti-Krebs-Therapie (außer SCT)	4 (5,4)	4 (5,4)
SCT	2 (2,7)	2 (2,7)
Rückzug des Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up	1 (1,4)	1 (1,4)
Keine Krankheitsbeurteilung	1 (1,4)	2 (2,7)
<i>KM-Schätzer [95%-KI],%</i>		
Monat 3	87,6 [77,5; 93,3]	87,4 [77,2; 93,2]
Monat 6	75,2 [63,0; 83,8]	75,7 [63,8; 84,1]
Monat 9	64,1 [50,7; 74,7]	63,3 [50,6; 73,5]
Monat 12	55,6 [40,8; 68,1]	56,8 [44,0; 67,7]
Monat 15	55,6 [40,8; 68,1]	55,2 [42,4; 66,2]
Monat 18	51,9 [36,4; 65,3]	49,1 [35,3; 61,6]
Monat 21	51,9 [36,4; 65,3]	49,1 [35,3; 61,6]
Monat 24	51,9 [36,4; 65,3]	49,1 [35,3; 61,6]
Monat 27	51,9 [36,4; 65,3]	49,1 [35,3; 61,6]
Monat 30	51,9 [36,4; 65,3]	49,1 [35,3; 61,6]
Monat 33	-	43,0 [26,7; 58,3]
Monat 36	-	43,0 [26,7; 58,3]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)		
a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet.		
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)		

Die Ergebnisse aus dem Full-Analysis-Set sind konsistent zu denen aus dem Inferential-Analysis-Set. Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einem PFS nach zentraler Beurteilung zu Monat 3, 6, 12, 24 bzw. 30 betragen 87,6%, 75,2%, 55,6%, 51,9% bzw. 51,9%. Die mediane Dauer des PFS wurde für die Patienten des Full-Analysis-Sets in der primären Analyse nicht erreicht (95%-KI: [9,9; NE]). In der Follow-up-Analyse (Cut-off-Datum: 31. Dezember 2019) lag der Anteil der Patienten mit einem PFS zu Monat 36 bei 43,0%. Hier betrug das mediane PFS 16,2 Monate (95%-KI: [9,9; NE]).

Tabelle 4-46: Sensitivitätsanalyse für PFS – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=74) Primäre Analyse
Sensitivitätsanalyse: Prüfarztbewertung^a	
Anzahl der Ereignisse, n (%)	29 (39,2)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	45 (60,8)
KM-Median PFS [95%-KI], Monate	15,2 [10,4; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse, n (%)</i>	
Krankheitsprogression	21 (28,4)
Tod (krankheits-/behandlungsbedingt)	8 (10,8)
<i>Grund für die Zensierung, n (%)</i>	
Anhaltendes Ansprechen	39 (52,7)
Anfang einer neuen Anti-Krebs-Therapie	2 (2,7)
SCT	2 (2,7)
Rückzug des Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up	1 (1,4)
Keine Krankheitsbeurteilung	1 (1,4)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>	
Monat 3	87,6 [77,5; 93,3]
Monat 6	75,5 [63,1; 84,0]
Monat 9	63,3 [50,2; 73,9]
Monat 12	57,0 [42,4; 69,2]
Monat 15	53,4 [38,1; 66,5]
Monat 18	49,9 [34,2; 63,7]
Monat 21	49,9 [34,2; 63,7]
Monat 24	49,9 [34,2; 63,7]
Monat 27	45,3 [29,0; 60,3]
Monat 30	45,3 [29,0; 60,3]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019	
a: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien für Maligne Lymphome der IWG verwendet.	
IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)	

Die Sensitivitätsanalyse (Prüfarztbewertung anstatt zentraler Bewertung) ist konsistent mit den Ergebnissen der zentralen Bewertung, hier wurde die mediane Dauer des PFS allerdings bereits erreicht (15,2 Monate; 95%-KI: [10,4; NE]).

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

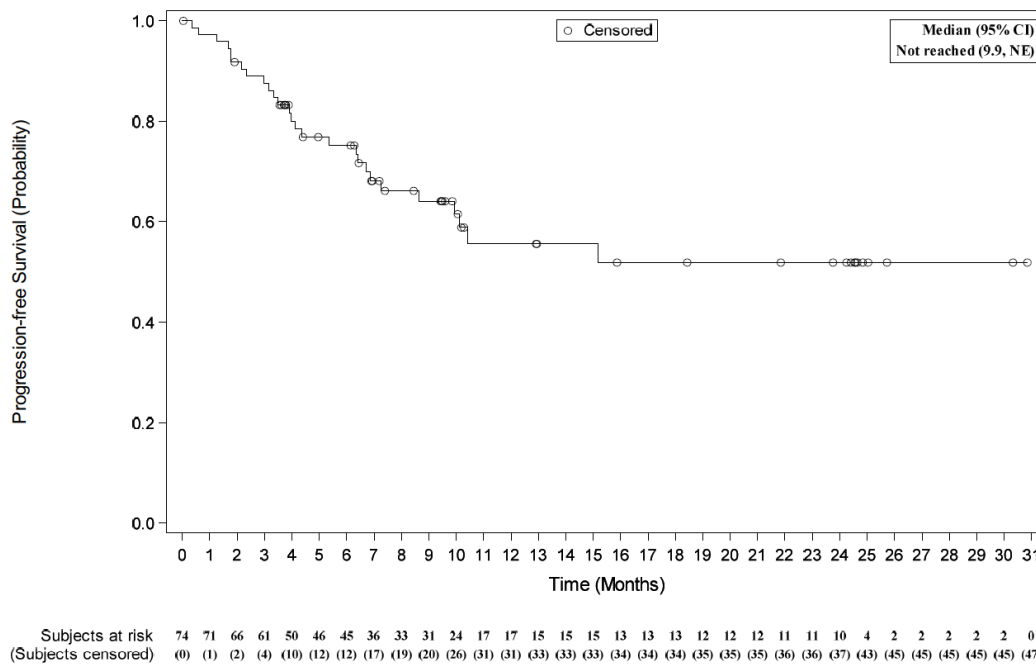


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets

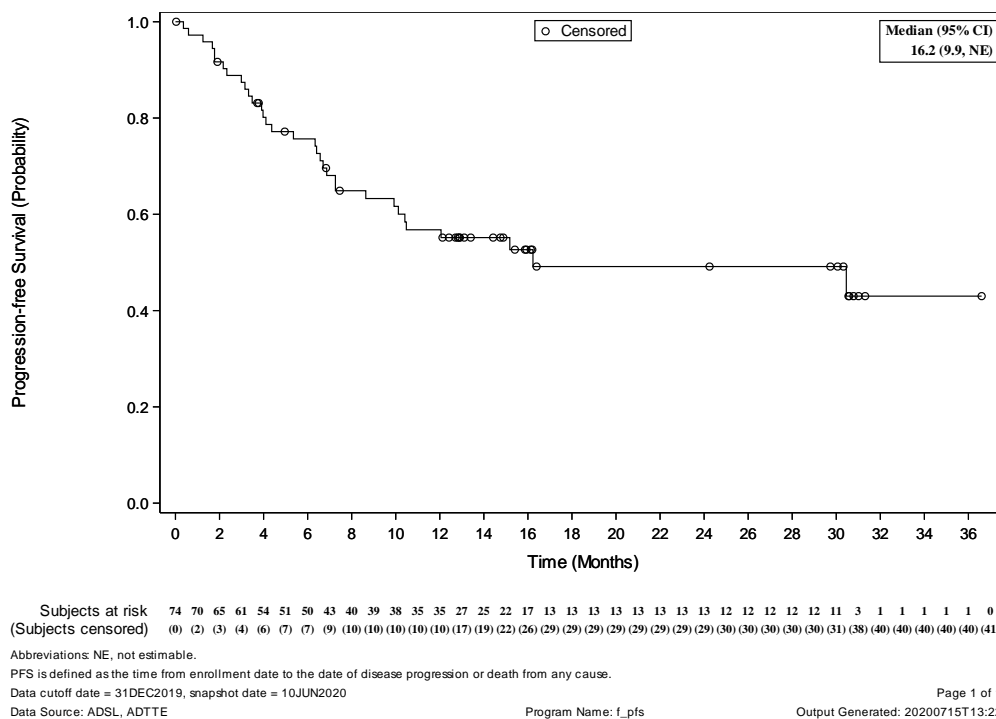
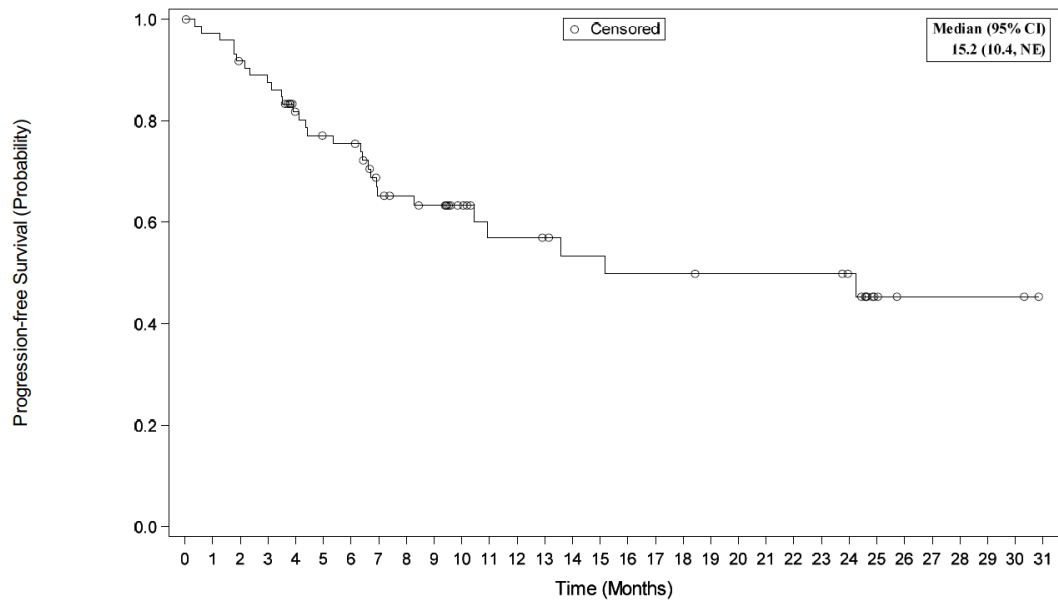


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets (Follow-up-Analyse)



Subjects at risk	74	71	66	62	52	48	47	36	34	32	25	18	18	17	15	14	14	14	13	13	13	13	13	13	11	4	2	2	2	2	2	0	
(Subjects censored)	(0)	(1)	(2)	(3)	(9)	(10)	(10)	(15)	(17)	(18)	(25)	(30)	(30)	(31)	(32)	(32)	(32)	(32)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(35)	(41)	(43)	(43)	(43)	(43)	(43)	(45)

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für PFS (Prüfarztbewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets (Sensitivitätsanalyse)

4.3.2.3.3 Objektive Ansprechrate (ORR) – 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 4-47: Operationalisierung von ORR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-2	<p>Primärer Endpunkt: ORR basierend auf der Beurteilung eines unabhängigen radiologischen Review-Komitees</p> <p>Die ORR ist der primäre Endpunkt der Studie. Die Krankheitsbeurteilung erfolgte durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee gemäß Lugano Klassifikation [6]. Die ORR erfasst den Anteil der Patienten mit CR oder PR. Alle Patienten, die bis zum Cut-Off-Datum (24. Juli 2019) die Kriterien für ein OR nicht erfüllten (einschließlich der Patienten ohne Bewertungen und ohne auswertbare Bewertungen), wurden als Non-Responder eingestuft. Die primäre Analyse wurde basierend auf dem Inferential-Analysis-Set durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Full-Analysis-Set vorgenommen. Eine weitere Follow-up-Analyse mit dem Cut-Off-Datum 31. Dezember 2019 wurde ergänzend dargestellt.</p> <p>Die primäre Analyse der ORR umfasste nur Krankheitsbeurteilungen des Ansprechens vor anderen zusätzlichen Therapien (z. B. ASCT oder folgende Anti-Krebs-Therapie oder erneute Behandlung mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen). Es wurde ein Vergleich mit der historischen Kontrollrate von 25% unter Verwendung eines einseitigen exakten Binomial-Tests vorgenommen. Zweiseitige 95%-KI wurden mit Hilfe der folgenden Methoden berechnet: Clopper-Pearson (exaktes Intervall) und Wilson-Methode.</p> <p>Zusätzlich wurde bei Patienten mit einem OR die Zeit bis zum ersten Ansprechen basierend auf der Beurteilung eines unabhängigen radiologischen Review-Komitees dargestellt.</p> <p>Die Analysen des ORR erfolgten sowohl gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation [6] als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den IWG 2007 Kriterien [7] (Sensitivitätsanalyse).</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)</p>

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.

Da es sich bei der Studie ZUMA-2 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt ORR als möglicherweise hoch verzerrt.

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 4-48: Ergebnisse für ORR – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 N=60
Zentrale Bewertung^a (Primäre Analyse)	
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	56 (93,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	83,8; 98,2
95%-KI (Wilson-Methode)	84,1; 97,4
p-Wert des Exakttests für ORR ≤25%	<0,0001
Sensitivitätsanalyse: Prüfarztbewertung^b (Primäre Analyse)	
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	53 (88,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	77,4; 95,2
95%-KI (Wilson-Methode)	77,8; 94,2
p-Wert des Exakttests für ORR ≤25%	<0,0001
Zentrale Bewertung^a (Follow-up-Analyse)	
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	55 (91,7) ^c
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	81,6; 97,2
95%-KI (Wilson-Methode)	81,9; 96,4
p-Wert des Exakttests für ORR ≤25%	<0,0001
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)	
a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet.	
b: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien für Maligne Lymphome der IWG verwendet.	
c: Ein Patient mit PR aus der primären Analyse wurde anschließend als nicht auswertbar eingestuft, da der Krankheitsstatus zu Studienbeginn nicht verfügbar war. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit OR in der Follow-up-Analyse um einen Patienten.	
CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); ORR: Objektive Ansprechrare (Objective Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)	

Im Inferential-Analysis-Set betrug die ORR nach zentraler Bewertung 93,3% (56/60 Patienten; 95%-KI aus der Clopper-Pearson-Methode [83,8; 98,2]). Diese ORR war statistisch signifikant höher als die historische Kontrollrate von 25% ($p < 0,0001$, bestimmt mittels exaktem Binomial-Test). Nach der Follow-up-Analyse betrug die ORR 91,7% (55/60 Patienten); auch dieser Anteil war statistisch signifikant höher als die historische Kontrollrate von 25%.

Die Sensitivitätsanalyse (Prüfarztbewertung) ist konsistent mit den Ergebnissen der zentralen Bewertung

Unterstützend wurde die Zeit bis zum Ansprechen bei den Patienten mit einem OR im Inferential-Analysis-Set untersucht:

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Zeit von der KTE-X19-Infusion bis zum ersten OR“ – weitere Untersuchungen (Patienten mit einem OR im Inferential-Analysis-Set)

Parameter	Gesamt (N=56) Primäre Analyse
Mittelwert (SD) in Monaten	1,1 (0,5)
Median (Min; Max) in Monaten	1,0 (0,8; 3,1)
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; für die Follow-up-Analyse nicht berichtet; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie mit OR; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation)	

Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten OR nach der KTE-X19-Infusion betrug im Inferential-Analysis-Set 1,0 Monate.

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für ORR – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 N=74
Zentrale Bewertung^a (Primäre Analyse)	
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	63 (85,1)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	75,0; 92,3
95%-KI (Wilson-Methode)	75,3; 91,5
p-Wert des Exakttests für ORR \leq 25%	<0,0001
Sensitivitätsanalyse: Prüfarztbewertung^b (Primäre Analyse)	
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	59 (79,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	68,8; 88,2
95%-KI (Wilson-Methode)	69,2; 87,3
p-Wert des Exakttests für ORR \leq 25%	<0,0001

Parameter	Kohorte 1 N=74
Zentrale Bewertung^a (Follow-up-Analyse)	
Patienten mit OR (CR + PR), n (%)	62 (83,8) ^c
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	73,4; 91,3
95%-KI (Wilson-Methode)	73,8; 90,5
p-Wert des Exakttests für $ORR \leq 25\%$	<0,0001
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020) a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet. b: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien für Maligne Lymphome der IWG verwendet. c: Ein Patient mit PR aus der primären Analyse wurde anschließend als nicht auswertbar eingestuft, da der Krankheitsstatus zu Studienbeginn nicht verfügbar war. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit OR in der Follow-up-Analyse um einen Patienten. CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); ORR: Objektive Ansprechrte (Objective Response Rate); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response)	

Die Analyse des Full-Analysis-Sets zeigt ebenfalls eine statistisch signifikant höhere ORR als die historische Kontrollrate von 25% ($p < 0,0001$). Die ORR nach zentraler Bewertung betrug 85,1% (63/74 Patienten; 95%-KI aus der Clopper-Pearson-Methode [75,0; 92,3]). Nach der Follow-up-Analyse betrug die ORR noch 83,8% (62/74 Patienten).

Die Sensitivitätsanalyse (Prüfarztbewertung) ist konsistent mit den Ergebnissen der zentralen Bewertung.

4.3.2.3.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von DOR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-2	<p>Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten OR bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die ein OR zeigten. Patienten, die bis zum Cut-Off-Datum (24. Juli 2019) die Kriterien für eine Progression nicht erfüllten und nicht verstorben waren, wurden zu ihrem letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung zensiert. Eine weitere Follow-up-Analyse mit dem Cut-Off-Datum 31. Dezember 2019 wurde ergänzend dargestellt. Die DOR wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (einschließlich SCT) erhoben wurden. Die DOR für Patienten, die während der Remission eine SCT erhielten, wurde zum letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung vor der SCT zensiert. Die DOR für Patienten, die ohne dokumentiertes Rezidiv andere neue Anti-Krebs-Therapien einschließlich einer erneuten Behandlung mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen erhielten, wurde zur letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung vor der neuen Anti-Krebs-Therapie zensiert. Die primäre Analyse wurde basierend auf dem Inferential-Analysis-Set durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Sensitivitätsanalyse basierend auf dem Full-Analysis-Set vorgenommen.</p> <p>Die Analysen der DOR erfolgten sowohl gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation [6] als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den IWG 2007 Kriterien [7] (Sensitivitätsanalyse).</p> <p>Zur Schätzung der DOR wurde die reverse Kaplan-Meier-Methode verwendet.</p>
<p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); IWG: International Working Group; OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)</p>	

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.

Da es sich bei der Studie ZUMA-2 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt DOR als möglicherweise hoch verzerrt.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Inferential-Analysis-Set mit OR)

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse	Kohorte 1 Follow-up-Analyse
Zentrale Bewertung^a		
Anzahl der Patienten mit OR, n	56	55 ^b

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse	Kohorte 1 Follow-up-Analyse
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (30,4)	21 (38,2)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (69,6)	34 (61,8)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [8,6; NE]	NR [13,6; NE]]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>		
Krankheitsprogression, n (%)	14 (25,0)	18 (32,7)
Tod, n (%)	3 (5,4)	3 (5,5)
<i>Grund für die Zensierung</i>		
Anhaltendes Ansprechen, n (%)	34 (60,7)	29 (52,7)
SCT, n (%)	1 (1,8)	1 (1,8)
Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (nicht SCT-Therapie), n (%)	3 (5,4)	3 (5,5)
Rückzug der Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up, n (%)	1 (1,8)	1 (1,8)
<i>KM-Schätzer [95%-KI],%</i>		
Monat 3	85,1 [72,3; 92,2]	84,9 [72,1; 92,2]
Monat 6	76,6 [62,4; 86,1]	77,2 [63,4; 86,4]
Monat 9	64,0 [46,9; 76,9]	67,6 [53,1; 78,4]
Monat 12	64,0 [46,9; 76,9]	65,6 [51,1; 76,8]
Monat 15	59,7 [41,8; 73,8]	58,6 [42,5; 71,7]
Monat 18	59,7 [41,8; 73,8]	58,6 [42,5; 71,7]
Monat 21	59,7 [41,8; 73,8]	58,6 [42,5; 71,7]
Monat 24	59,7 [41,8; 73,8]	58,6 [42,5; 71,7]
Monat 27	59,7 [41,8; 73,8]	58,6 [42,5; 71,7]
Monat 33	-	52,7 [34,5; 68,1]
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	8,6 [7,8; 19,6]	14,1 [11,4; 26,5]
<p>Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)</p> <p>a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet.</p> <p>b: Ein Patient mit PR aus der primären Analyse wurde anschließend als nicht auswertbar eingestuft, da der Krankheitsstatus zu Studienbeginn nicht verfügbar war. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit OR in der Follow-up-Analyse um einen Patienten.</p> <p>DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)</p>		

Die mediane Zeit vom ersten OR bis zur Progression (bewertet durch eine zentrale Beurteilung) bzw. Tod aus jeglichen Grund wurde im Inferential-Analysis-Set nicht erreicht (95%-KI: [8,6; NE]), bei einer medianen Follow-up-Dauer von 8,6 Monate (95%-KI: [7,8; 19,6]). Auch

in der Follow-up-Analyse wurde die mediane Zeit vom ersten OR bis zur Progression nicht erreicht, bei einer medianen Follow-up-Dauer von 14,1 Monaten (95%-KI: [11,4; 26,5]). Patienten, die eine Folgetherapie erhielten (inklusive SCT) wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Krankheitsbeurteilung zensiert (bevor die neue Therapie initiiert werden konnte).

Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einer mindestens 3, 6, 9, 12 und 24-monatigen Ansprechdauer nach zentraler Beurteilung lagen bei 85,1%, 76,6%, 64,0%, 64,0% und 59,7% im Inferential-Analysis-Set. In der Follow-up-Analyse (Cut-off-Datum: 31. Dezember 2019) lag der Anteil der Patienten mit einer 33-monatigen Ansprechdauer bei 52,7%.

Tabelle 4-53: Sensitivitätsanalyse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Inferential-Analysis-Set mit OR)

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse
Sensitivitätsanalyse: Prüfarztbewertung^a	
Anzahl der Patienten mit OR, n	53
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	14 (26,4)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	39 (73,6)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [13,6; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>	
Krankheitsprogression, n (%)	13 (24,5)
Tod, n (%)	1 (1,9)
<i>Grund für die Zensierung</i>	
Anhaltendes Ansprechen, n (%)	35 (66,0)
SCT, n (%)	1 (1,9)
Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (nicht SCT-Therapie), n (%)	2 (3,8)
Rückzug der Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up, n (%)	1 (1,9)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>	
Monat 3	92,2 [80,5; 97,0]
Monat 6	81,86 [67,9; 90,1]
Monat 9	77,7 [61,4; 87,7]
Monat 12	69,5 [50,8; 82,3]
Monat 15	64,9 [45,1; 79,0]
Monat 18	59,9 [39,3; 75,5]
Monat 21	59,9 [39,3; 75,5]
Monat 24	59,9 [39,3; 75,5]
Monat 27	59,9 [39,3; 75,5]

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	8,6 [7,8; 21,0]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019 a: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den IWG 2007-Kriterien verwendet. DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)	

Die Sensitivitätsanalyse (Prüfarztbewertung) ist konsistent mit den Ergebnissen der zentralen Bewertung.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

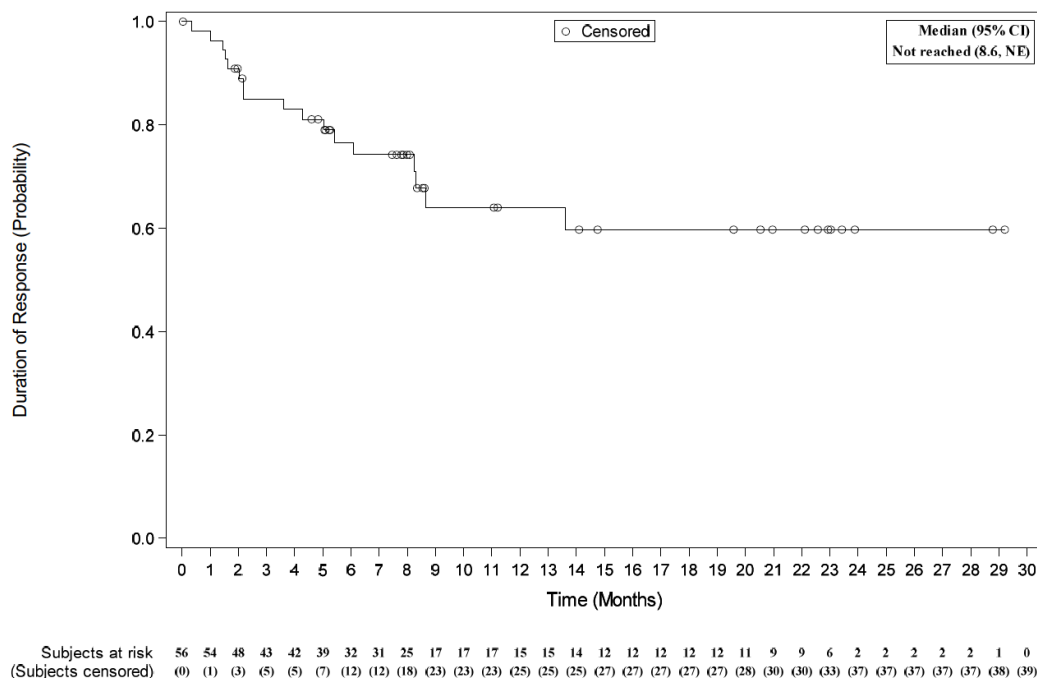
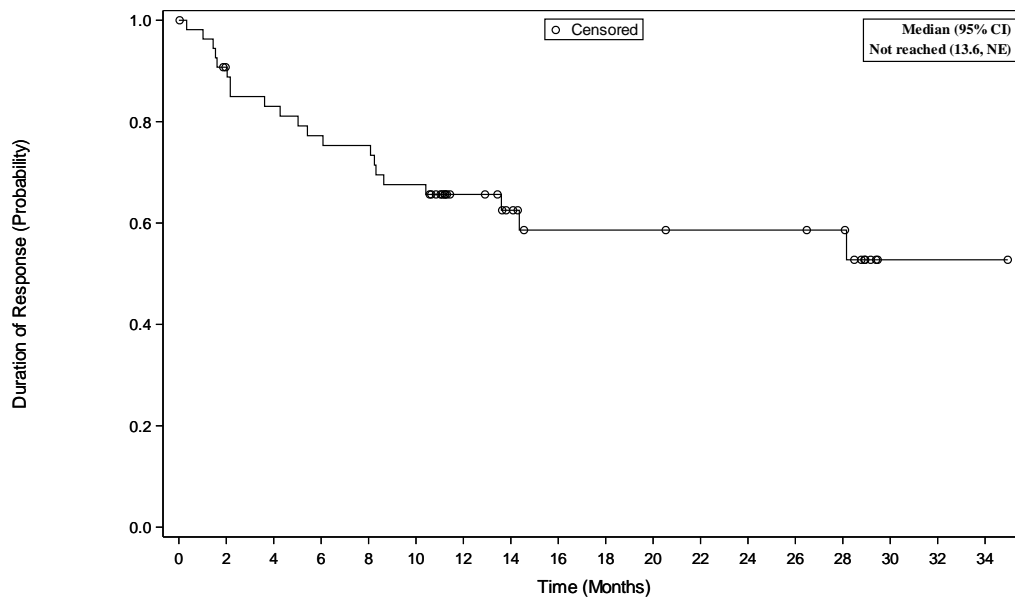


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets mit OR



Subjects at risk 55 53 47 44 43 42 40 39 39 35 35 31 24 22 18 13 13 13 13 13 12 12 12 12 12 12 12 12 11 4 1 1 1 1 0
 (Subjects censored) (0) (1) (3) (3) (3) (3) (3) (3) (3) (3) (6) (13) (15) (18) (22) (22) (22) (22) (22) (23) (23) (23) (23) (23) (23) (23) (23) (24) (24) (30) (33) (33) (33) (33) (33) (34)

Abbreviations: NE, not estimable.

Data cutoff date = 31DEC2019, snapshot date = 10JUN2020

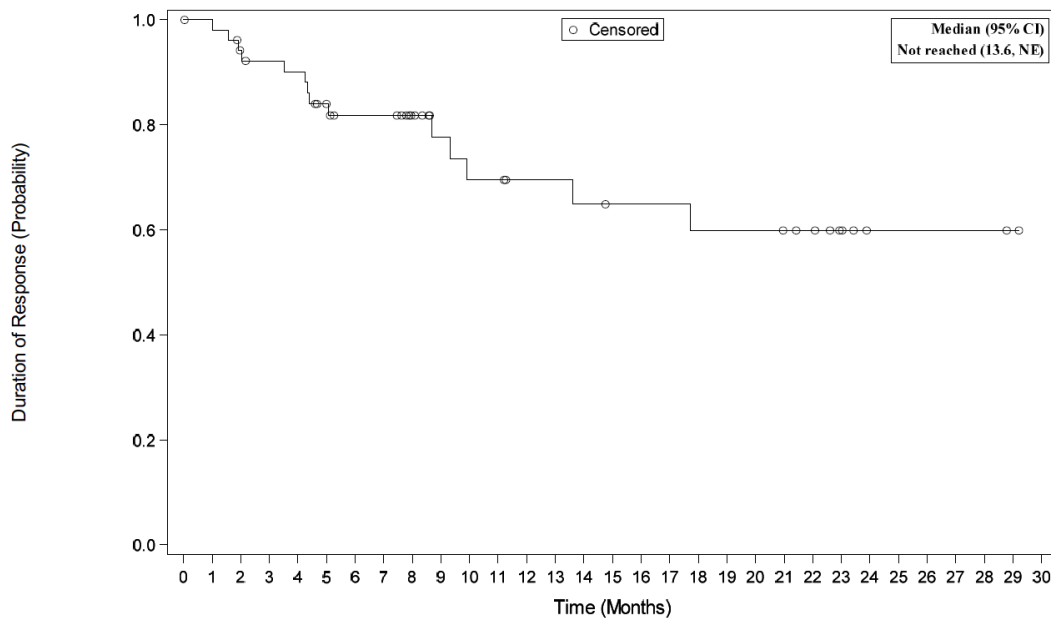
Data Source: ADSL, ADEFF, ADTTE

Program Name: f_dor

Page 1 of 1

Output Generated: 20200715T13:20

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets mit OR (Follow-up-Analyse)



Subjects at risk 53 52 47 45 44 38 31 31 25 19 17 17 15 15 14 13 13 13 12 12 12 12 11 10 7 2 2 2 2 2 1 0
 (Subjects censored) (0) (1) (3) (4) (4) (7) (13) (13) (19) (24) (24) (24) (26) (26) (26) (27) (27) (27) (27) (27) (27) (27) (27) (28) (29) (32) (37) (37) (37) (37) (37) (37) (38) (39)

Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) – Patienten des Inferential-Analysis-Sets mit OR (Sensitivitätsanalyse)

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt:

Tabelle 4-54: Ergebnisse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Full-Analysis-Set mit OR)

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse	Kohorte 1 Follow-up-Analyse
Zentrale Bewertung^a		
Anzahl der Patienten mit OR, n	63	62 ^b
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	18 (28,6)	24 (38,7)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	45 (71,4)	38 (61,3)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [8,6; NE]	NR [10,4; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>		
Krankheitsprogression, n (%)	15 (23,8)	21 (33,9)
Tod, n (%)	3 (4,8)	3 (4,8)
<i>Grund für die Zensierung</i>		
Anhaltendes Ansprechen, n (%)	39 (61,9)	32 (51,6)
SCT, n (%)	2 (3,2)	2 (3,2)
Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (nicht SCT-Therapie), n (%)	3 (4,8)	3 (4,8)
Rückzug der Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up, n (%)	1 (1,6)	1 (1,6)
<i>KM-Schätzer [95%-KI], %</i>		
Monat 3	84,4 [72,0; 91,6]	85,0 [73,1; 91,9]
Monat 6	76,0 [62,0; 85,4]	74,3 [61,0; 83,7]
Monat 9	63,5 [46,6; 76,3]	65,0 [51,1; 75,9]
Monat 12	63,5 [46,6; 76,3]	63,2 [49,2; 74,3]
Monat 15	59,3 [41,5; 73,2]	56,4 [40,9; 69,3]
Monat 18	59,3 [41,5; 73,2]	56,4 [40,9; 69,3]
Monat 21	59,3 [41,5; 73,2]	56,4 [40,9; 69,3]
Monat 24	59,3 [41,5; 73,2]	56,4 [40,9; 69,3]
Monat 27	59,3 [41,5; 73,2]	56,4 [40,9; 69,3]
Monat 30	-	50,8 [33,3; 65,8]
Monat 33	-	50,8 [33,3; 65,8]

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse	Kohorte 1 Follow-up-Analyse
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	8,1 [7,6; 14,1]	13,8 [11,3; 20,5]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020) a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet. b: Ein Patient mit PR aus der primären Analyse wurde anschließend als nicht auswertbar eingestuft, da der Krankheitsstatus zu Studienbeginn nicht verfügbar war. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit OR in der Follow-up-Analyse um einen Patienten. DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)		

Die Analyse des Full-Analysis-Sets ist konsistent zu derjenigen des Inferential-Analysis-Sets.

Die mediane Zeit vom ersten OR bis zur Progression (bewertet durch eine zentrale Beurteilung) bzw. Tod aus jeglichen Grund wurde im Full-Analysis-Set nicht erreicht (95%-KI: [8,6; NE]), bei einer medianen Follow-up-Dauer von 8,1 Monate (95%-KI: [7,6; 14,1]). Auch in der Follow-up-Analyse wurde die mediane Zeit vom ersten OR bis zur Progression nicht erreicht, bei einer medianen Follow-up-Dauer von 13,8 Monaten (95%-KI: [11,3; 20,5]). Die Schätzungen für den Anteil der Patienten mit einer mindestens 3, 6, 9, 12 und 24-monatigen Ansprechdauer nach zentraler Beurteilung lagen bei 84,4%, 76,0%, 63,5%, 63,5% und 59,3% im Full-Analysis-Set. In der Follow-up-Analyse (Cut-off-Datum: 31. Dezember 2019) lag der Anteil der Patienten mit einer 33-monatigen Ansprechdauer bei 50,8%.

Tabelle 4-55: Sensitivitätsanalyse für DOR – weitere Untersuchungen (Patienten im Full-Analysis-Set mit OR)

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse
Sensitivitätsanalyse: Beurteilung durch den Prüferarzt^a	
Anzahl der Patienten mit OR, n	59
Anzahl der Patienten mit Ereignis, n (%)	16 (27,1)
Anzahl der zensierten Patienten, n (%)	43 (72,9)
KM-Median DOR [95%-KI], Monate	NR [9,9; NE]
<i>Anzahl der Ereignisse</i>	
Krankheitsprogression, n (%)	14 (23,7)
Tod, n (%)	2 (3,4)
<i>Grund für die Zensierung</i>	
Anhaltendes Ansprechen, n (%)	38 (64,4)
SCT, n (%)	2 (3,4)
Beginn einer neuen Anti-Krebs-Therapie (nicht SCT-Therapie), n (%)	2 (3,4)

Parameter	Kohorte 1 Primäre Analyse
Rückzug der Einwilligungserklärung oder Lost-to-follow-up, n (%)	1 (1,7)
<i>KM-Schätzer [95%-KI],%</i>	
Monat 3	89,1 [77,3; 94,9]
Monat 6	79,0 [65,2; 87,8]
Monat 9	75,1 [59,3; 85,5]
Monat 12	67,2 [49,1; 80,1]
Monat 15	62,7 [43,6; 76,9]
Monat 18	57,9 [38,1; 73,3]
Monat 21	57,9 [38,1; 73,3]
Monat 24	57,9 [38,1; 73,3]
Monat 27	57,9 [38,1; 73,3]
Mediane Dauer des Follow-up (Monate) für DOR (reverse KM-Methode) [95%-KI]	8,1 [7,5; 14,8]
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019 a: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien für Maligne Lymphome der IWG verwendet. DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); NR: Nicht erreicht (Not Reached); OR: Objektives Ansprechen (Objective Response); SCT: Stammzelltransplantation (Stem Cell Transplantation)	

Die Sensitivitätsanalyse (Prüfarztbewertung) ist konsistent zu den Ergebnissen der zentralen Bewertung.

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

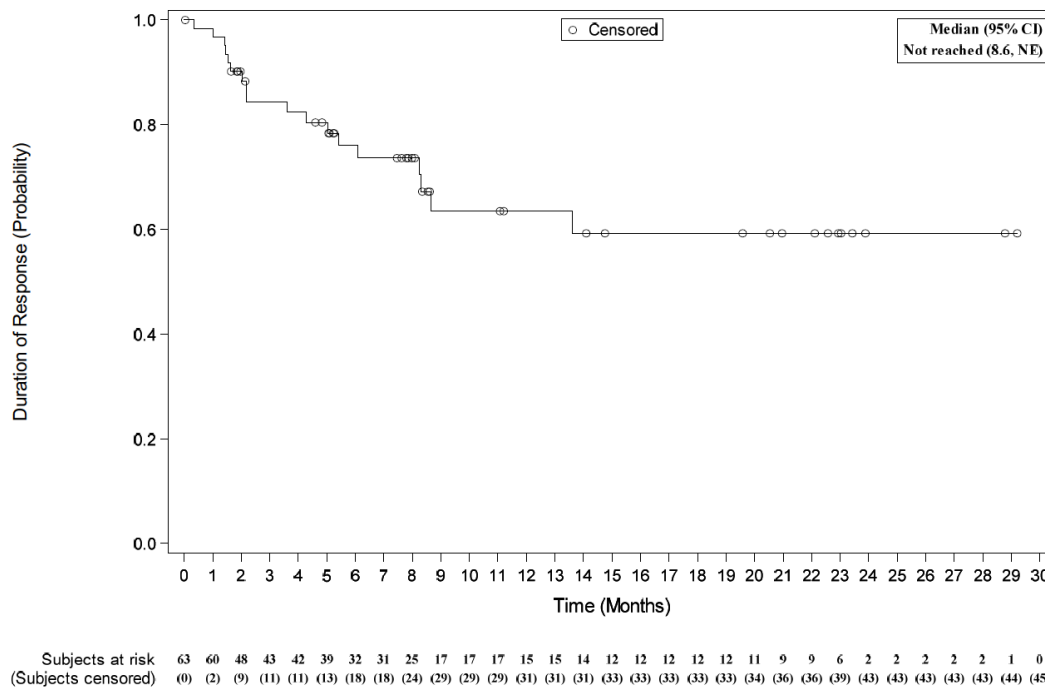


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets mit OR

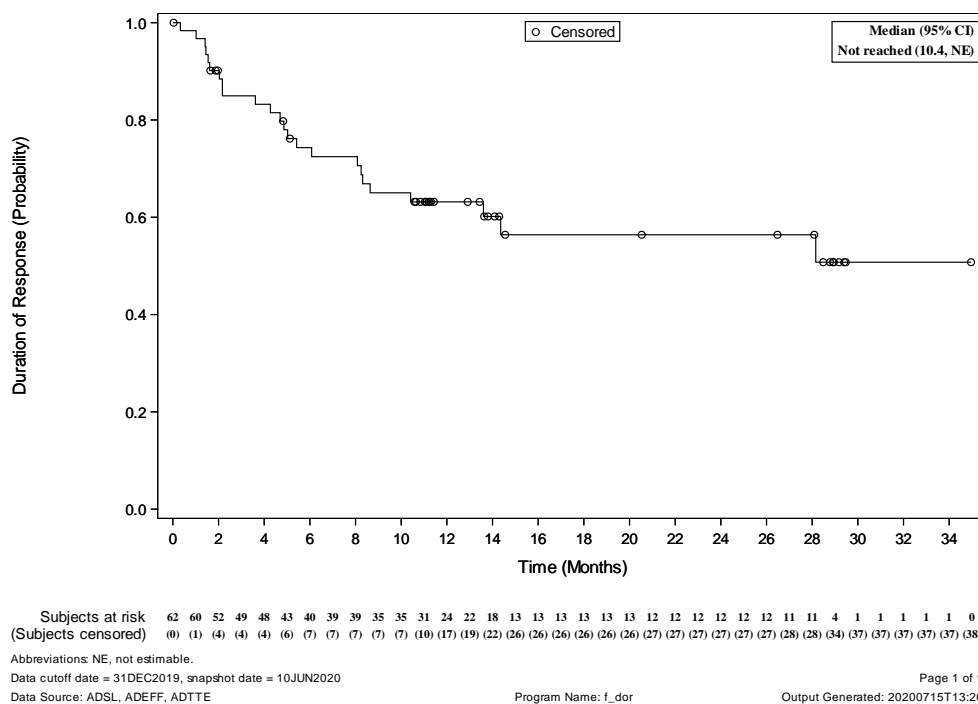


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Zentrale Bewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets mit OR (Follow-up-Analyse)

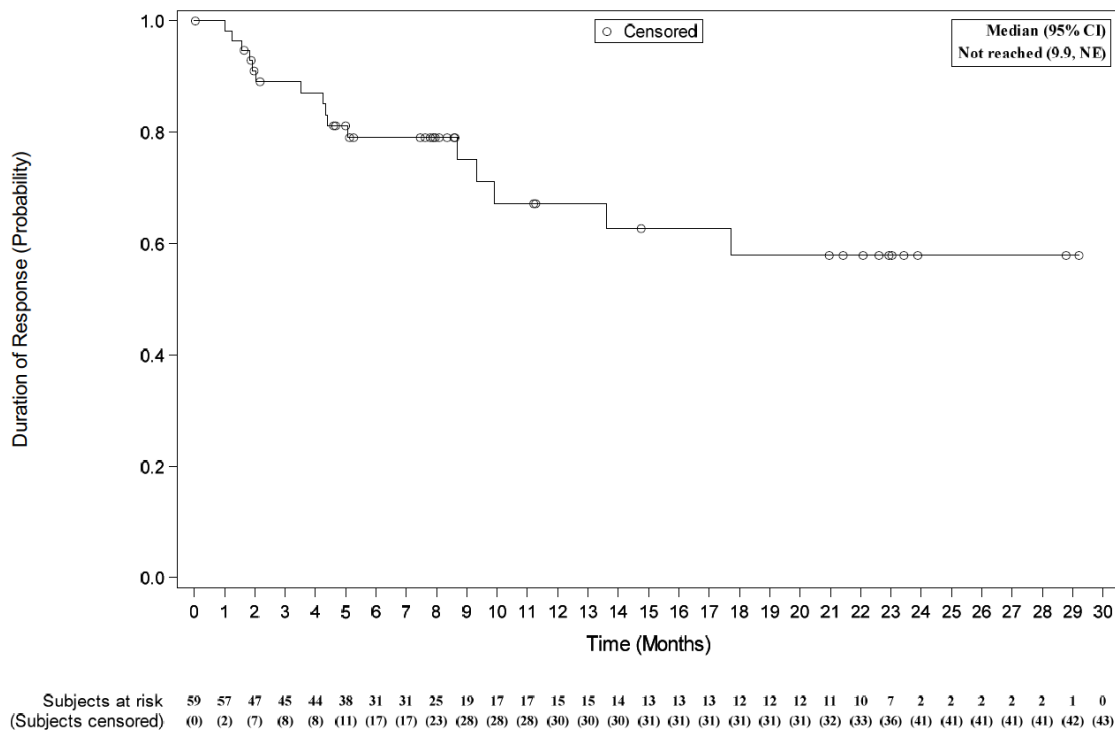


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für DOR (Prüfarztbewertung) – Patienten des Full-Analysis-Sets mit OR (Sensitivitätsanalyse)

4.3.2.3.3.5 Bestes objektives Ansprechen (BOR)– 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 BOR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-2	Das BOR wurde für jeden Patienten basierend auf der Beurteilung des Ansprechens – CR, PR, SD, PD, NE, ND – vorgenommen. Die Analysen erfolgte zu jedem Zeitpunkt sowohl gemäß Beurteilung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation [6] als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den IWG 2007 Kriterien [7] (Sensitivitätsanalyse). Die Analyse des BOR wurde basierend auf dem Inferential-Analysis-Set und auf dem Full-Analysis-Set (Sensitivitätsanalyse) durchgeführt. Krankheitsbeurteilungen nach erneuter Behandlung mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen wurden ausgeschlossen. Eine weitere Follow-up-Analyse mit dem Cut-Off-Datum 31. Dezember 2019 wurde ergänzend dargestellt. Es wurden zweiseitige 95%-KI mit Hilfe der Clopper-Pearson-Methode (exaktes Intervall) berechnet.
BOR: Bestes Objektives Ansprechen (Best Objective Response); CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; ND: Nicht erhoben (Not Done); NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)	

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.

Da es sich bei der Studie ZUMA-2 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt BOR als möglicherweise hoch verzerrt.

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 BOR – weitere Untersuchungen (Inferential-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 N=60
Zentrale Bewertung^a (Primäre Analyse)	
Patienten mit CR, n (%)	40 (66,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	53,3; 78,3
Patienten mit PR, n (%)	16 (26,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	16,1; 39,7
Patienten mit SD, n (%)	2 (3,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,4; 11,5
Patienten mit PD, n (%)	2 (3,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,4; 11,5
„Nicht erhoben“ ^c , n (%)	0 (0)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,0; 6,0
Sensitivitätsanalyse: Prüfarztbewertung^b (Primäre Analyse)	
Patienten mit CR, n (%)	42 (70,0)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	56,8; 81,2
Patienten mit PR, n (%)	11 (18,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	9,5; 30,4
Patienten mit SD, n (%)	5 (8,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	2,8; 18,4
Patienten mit PD, n (%)	2 (3,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,4; 11,5
„Nicht erhoben“ ^c , n (%)	0 (0)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,0; 6,0

Parameter	Kohorte 1 N=60
Zentrale Bewertung^a (Follow-up-Analyse)	
Patienten mit CR, n (%)	40 (66,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	53,3; 78,3
Patienten mit PR, n (%)	15 (25,0) ^d
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	14,7; 37,9
Patienten mit SD, n (%)	2 (3,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,4; 11,5
Patienten mit PD, n (%)	2 (3,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,4; 11,5
„Nicht erhoben“ ^c , n (%)	1 (1,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,0; 6,0
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020) a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet. b: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien für Maligne Lymphome der IWG verwendet. c: Keine Beurteilung zum Zeitpunkt der Analyse vorliegend d: Ein Patient mit PR aus der primären Analyse wurde anschließend als nicht auswertbar eingestuft, da der Krankheitsstatus zu Studienbeginn nicht verfügbar war. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit PR in der Follow-up-Analyse um einen Patienten. CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)	

Im Inferential-Analysis-Set betrug der Anteil der Patienten mit einer CR 66,7% (40/60 Patienten) und mit einer PR 26,7% (16/60 Patienten). Bei jeweils 2 Patienten (3,3%) wurden als BOR eine SD und eine PD beobachtet. Der Anteil der Patienten mit einer CR betrug auch in der Follow-up-Analyse 66,7% und der Anteil der Patienten mit einer PR betrug 25,0%. Bei einem Patienten wurde der Status während der Follow-up-Analyse nicht erhoben. Die Sensitivitätsanalyse (Prüfarztbewertung) ist konsistent zu den Ergebnissen der zentralen Bewertung.

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für BOR – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 N=74
Zentrale Bewertung^a (Primäre Analyse)	
Patienten mit CR, n (%)	44 (59,5)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	47,4; 70,7

Parameter	Kohorte 1 N=74
Patienten mit PR, n (%)	19 (25,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	16,2; 37,2
Patienten mit SD, n (%)	3 (4,1)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,8; 11,4
Patienten mit PD, n (%)	2 (2,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,3; 9,4
„Nicht erhoben“ ^c , n (%)	6 (8,1)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	3,0; 16,8
Sensitivitätsanalyse: Prüfarztbewertung^b (Primäre Analyse)	
Patienten mit CR, n (%)	44 (59,5)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	47,4; 70,7
Patienten mit PR, n (%)	15 (20,3)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	11,8; 31,2
Patienten mit SD, n (%)	7 (9,5)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	3,9; 18,5
Patienten mit PD, n (%)	2 (2,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,3; 9,4
„Nicht erhoben“ ^c , n (%)	6 (8,1)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	3,0; 16,8
Zentrale Bewertung^a (Follow-up-Analyse)	
Patienten mit CR, n (%)	44 (59,5)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	47,4; 70,7
Patienten mit PR, n (%)	18 (24,3) ^d
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	15,1; 35,7
Patienten mit SD, n (%)	3 (4,1)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,8; 11,4
Patienten mit PD, n (%)	2 (2,7)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	0,3; 9,4

Parameter	Kohorte 1 N=74
„Nicht erhoben“ ^c , n (%)	6 (8,1)
95%-KI (Clopper-Pearson-Methode)	3,0; 16,8
<p>Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (Snapshot-Datum: 10. Juni 2020)</p> <p>a: Für den Krankheitsstatus wurde die Bewertung durch ein unabhängiges radiologisches Review-Komitee basierend auf der Lugano-Klassifikation verwendet.</p> <p>b: Für den Krankheitsstatus wurde die Beurteilung durch den Prüfarzt basierend auf den Kriterien für Maligne Lymphome der IWG verwendet.</p> <p>c: Keine Beurteilung zum Zeitpunkt der Analyse vorliegend</p> <p>d: Ein Patient mit PR aus der primären Analyse wurde anschließend als nicht auswertbar eingestuft, da der Krankheitsstatus zu Studienbeginn nicht verfügbar war. Dadurch reduzierte sich die Anzahl der Patienten mit PR in der Follow-up-Analyse um einen Patienten.</p> <p>CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); IWG: International Working Group; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte mit Krankheitsbeurteilung zu Monat 6; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease)</p>	

Die Ergebnisse des Full-Analysis-Sets sind konsistent zu den Ergebnissen des Inferential-Analysis-Sets und unterscheiden sich zwischen der primären Analyse und der Follow-up-Analyse nicht.

4.3.2.3.3.6 EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-2	<p>EQ-5D VAS</p> <p>Die EQ-5D VAS ist Teil des krankheitsübergreifenden Selbsterhebungsinstruments EQ-5D. Anhand der VAS bewerten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand in einem Bereich von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand).</p> <p>Die EQ-5D VAS wurde zu Studienbeginn, zu Woche 4, Monat 3 und Monat 6 bestimmt. Danach war keine weitere Erfassung vorgesehen.</p> <p>Folgende Analyse wird im Safety-Analysis-Set (gemäß SAP) dargestellt:</p> <p>Mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zu Monat 6 und Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte. Die statistische Analyse erfolgte deskriptiv. Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Zusätzlich wurde die mittlere Verschlechterung von Studienbeginn bis zu Monat 6 basierend auf dem Full-Analysis-Set (Sensitivitätsanalyse) dargestellt.</p>
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; SAP: Statistischer Analyseplan; VAS: Visuelle Analogskala	

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.

Da es sich bei der Studie ZUMA-2 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt EQ-5D VAS als möglicherweise hoch verzerrt.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zu Monat 6 und Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 10 Punkte – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Parameter	Screening (N=65)	Woche 4 (N=52)	Monat 3 (N=55)	Monat 6 (N=42)
Mittelwert (SD)	82,0 (15,4)	74,5 (15,6)	80,1 (15,6)	84,8 (17,5)
Median (Min; Max)	85,0 (45,0; 100,0)	78,0 (38,0; 100,0)	83,0 (40,0; 100,0)	90,0 (20,0; 100,0)
Veränderung MW [95%-KI]	-	N=50 -7,8 [-12,8; -2,7]	N=53 -2,4 [-7,0; 2,3]	N=40 -1,2 [-4,7; 7,0]
Patienten mit Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte (%)	-	26 (50,0)	16 (29,1)	5 (11,9)
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie mit auswertbarem EQ-5D VAS; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala				

Zu Studienbeginn betrug der mittlere Wert auf der EQ-5D VAS 82,0 mm. Zu Woche 4 verschlechterte sich der Wert auf der VAS (74,5 mm). Danach stieg der Wert wieder an und lag zu Monat 6 bei 84,8 mm.

Zum Zeitpunkt Woche 4 wurde bei 50,0% der Patienten eine Verschlechterung der EQ-5D VAS im Vergleich zum Studienbeginn um mindestens 10 Punkte beobachtet, zum Zeitpunkt Monat 3 bei 29,1% der Patienten und zum Zeitpunkt Monat 6 bei nur noch 11,9% der Patienten.

Zusätzlich werden die Ergebnisse anhand des Full-Analysis-Sets dargestellt:

Tabelle 4-61: Sensitivitätsanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zu Monat 6 – weitere Untersuchungen (Full-Analysis-Set)

Parameter	Screening (N=67)	Woche 4 (N=52)	Monat 3 (N=55)	Monat 6 (N=42)
Mittelwert (SD)	81,7 [77,9; 85,5]	74,5 (15,6)	80,1 (15,6)	84,8 (17,5)
Median (Min; Max)	85,0 (45,0; 100,0)	78,0 (38,0; 100,0)	83,0 (40,0; 100,0)	90,0 (20,0; 100,0)
Veränderung MW [95%-KI]	-	N=50 -7,8 [-12,8; -2,7]	N=53 -2,4 [-7,0; 2,3]	N=40 -1,2 [-4,7; 7,0]
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie mit auswertbarem EQ-5D VAS; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala				

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse (Full-Analysis-Set) sind konsistent mit den Ergebnissen der primären Analyse (Safety-Analysis-Set).

4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse (UE) – 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 UE – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-2	<p>Die Analyse der UE basiert auf dem Safety-Analysis-Set. Dieses umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis KTE-X19 erhielten. UE, die zu oder nach der Wiederbehandlung mit Anti-CD19-CAR-T-Zellen aufgetreten sind, fließen nicht in die Auswertungen ein.</p> <p>UE wurden anhand MedDRA Version 22.0 (primäre Analyse) bzw. Version 22.1 (Follow-up-Analyse) kodiert und nach SOC und PT kategorisiert. Die Einteilung in Schweregrade erfolgte gemäß CTCAE Version 4.03.</p> <p>In die Analyse gingen alle UE ein, die zu oder nach der KTE-X19-Infusion auftraten.</p> <p>Folgende Ereignisse werden dargestellt (anhand der primären Analyse mit Cut-Off-Datum 24. Juli 2019 und der Follow-up-Analyse mit Cut-Off-Datum 31. Dezember 2019):</p> <p>Jegliche UE</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • UE mit CTCAE-Grad <3 • UE mit CTCAE-Grad ≥3 • SUE <p>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, können nicht dargestellt werden, da diese aufgrund der einmaligen Infusion der Studienmedikation nicht auftreten können.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Häufige UE</p> <p>Häufige UE werden auf Basis der SOC und PT dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bei $\geq 10\%$ der Patienten • UE mit CTCAE-Grad < 3, UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE bei $\geq 5\%$ der Patienten <p>UE von speziellem Interesse</p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CRS • Neurologische Ereignisse • Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie) • Infektionen • Hypogammaglobulinämie • Tumorlyse-Syndrom • Immunogenität • Sekundäre Malignität • Replikationskompetente Retroviren <p>Es werden die häufigsten UE von speziellem Interesse nach SOC und PT dargestellt ($\geq 5\%$ der Patienten oder > 1 Studienteilnehmer).</p> <p>Für die oben genannten Operationalisierungen werden jeweils die Anzahl und der Anteil an Patienten mit mindestens einem Ereignis dargestellt.</p>
	<p>CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>

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.

Da es sich bei der Studie ZUMA-2 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt UE als möglicherweise hoch verzerrt.

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: Übersicht über die UE – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
UE	68 (100)	68 (100)
SUE	46 (67,6)	48 (70,6)
UE mit CTCAE-Grad <3	68 (100)	68 (100)
UE mit CTCAE-Grad ≥3	67 (98,5)	67 (98,5)
CRS	62 (91,2)	62 (91,2)
Neurologische Ereignisse	43 (63,2)	43 (63,2)
Zytopenie	65 (95,6)	65 (95,6)
Thrombozytopenie	50 (73,5)	50 (73,5)
Neutropenie	59 (86,8)	59 (86,8)
Anämie	46 (67,6)	47 (59,1)
Infektionen	38 (55,9)	38 (55,9)
Hypogammaglobulinämie	13 (19,1)	13 (19,1)
Immunogenität	0 (0)	0 (0)
Sekundäre Malignität	5 (7,4)	5 (7,4)
Replikationskompetente Retroviren	0 (0)	0 (0)
Tumorlyse-Syndrom	1 (1,5)	1 (1,5)

Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019, Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019
 CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

Alle Patienten des Safety-Analysis-Sets in Kohorte 1 zeigten ein oder mehrere UE und 46 Patienten (67,6%) zeigten ein oder mehrere SUE. UE vom CTCAE-Grad <3 traten bei allen Patienten auf, während bei 67 Patienten (98,5%) UE vom Grad ≥3 beobachtet wurden. Ein CRS trat bei 62 Patienten (91,2%) auf, neurologische Ereignisse bei 43 Patienten (63,2%), Zytopenie bei 65 Patienten (95,6%) und Infektionen bei 38 Patienten (55,9%). An einer Hypogammaglobulinämie litten 13 Patienten (19,1%). Eine Immunogenität zeigte keiner der Patienten. Eine sekundäre Malignität zeigten 5 Patienten (7,4%). Bei keinem Patienten wurden Antikörper gegen replikationskompetente Retroviren detektiert. Ein Tumorlyse-Syndrom trat bei einem Patienten (1,5%) auf. Nur wenige Patienten hatten nach dem primären Datenschnitt

vom 24. Juli 2019 ein weiteres Ereignis (Follow-up-Analyse 31. Dezember 2019). Es erlitten 2 weitere Patienten ein SUE und bei einem weiteren Patienten wurde eine Anämie festgestellt.

Häufige UE nach SOC und PT

Die in der Studie häufig auftretenden UE (Inzidenz $\geq 10\%$ in mindestens einem der Behandlungsarme) sind in Tabelle 4-64 dargestellt. Die in der Studie häufig auftretenden nicht schweren UE, schweren UE und SUE (Inzidenz $\geq 5\%$) sind in Tabelle 4-65 bis Tabelle 4-67 dargestellt. Die Ergebnisse der primären Analyse (Cut-off-Datum: 24. Juli 2019) und der Follow-up-Analyse (Cut-off Datum: 31. Dezember 2019) sind nahezu identisch. Daher wurden für die häufigen nicht schweren UE nach SOC und PT ausschließlich die Ergebnisse der primären Analyse in den CSR aufgenommen. Dementsprechend werden auch nur diese Ergebnisse im Dossier dargestellt. Bei den SUE werden die Ergebnisse der Follow-up-Analyse ausschließlich nach PT dargestellt, da nur diese Analyse präspezifiziert war und Ergebnisse nach SOC nicht im CSR verfügbar sind.

Tabelle 4-64: UE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 10\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
UE nach SOC und PT		
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	66 (97,1)	66 (97,1)
PT: Fieber	64 (94,1)	64 (94,1)
PT: Schüttelfrost	28 (41,2)	28 (41,2)
PT: Ermüdung	24 (35,3)	26 (38,2)
PT: Ödem peripher	15 (22,1)	15 (22,1)
PT: Asthenie	13 (19,1)	13 (19,1)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	59 (86,8)	59 (86,8)
PT: Anämie	46 (67,6)	46 (67,6)
PT: Neutropenie	25 (36,8)	25 (36,8)
PT: Thrombozytopenie	16 (23,5)	16 (23,5)
PT: Leukopenie	9 (13,2)	10 (14,7)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	54 (79,4)	54 (79,4)
PT: Hypophosphatämie	25 (36,8)	25 (36,8)
PT: Hypalbuminämie	23 (33,8)	23 (33,8)
PT: Hyponatriämie	22 (32,4)	22 (32,4)
PT: Hypokaliämie	21 (30,9)	21 (30,9)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
<i>PT: Hypokalzämie</i>	19 (27,9)	19 (27,9)
<i>PT: Appetit vermindert</i>	14 (20,6)	14 (20,6)
<i>PT: Hyperglykämie</i>	14 (20,6)	13 (19,1)
<i>PT: Hypomagnesiämie</i>	10 (14,7)	10 (14,7)
SOC: Untersuchungen	53 (77,9)	53 (77,9)
<i>PT: Thrombozytenzahl vermindert</i>	36 (52,9)	35 (51,5)
<i>PT: Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	35 (51,5)	37 (54,4)
<i>PT: Leukozytenzahl erniedrigt</i>	27 (39,7)	28 (41,2)
<i>PT: Alaninaminotransferase erhöht</i>	21 (30,9)	21 (30,9)
<i>PT: Aspartataminotransferase erhöht</i>	14 (20,6)	14 (20,6)
<i>PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</i>	8 (11,8)	9 (13,2)
<i>PT: Kreatinin im Blut erhöht</i>	8 (11,8)	8 (11,8)
<i>PT: Lymphozytenzahl erniedrigt</i>	8 (11,8)	7 (10,3)
<i>PT: Bilirubin im Blut erhöht</i>	7 (10,3)	53 (77,9)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	51 (75,0)	51 (75,0)
<i>PT: Übelkeit</i>	22 (32,4)	22 (32,4)
<i>PT: Obstipation</i>	20 (29,4)	20 (29,4)
<i>PT: Diarrhö</i>	18 (26,5)	18 (26,5)
<i>PT: Erbrechen</i>	8 (11,8)	8 (11,8)
SOC: Gefäßerkrankungen	49 (72,1)	50 (73,5)
<i>PT: Hypotonie</i>	35 (51,5)	35 (51,5)
<i>PT: Hypertonie</i>	14 (20,6)	15 (22,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	48 (70,6)	48 (70,6)
<i>PT: Kopfschmerz</i>	24 (35,3)	24 (35,3)
<i>PT: Tremor</i>	24 (35,3)	24 (35,3)
<i>PT: Enzephalopathie</i>	21 (30,9)	18 (26,5)
<i>PT: Aphasie</i>	10 (14,7)	10 (14,7)
<i>PT: Schwindelgefühl</i>	10 (14,7)	10 (14,7)
<i>PT: Somnolenz</i>	8 (11,8)	8 (11,8)
<i>PT: Lethargie</i>	7 (10,3)	7 (10,3)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	48 (70,6)	49 (72,1)
<i>PT: Hypoxie</i>	26 (38,2)	26 (38,2)
<i>PT: Husten</i>	25 (36,8)	26 (38,2)
<i>PT: Dyspnoe</i>	13 (19,1)	14 (20,6)
<i>PT: Pleuraerguss</i>	12 (17,6)	12 (17,6)
SOC: Herzerkrankungen	39 (57,4)	40 (58,8)
<i>PT: Tachykardie</i>	21 (30,9)	21 (30,9)
<i>PT: Sinustachykardie</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (55,9)	38 (55,9)
<i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
<i>PT: Pneumonie</i>	7 (10,3)	12 (17,6)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	33 (48,5)	34 (50,0)
<i>PT: Verwirrheitszustand</i>	14 (20,6)	14 (20,6)
<i>PT: Schlaflosigkeit</i>	12 (17,6)	12 (17,6)
<i>PT: Angst</i>	10 (14,7)	11 (16,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	24 (35,3)	24 (35,3)
<i>PT: Muskelschwäche</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
<i>PT: Rückenschmerzen</i>	8 (11,8)	8 (11,8)
<i>PT: Myalgie</i>	7 (10,3)	7 (10,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (35,3)	24 (35,3)
<i>PT: Ausschlag</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (30,9)	21 (30,9)
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
<i>PT: Harnretention</i>	8 (11,8)	8 (11,8)
SOC: Augenerkrankungen	11 (16,2)	11 (16,2)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	10 (14,7)	11 (16,2)
<i>PT: Hypogammaglobulinämie</i>	10 (14,7)	11 (16,2)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (7,4)	7 (10,3)
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019, Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Aus folgenden SOC traten bei den Patienten des Safety-Analysis-Sets am häufigsten UE auf (mehr als 30%):

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (66 Patienten; 97,1%)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (59 Patienten; 86,6%)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (54 Patienten; 79,4%)
- Untersuchungen (53 Patienten; 77,9%)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (51 Patienten; 75,0%)
- Gefäßerkrankungen (49 Patienten; 72,1%)
- Erkrankungen des Nervensystems (48 Patienten; 70,6%)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (48 Patienten; 70,6%)
- Herzerkrankungen (39 Patienten; 57,4%)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (38 Patienten; 55,9%)
- Psychiatrische Erkrankungen (33 Patienten; 48,5%)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen (24 Patienten; 35,3%)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (24 Patienten; 35,3%)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (21 Patienten; 30,9%)

Häufige UE mit CTCAE-Grad <3 (Inzidenz ≥5%)

Tabelle 4-65: Ergebnisse für häufige nicht schwere UE (CTCAE-Grad <3) nach SOC und PT (Inzidenz ≥5%) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1
	(N=68) n (%)
UE Grad <3 nach SOC und PT	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	65 (95,6)
PT: Fieber	60 (88,2)
PT: Schüttelfrost	28 (41,2)
PT: Ermüdung	24 (35,3)
PT: Ödem peripher	15 (22,1)
PT: Asthenie	13 (19,1)
PT: Gangstörung	5 (7,4)
PT: Unwohlsein	5 (7,4)
PT: Ödem	4 (5,9)
PT: Schmerz	4 (5,9)
SOC: Untersuchungen	52 (76,5)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	30 (44,1)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	30 (44,1)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	23 (33,8)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	21 (30,9)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	14 (20,6)
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	8 (11,8)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	8 (11,8)
PT: Bilirubin im Blut erhöht	7 (10,3)
PT: International normalised ratio erhöht	5 (7,4)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	5 (7,4)
PT: Gewicht erhöht	5 (7,4)
PT: Immunglobulin G im Blut erniedrigt	3 (4,4)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	49 (72,1)
PT: Übelkeit	21 (30,9)
PT: Obstipation	20 (29,4)
PT: Diarrhö	16 (23,5)
PT: Erbrechen	8 (11,8)
PT: Abdominalschmerz	6 (8,8)

Auswertung	Kohorte 1
	(N=68) n (%)
<i>PT: Dysphagie</i>	5 (7,4)
<i>PT: Mundtrockenheit</i>	4 (5,9)
<i>PT: Mundschmerzen</i>	4 (5,9)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	48 (70,6)
<i>PT: Hypalbuminämie</i>	23 (33,8)
<i>PT: Hypophosphatämie</i>	20 (29,4)
<i>PT: Hyponatriämie</i>	19 (27,9)
<i>PT: Hypokaliämie</i>	18 (26,5)
<i>PT: Hypokalzämie</i>	17 (25,0)
<i>PT: Appetit vermindert</i>	14 (20,6)
<i>PT: Hyperglykämie</i>	12 (17,6)
<i>PT: Hypomagnesiämie</i>	10 (14,7)
<i>PT: Dehydratation</i>	4 (5,9)
<i>PT: Hyperkaliämie</i>	4 (5,9)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	48 (70,6)
<i>PT: Kopfschmerzen</i>	24 (35,3)
<i>PT: Tremor</i>	24 (35,3)
<i>PT: Enzephalopathie</i>	16 (23,5)
<i>PT: Aphasie</i>	9 (13,2)
<i>PT: Schwindelgefühl</i>	9 (13,2)
<i>PT: Lethargie</i>	7 (10,3)
<i>PT: Periphere Neuropathie</i>	6 (8,8)
<i>PT: Somnolenz</i>	6 (8,8)
<i>PT: Aufmerksamkeitsstörungen</i>	5 (7,4)
<i>PT: Erinnerungsvermögen eingeschränkt</i>	5 (7,4)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	47 (69,1)
<i>PT: Anämie</i>	40 (58,8)
<i>PT: Neutropenie</i>	12 (17,6)
<i>PT: Thrombozytopenie</i>	12 (17,6)
<i>PT: Leukopenie</i>	7 (10,3)
<i>PT: Lymphopenie</i>	4 (5,9)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	43 (63,2)
<i>PT: Husten</i>	25 (36,8)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68)
	n (%)
<i>PT: Hypoxie</i>	18 (26,5)
<i>PT: Dyspnoe</i>	13 (19,1)
<i>PT: Pleuraerguss</i>	11 (16,2)
<i>PT: Schmerzen im Oropharynx</i>	5 (7,4)
<i>PT: Dysphonie</i>	4 (5,9)
<i>PT: Nasenverstopfung</i>	4 (5,9)
SOC: Gefäßerkrankungen	43 (63,2)
<i>PT: Hypotonie</i>	25 (36,8)
<i>PT: Hypertonie</i>	9 (13,2)
<i>PT: Tiefe Venenthrombose</i>	5 (7,4)
<i>PT: Embolie</i>	4 (5,9)
SOC: Herzerkrankungen	38 (55,9)
<i>PT: Tachykardie</i>	21 (30,9)
<i>PT: Sinustachykardie</i>	9 (13,2)
<i>PT: Bradykardie</i>	5 (7,4)
<i>PT: Vorhofflimmern</i>	4 (5,9)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	31 (45,6)
<i>PT: Verwirrtheitszustand</i>	12 (17,6)
<i>PT: Schlaflosigkeit</i>	12 (17,6)
<i>PT: Angst</i>	10 (14,7)
<i>PT: Agitiertheit</i>	4 (5,9)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	30 (44,1)
<i>PT: Infektion der oberen Atemwege</i>	8 (11,8)
<i>PT: Sinusitis</i>	5 (7,4)
<i>PT: Orale Candidose</i>	4 (5,9)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	24 (35,3)
<i>PT: Rückenschmerzen</i>	8 (11,8)
<i>PT: Muskuläre Schwäche</i>	8 (11,8)
<i>PT: Myalgie</i>	7 (10,3)
<i>PT: Arthralgie</i>	6 (8,8)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	23 (33,8)
<i>PT: Ausschlag</i>	9 (13,2)
<i>PT: Pruritus</i>	6 (8,8)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68)
	n (%)
<i>PT: Ausschlag makulo-papulös</i>	4 (5,9)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (26,5)
<i>PT: Harnretention</i>	8 (11,8)
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	5 (7,4)
SOC: Augenerkrankungen	11 (16,2)
<i>PT: Sehen verschwommen</i>	4 (5,9)
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	9 (13,2)
<i>PT: Hypogammaglobulinämie</i>	9 (13,2)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (7,4)
Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; für die nicht-schweren UE wird auf die Darstellung der Ergebnisse der Follow-up-Analyse verzichtet. Unterschiede zwischen der primären Analyse und der Follow-up-Analyse gibt es nicht. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Aus folgenden SOC traten bei mehr als 20% der Patienten des Safety-Analysis-Sets UE mit CTCAE-Grad <3 auf:

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (65 Patienten; 95,6%)
- Untersuchungen (52 Patienten, 76,5%)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (49 Patienten, 72,1%)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (48 Patienten, 70,6%)
- Erkrankungen des Nervensystems (48 Patienten, 70,6%)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (47 Patienten, 69,1%)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (43 Patienten, 63,2%)
- Gefäßerkrankungen (43 Patienten, 63,2%)
- Herzerkrankungen (38 Patienten, 55,9%)
- Psychiatrische Erkrankungen (31 Patienten, 45,6%)

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (30 Patienten, 44,1%)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (24 Patienten, 35,3%)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (23 Patienten, 33,8%)
- Erkrankungen der Nieren und der Harnwege (18 Patienten, 26,5%)

Häufige UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Inzidenz $\geq 5\%$)

Tabelle 4-66: Ergebnisse für häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
UE Grad ≥ 3 nach SOC und PT		
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (77,9)	53 (77,9)
PT: Anämie	34 (50,0)	35 (51,5)
PT: Neutropenie	23 (33,8)	23 (33,8)
PT: Thrombozytopenie	11 (16,2)	11 (16,2)
PT: Leukopenie	9 (13,2)	10 (14,7)
PT: Lymphopenie	5 (7,4)	4 (5,9)
PT: Febrile Neutropenie	5 (7,4)	5 (7,4)
SOC: Untersuchungen	42 (61,8)	42 (61,8)
PT: Neutrophilenzahl erniedrigt	34 (50,0)	36 (52,9)
PT: Leukozytenzahl erniedrigt	27 (39,7)	28 (41,2)
PT: Thrombozytenzahl vermindert	26 (38,2)	26 (38,2)
PT: Aspartataminotransferase erhöht	7 (10,3)	7 (10,3)
PT: Alaninaminotransferase erhöht	6 (8,8)	6 (8,8)
PT: Lymphozytenzahl erniedrigt	6 (8,8)	6 (8,8)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	30 (44,1)	30 (44,1)
PT: Hypophosphatämie	15 (22,1)	15 (22,1)
PT: Hyponatriämie	7 (10,3)	7 (10,3)
PT: Hypokaliämie	5 (7,4)	5 (7,4)
PT: Hypokalzämie	4 (5,9)	4 (5,9)
PT: Hyperglykämie	4 (5,9)	3 (4,4)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (32,4)	23 (33,8)
<i>PT: Pneumonie</i>	6 (8,8)	9 (13,2)
<i>PT: Sepsis</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
SOC: Gefäßerkrankungen	22 (32,4)	22 (32,4)
<i>PT: Hypotonie</i>	15 (22,1)	15 (22,1)
<i>PT: Hypertonie</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	19 (27,9)	19 (27,9)
<i>PT: Enzephalopathie</i>	13 (19,1)	12 (17,6)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	18 (26,5)	18 (26,5)
<i>PT: Hypoxie</i>	14 (20,6)	14 (20,6)
<i>PT: Respiratorische Insuffizienz</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (20,6)	14 (20,6)
<i>PT: Fieber</i>	9 (13,2)	10 (14,7)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	10 (14,7)	10 (14,7)
<i>PT: Verwirrheitszustand</i>	8 (11,8)	8 (11,8)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (11,8)	8 (11,8)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (8,8)	6 (8,8)
<i>PT: Akute Nierenschädigung</i>	5 (7,4)	5 (7,4)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (5,9)	4 (5,9)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (5,9)	5 (7,4)
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019, Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis		

Aus folgenden SOC traten bei mehr als 20% der Patienten des Safety-Analysis-Sets UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf:

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (53 Patienten; 77,9%)

- Untersuchungen (42 Patienten, 61,8%)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (30 Patienten, 44,1%)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (22 Patienten, 32,4%)
- Gefäßerkrankungen (22 Patienten, 32,4%)
- Erkrankungen des Nervensystems (19 Patienten, 27,9%)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (18 Patienten, 26,5%)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (14 Patienten, 20,6%)

Häufige SUE (Inzidenz $\geq 5\%$)

Tabelle 4-67: SUE nach SOC und PT (Inzidenz $\geq 5\%$) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
SUE nach SOC und PT		
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	20 (29,4)	k. A.
PT: <i>Enzephalopathie</i>	15 (22,1)	12 (17,6)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	17 (25,0)	k. A.
PT: <i>Pneumonie</i>	5 (7,4)	10 (14,7)
PT: <i>Sepsis</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (23,5)	k. A.
PT: <i>Fieber</i>	15 (22,1)	14 (20,6)
SOC: Gefäßerkrankungen	13 (19,1)	k. A.
PT: <i>Hypotonie</i>	11 (16,2)	11 (16,2)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (16,2)	k. A.
PT: <i>Hypoxie</i>	8 (11,8)	7 (10,3)
PT: <i>Respiratorische Insuffizienz</i>	4 (5,9)	4 (5,9)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
SOC: Untersuchungen	7 (10,3)	k. A.
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (8,8)	k. A.
PT: <i>Anämie</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	6 (8,8)	k. A.
PT: <i>Verwirrtheitszustand</i>	5 (7,4)	5 (7,4)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (8,8)	k. A.
PT: <i>Akute Nierenschädigung</i>	5 (7,4)	5 (7,4)
SOC: Herzerkrankungen	5 (7,4)	k. A.
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (5,9)	k. A.
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019, Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019 (für die Follow-up-Analyse gibt es im Studienbericht ausschließlich die Ergebnisse nach PT)		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A: Keine Angabe; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Aus folgenden SOC traten bei mehr als 20% der Patienten des Safety-Analysis-Sets SUE auf:

- Erkrankungen des Nervensystems (20 Patienten, 29,4%)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (17 Patienten, 25,0%)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (16 Patienten; 23,5%)

UE von speziellem Interesse

In die UE von speziellem Interesse wurden solche eingeschlossen, die bereits als wichtige Risikofaktoren identifiziert wurden (CRS, neurologische Ereignisse [inklusive zerebrales Ödem], Zytopenien, Infektionen und Hypogammaglobulinämie) sowie als potenzielle Risiken betrachtet wurden (sekundäre Malignome, Immunogenität, Tumorlyse-Syndrom und replikationskompetente Retroviren).

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Alle Fälle von CRS wurden hinsichtlich des Symptom-Schweregrades nach Lee et al. 2014 [24] klassifiziert und als in Verbindung mit KTE-X19 stehend angesehen. Neurologische Ereignisse

wurden zur Bestimmung des CRS nicht herangezogen. Einzelne Symptome des CRS wurden mit MedDRA Version 22.0 kodiert und gemäß CTCAE Version 4.03 eingestuft.

Tabelle 4-68: Ergebnisse zu CRS-Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
CRS-Ereignisse	62 (91,2)	62 (91,2)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	10 (14,7)	10 (14,7)
<i>Fieber</i>	62 (91,2)	62 (91,2)
<i>Hypotonie</i>	35 (51,5)	35 (51,5)
<i>Hypoxie</i>	23 (33,8)	23 (33,8)
<i>Schüttelfrost</i>	21 (30,9)	21 (30,9)
<i>Tachykardie</i>	16 (23,5)	16 (23,5)
<i>Kopfschmerz</i>	15 (22,1)	15 (22,1)
<i>Alaninaminotransferase erhöht</i>	10 (14,7)	10 (14,7)
<i>Aspartataminotransferase erhöht</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
<i>Ermüdung</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
<i>Übelkeit</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
<i>Diarrhö</i>	6 (8,8)	6 (8,8)
<i>Sinustachykardie</i>	6 (8,8)	6 (8,8)
<i>Dyspnoe</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
<i>Vorhofflimmern</i>	3 (4,4)	3 (4,4)
<i>Unwohlsein</i>	3 (4,4)	3 (4,4)
<i>Myalgie</i>	3 (4,4)	3 (4,4)
<i>Akute Nierenschädigung</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Erbrechen</i>	2 (2,9)	2 (2,9)

Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019
 CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Insgesamt wurden mit einem CRS assoziierte Symptome bei 62 Patienten (91,2%) beobachtet, davon bei 10 Patienten (14,7%) vom Grad 3 oder höher.

Die häufigsten CRS-Symptome jeglichen Grades, die bei mindestens 30% der Patienten auftraten, waren Fieber (62 Patienten, 91,2%), Hypotonie (35 Patienten, 51,5%), Hypoxie (23 Patienten, 33,8%) und Schüttelfrost (21 Patienten, 30,9%).

Neurologische Ereignisse

Neurologische Ereignisse (inklusive dem Ereignis zerebrales Ödem) wurden basierend auf den bekannten neurologischen Toxizitäten (mit Hilfe einer präspezifizierten Auswahl an MedDRA-Terms) identifiziert, welche mit einer Anti-CD19-Immuntherapie assoziiert sind [33, 34].

Tabelle 4-69: Ergebnisse zu neurologischen Ereignissen (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
Neurologische Ereignisse	43 (63,2)	43 (63,2)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	21 (30,9)	21 (30,9)
<i>Tremor</i>	24 (35,3)	24 (35,3)
<i>Enzephalopathie</i>	21 (30,9)	18 (26,5) ^a
<i>Verwirrtheitszustand</i>	14 (20,6)	14 (20,6)
<i>Aphasie</i>	10 (14,7)	10 (14,7)
<i>Somnolenz</i>	8 (11,8)	8 (11,8)
<i>Lethargie</i>	7 (10,3)	7 (10,3)
<i>Agitiertheit</i>	5 (7,4)	5 (7,4)
<i>Aufmerksamkeitsstörungen</i>	5 (7,4)	5 (7,4)
<i>Erinnerungsvermögen eingeschränkt</i>	5 (7,4)	5 (7,4)
<i>Krampfanfall</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
<i>Delirium</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Dysarthrie</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Hyperästhesie</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Gemütszustand verändert</i>	2 (2,9)	2 (2,9)

Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019

a: In der Follow-up-Analyse wurden 3 Enzephalopathien aus der primären Analyse umkategorisiert und dem PT CAR-T-Zell-bezogene Enzephalopathie zugeordnet. (In der primären Analyse wurde MedDRA Version 22.0 verwendet, in der Follow-up-Analyse MedDRA Version 22.1)

CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term

Bezüglich der neurologischen Ereignisse zeigten 43 Patienten (63,2%) des gesamten Safety-Analysis-Sets ein entsprechendes Ereignis. Bei 21 Patienten (30,9%) waren die Ereignisse vom Grad 3 oder höher.

Die häufigsten neurologischen Ereignisse jeglichen Grades, die bei mindestens 20% der Patienten auftraten, waren Tremor (24 Patienten, 35,3%), Enzephalopathie (21 Patienten, 30,9%) und Verwirrtheitszustand (14 Patienten, 20,6%).

Zytopenien (*Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie*)

Die Zytopenien werden sowohl als Gesamtrate als auch nach den Kategorien Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie dargestellt.

Tabelle 4-70: Ergebnisse zu Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
Thrombozytopenien, Neutropenien und Anämien	65 (95,6)	65 (95,6)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	64 (94,1)	64 (94,1)
Thrombozytopenien	50 (73,5)	50 (73,5)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	35 (51,5)	36 (52,9)
<i>Thrombozytenzahl vermindert</i>	36 (52,9)	35 (51,5)
<i>Thrombozytopenie</i>	16 (23,5)	16 (23,5)
Neutropenien	59 (86,8)	59 (86,8)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	58 (85,3)	58 (85,3)
<i>Neutrophilenzahl erniedrigt</i>	35 (51,5)	37 (54,4)
<i>Neutropenie</i>	25 (36,8)	25 (36,8)
<i>Febrile Neutropenie</i>	5 (7,4)	5 (7,4)
Anämien	46 (67,6)	47 (69,1) ^a
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	34 (50,0)	36 (52,9)
<i>Anämie</i>	46 (67,6)	46 (67,6)

Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019
a: Ein Patient hatte während der Follow-up-Phase nur eine normozytäre Anämie.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis

Insgesamt trat bei 65 Patienten (95,6%) eine Zytopenie auf, davon bei 64 Patienten (94,1%) vom Grad 3 oder höher.

Bei 50 Patienten (73,5%) traten Thrombozytopenien auf, bei 35 Patienten (51,5%) vom Grad 3 oder höher. Neutropenien zeigten sich bei 59 Patienten (86,8%), wobei es sich bei 85,3% der Patienten um Neutropenien vom Grad 3 oder höher handelte. Eine Anämie wiesen 46 Patienten (67,6%) auf, bei 34 Patienten (50%) war diese vom Grad 3 oder höher.

Infektionen

Das UE von speziellem Interesse Infektionen wurde im Folgenden sowohl als die Gesamtrate der Infektionen als auch in den Kategorien bakterielle, virale, opportunistische und andere Infektionen zusammengefasst.

Tabelle 4-71: Ergebnisse zu Infektionen (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
Infektionen	38 (55,9)	38 (55,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	22 (32,4)	23 (33,8)
Bakterielle Infektionen	10 (14,7)	10 (14,7)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	5 (7,4)	5 (7,4)
<i>Zellulitis</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Staphylokokken-Bakteriämie</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
Virale Infektionen	10 (14,7)	11 (16,2)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Herpes zoster</i>	3 (4,4)	3 (4,4)
<i>Grippe</i>	3 (4,4)	3 (4,4)
Opportunistische Infektionen	6 (8,8)	8 (11,8)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	0 (0)	0 (0)
<i>Orale Candidose</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
<i>Durch Pilze verursachte Hautinfektion</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
Andere Infektionen	30 (44,1)	30 (44,1)
UE CTCAE-Grad ≥ 3	18 (26,5)	19 (27,9)
<i>Infektion der oberen Atemwege</i>	9 (13,2)	9 (13,2)
<i>Pneumonie</i>	7 (10,3)	12 (17,6)
<i>Sinusitis</i>	5 (7,4)	6
<i>Sepsis</i>	4 (5,9)	4 (5,9)
<i>Lungeninfektion</i>	3 (4,4)	-
<i>Harnwegsinfektion</i>	3 (4,4)	3 (4,4)
<i>Bronchitis</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Nasopharyngitis</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
<i>Zahninfektion</i>	2 (2,9)	2 (2,9)
Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Insgesamt traten bei 38 Patienten (55,9%) Infektionen auf, bei 22 Patienten (32,4%) vom Grad 3 oder höher.

Bei 10 Patienten (14,7%) traten bakterielle Infektionen auf, bei 5 Patienten (7,4%) vom Grad 3 oder höher. Bei 10 Patienten (14,7%) wurden virale Infektionen beobachtet, bei 2 Patienten (2,9%) vom Grad 3 oder höher. Opportunistische Infektionen zeigten 6 Patienten (8,8%), diese waren alle nicht schwer. Andere Infektionen traten bei 30 Patienten (44,1%) auf, bei 18 Patienten (26,5%) vom Grad 3 oder höher.

Hypogammaglobulinämie

Das UE von speziellen Interesse Hypogammaglobulinämie wurde anhand von vorgegebenen MedDRA-Suchbegriffen identifiziert.

Tabelle 4-72: Ergebnisse zu Hypogammaglobulinämie (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68) Primäre Analyse	Kohorte 1 (N=68) Follow-up-Analyse
	n (%)	n (%)
Hypogammaglobulinämie	13 (19,1)	13 (19,1)
Davon CTCAE-Grad ≥ 3	1 (1,5)	1 (1,5)
<i>Hypogammaglobulinämie</i>	10 (14,7)	11 (16,2)
<i>Immunglobulin G im Blut erniedrigt</i>	3 (4,4)	3 (4,4)

Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; Follow-up-Analyse: Cut-Off-Datum: 31. Dezember 2019
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bei 13 Patienten (19,1%) trat eine Hypogammaglobulinämie auf, bei einem Patienten (1,5%) vom Grad 3 oder höher.

Tumorlyse-Syndrom

Es zeigte nur ein Patient ein Tumorlyse-Syndrom während der primären Analysen. Auch während der Follow-up-Analyse ergab sich kein weiteres Tumorlyse-Syndrom.

Folgende UE vom speziellen Interesse wurden ausschließlich in der primären Analyse betrachtet:

Immunogenität

Die Patienten wurden bezüglich der Entwicklung von Antikörpern gegen FMC63 (der parentale murine Antikörper, der für die Entwicklung der Anti-CD19-scFv-Region des CAR-Konstruktes benutzt wurde) untersucht.

Tabelle 4-73: Ergebnisse zu Immunogenität^a (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Parameter	Kohorte 1 (N=68)
	n (%)
<i>Patienten mit Ergebnis während der Studie^b</i>	67
Antikörper-positiv (%)	14 (20,6)
<i>Patienten mit Ergebnis zu Studienbeginn</i>	66
Antikörper-positiv zu Studienbeginn, n (%)	8 (12,1)
<i>Patienten mit Ergebnis nach Studienbeginn</i>	65
Antikörper-positiv nach Studienbeginn mit negativem Test zu Studienbeginn, n (%)	6 (8,8)
Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019 a: Anti-CD19-CAR Antikörper b: Patienten während der Studie (bis zum Cut-Off-Datum 24 Juli 2019) oder nach der Leukapherese-Visite CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis	

Einen positiven Antikörpertest während der Studie zeigten 14 Patienten (20,6%). Davon hatten 8 Patienten (12,1%) bereits zu Studienbeginn einen positiven Test. 6 Patienten (8,8%), die zu Studienbeginn einen negativen Antikörpertest hatten, entwickelten während der Studie ein positives Testergebnis. Die Proben der 14 Patienten wurden zusätzlich mittels eines zellbasierten Assays untersucht. Bei keinem der Patienten konnte das positive Ergebnis des initialen Tests bestätigt werden.

Sekundäre Malignität

Für Patienten mit einem MCL besteht das Risiko der Entwicklung von sekundären Malignitäten. Daher wurde die klinische Datenbank auf UE zu diesem potenziellen Risiko überprüft. Dabei wurde die SOC *Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)* durchsucht.

Eine sekundäre Malignität anhand der SOC zeigten 5 Patienten (7,4%), wovon 2 Patienten an einem B-Zell-Lymphom litten, ein Patient an einem myelodysplastischen Syndrom, ein Patient an einem Basalzellkarzinom und ein Patient an einer Leukämie bzw. an einem zweiten Primärtumor. Keine sekundäre Malignität konnte in Zusammenhang mit KTE-X19 gebracht werden.

Replikationskompetente Retroviren

Tabelle 4-74: Ergebnisse zu replikationskompetenten Retroviren (Inzidenz $\geq 5\%$ oder >1 Studienteilnehmer) – weitere Untersuchungen (Safety-Analysis-Set)

Auswertung	Kohorte 1 (N=68)
	n (%)
Patienten mit Daten zu replikationskompetenten Retroviren zu irgendeinem Zeitpunkt	64 (94,1)
<i>Patienten mit positivem Resultat</i>	0
Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019	
N: Anzahl der Patienten in der Kohorte; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis	

Bei keinem der Patienten zeigte der Test zu replikationskompetenten Retroviren ein positives Resultat.

4.3.2.3.3.8 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.

Das Fehlen einer Kontrollgruppe bei der Zulassungsstudie ZUMA-2 erlaubt keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren. Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen haben daher lediglich informativen Charakter.

Für alle Endpunkte werden Subgruppenanalysen der primären Analyse (Cut-off Datum: 24. Juli 2019) dargestellt. Lediglich für die ORR und das CR wurden zusätzlich auch im Rahmen der Follow-up-Analyse (Cut-off Datum: 31. Dezember 2019) Subgruppenanalysen durchgeführt, die ergänzend dargestellt werden.

Gesamtüberleben (OS)

Das OS und die 95%-KI für die Analyse des Inferential-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest-Plots zu Monat 12 dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. -obergrenze (Lower Confidence Interval, LCI bzw. Upper Confidence Interval, UCI) stellen die Grenzen des KI für das OS unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

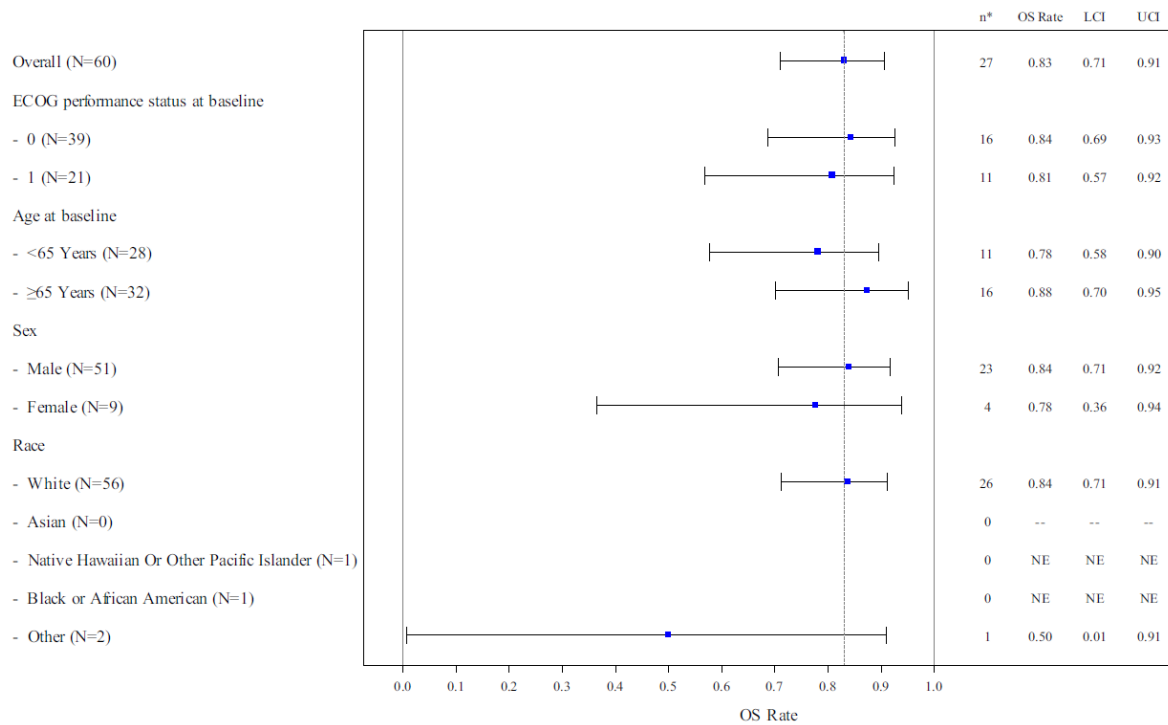


Abbildung 19: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 1)

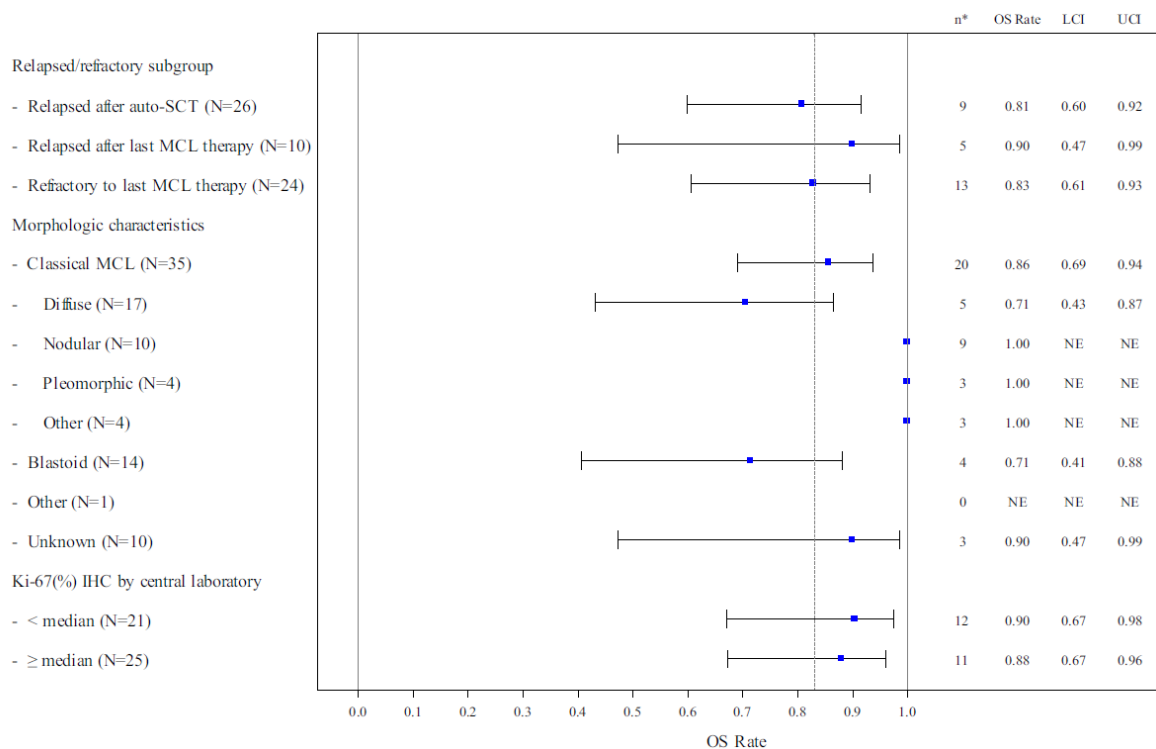


Abbildung 20: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 2)

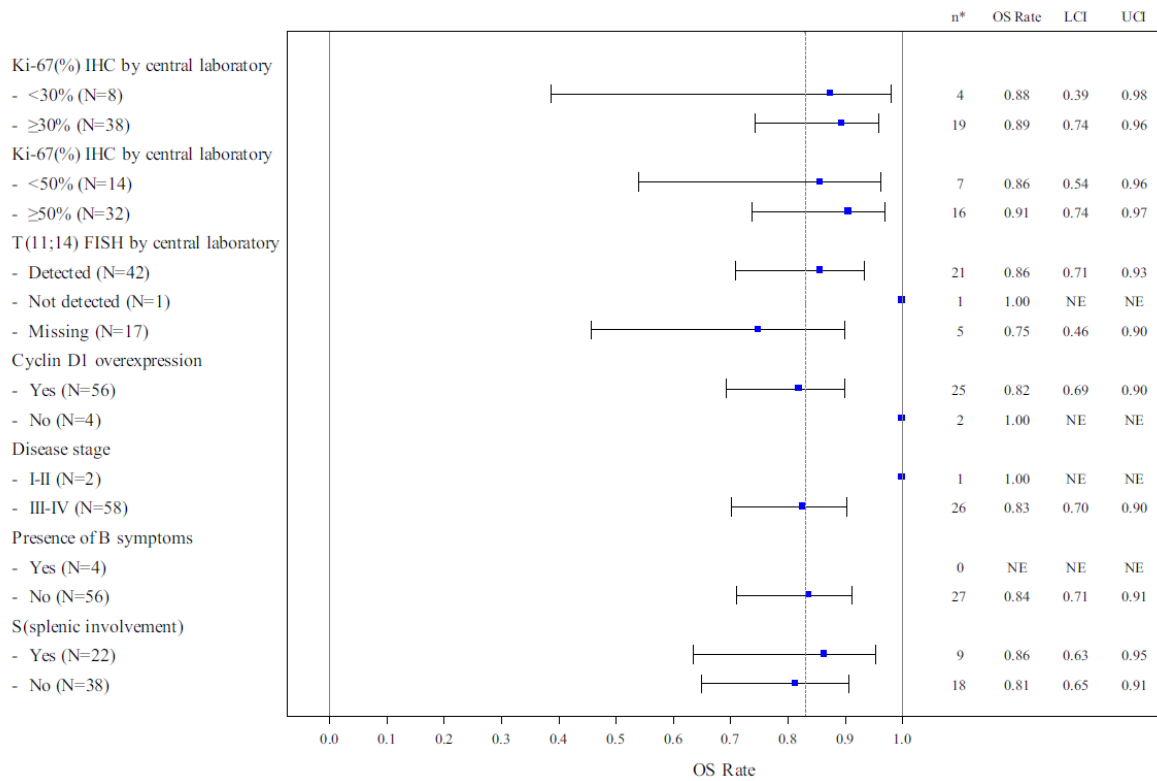


Abbildung 21: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 3)

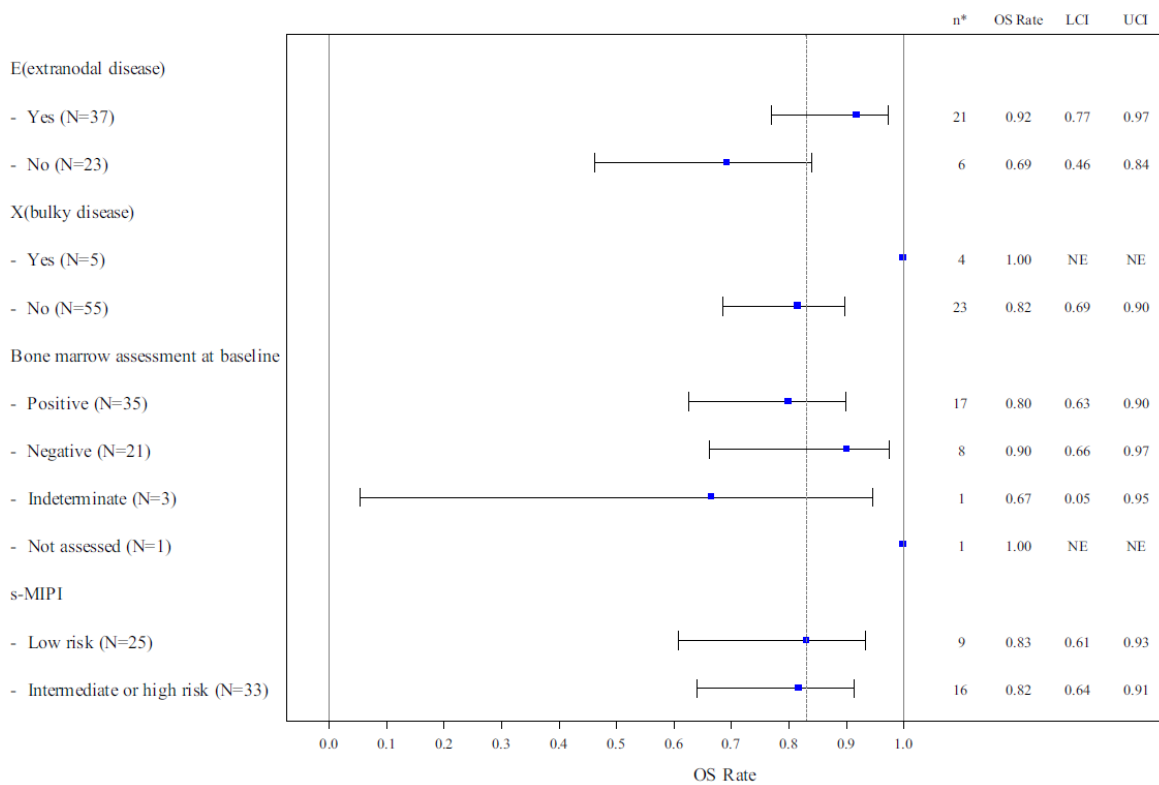


Abbildung 22: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 4)

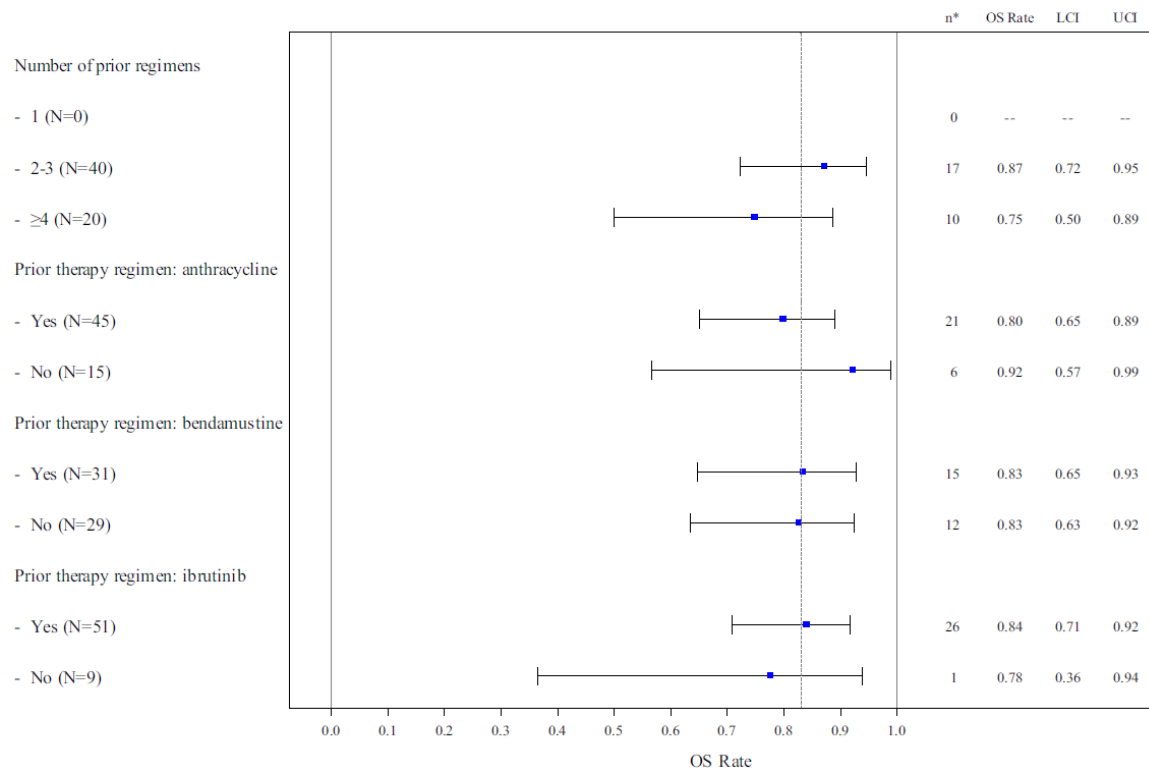


Abbildung 23: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 5)

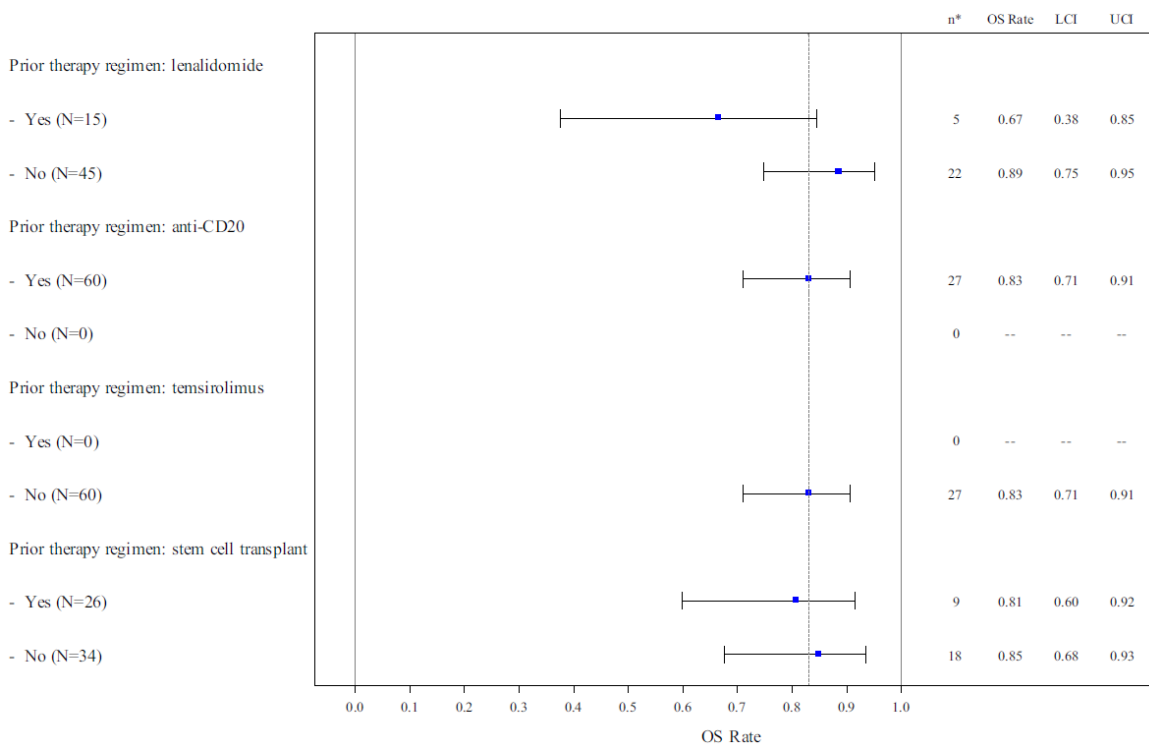


Abbildung 24: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 6)

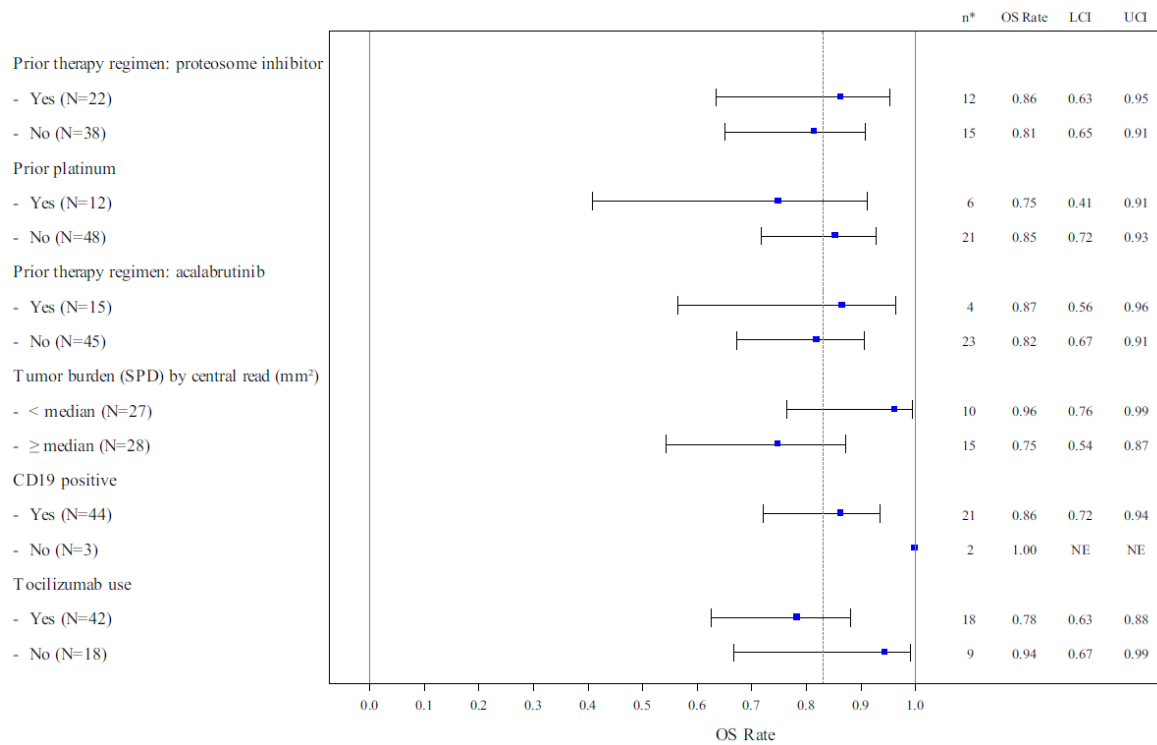


Abbildung 25: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 7)

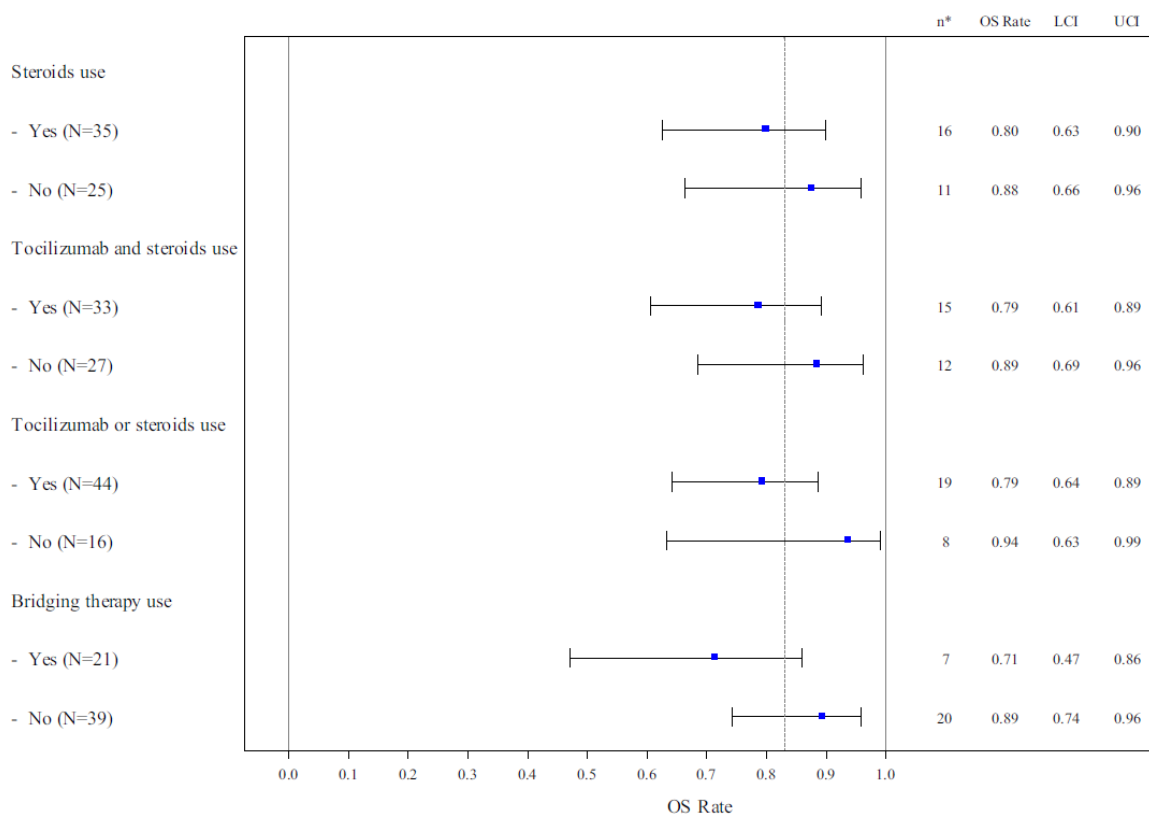


Abbildung 26: Subgruppenanalyse für OS zum Zeitpunkt 12 Monate (Teil 8)

In allen Subgruppen lag die OS-Rate zum Zeitpunkt 12 Monate (zu diesem Zeitpunkt konnte die OS-Rate geschätzt werden) zwischen 67% und 100%, mit Ausnahme der Subgruppenvariable Abstammung für die Kategorie Andere (n=2), bei der die Überlebensrate bei 50% lag. Die OS-Raten waren konsistent mit der Rate von 83%, die in der Gesamtpopulation beobachtet wurde.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS und die 95%-KI für die Analyse des Inferential-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest-Plots zu Monat 6 dargestellt. Die LCI und UCI stellen die Grenzen des KI für das PFS unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

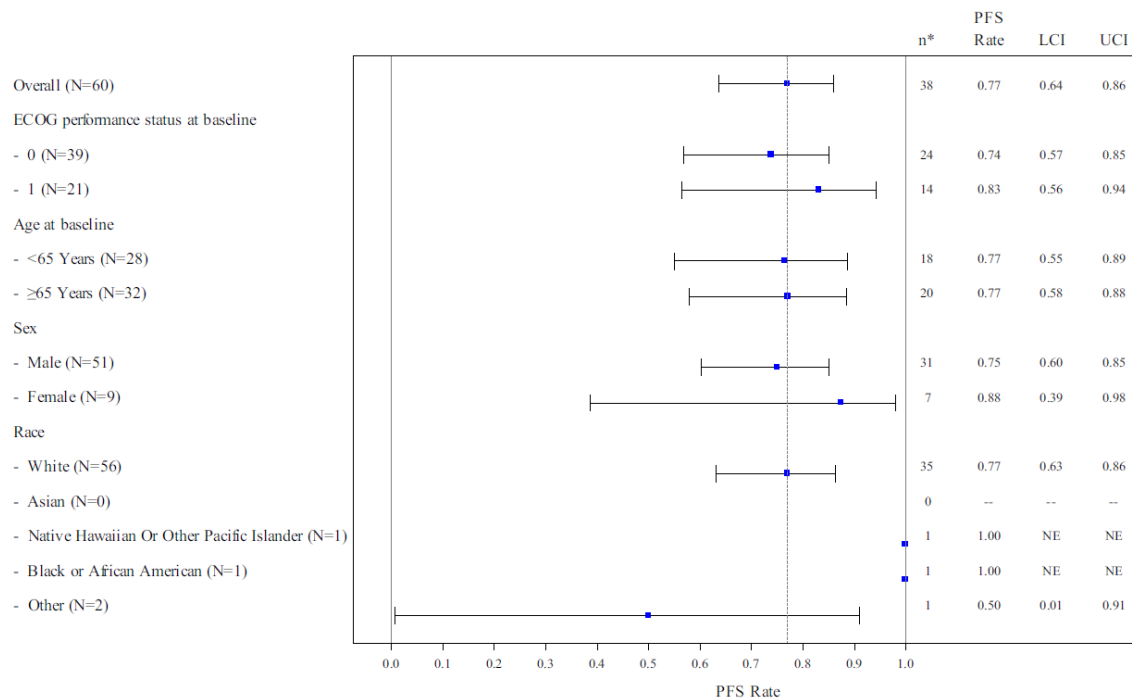


Abbildung 27: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 1)

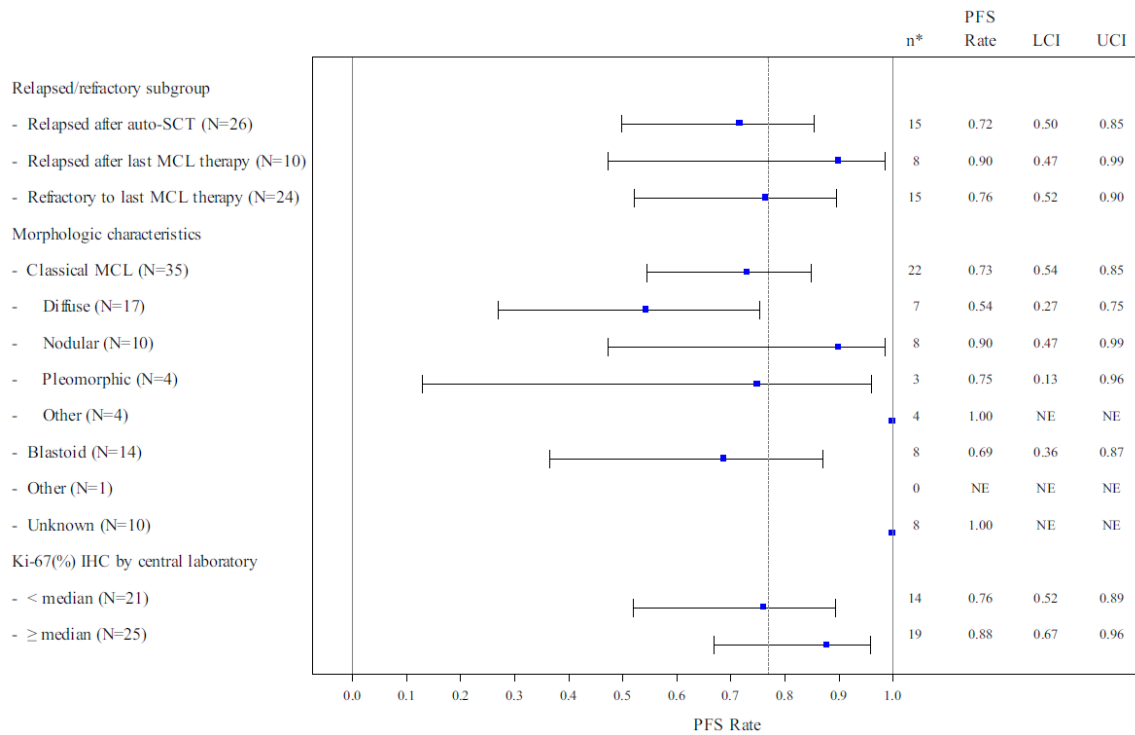


Abbildung 28: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 2)

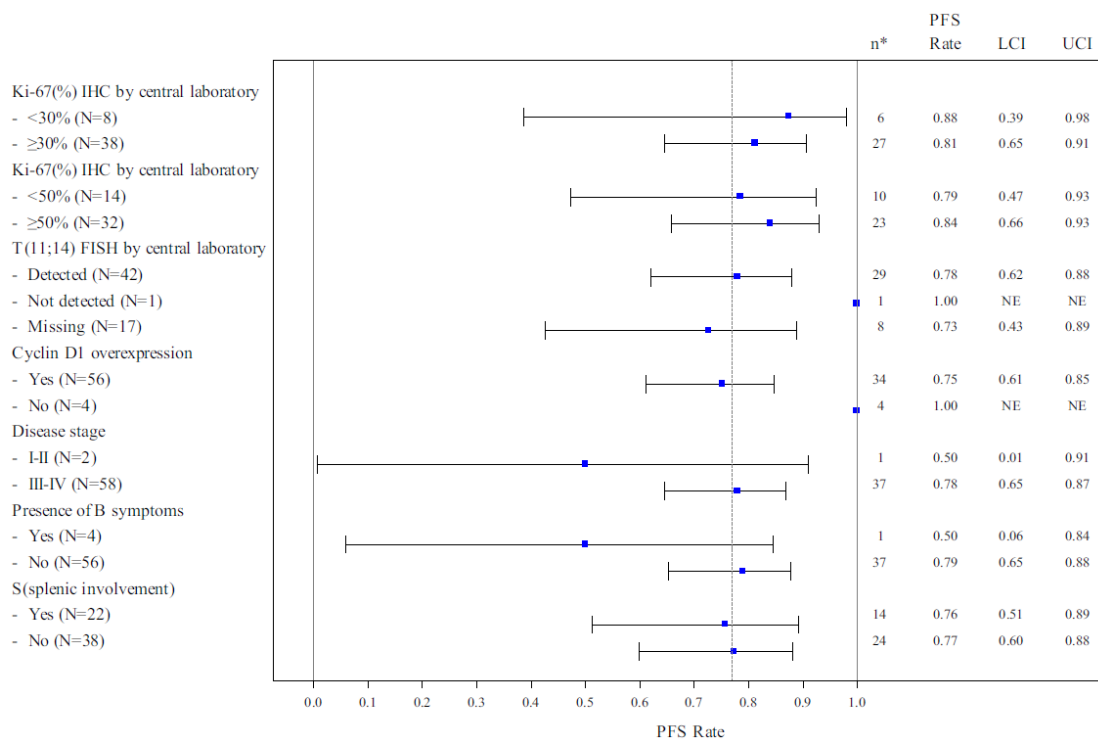


Abbildung 29: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 3)

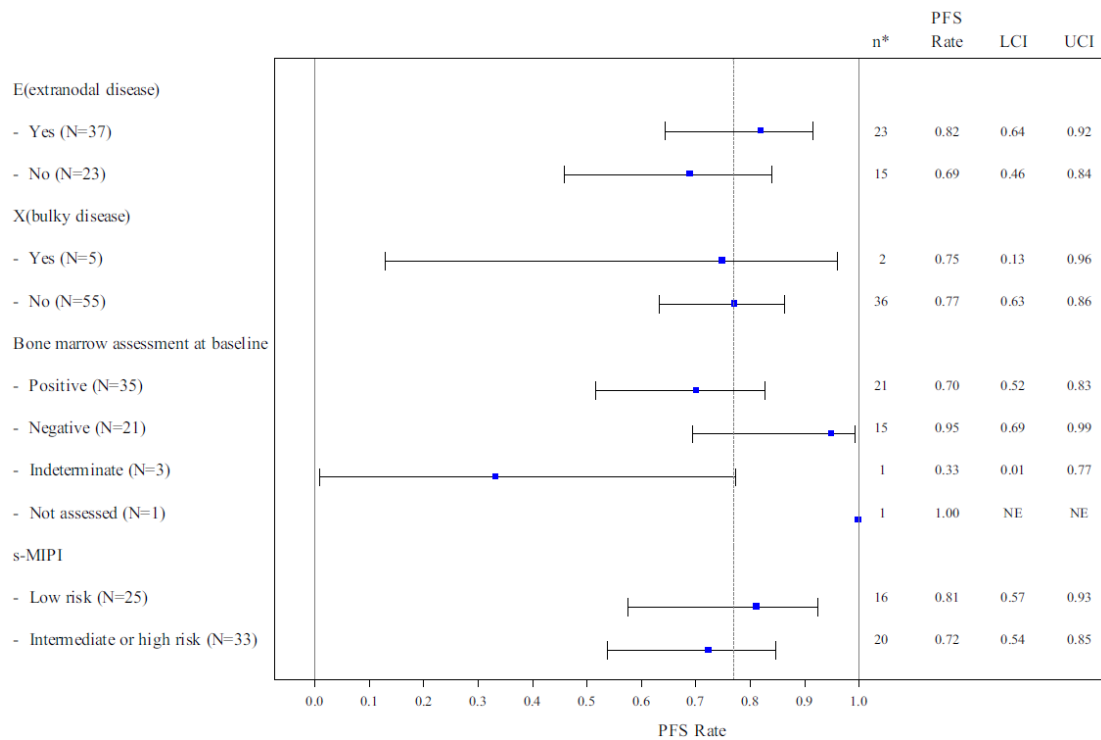


Abbildung 30: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 4)

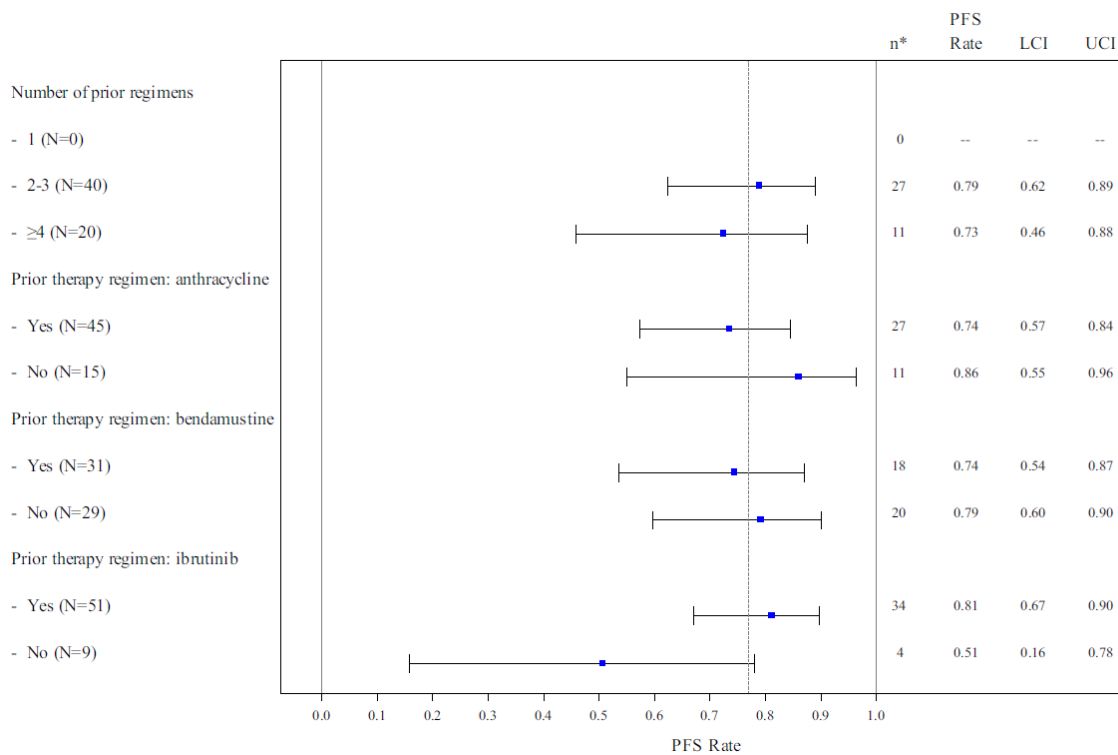


Abbildung 31: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 5)

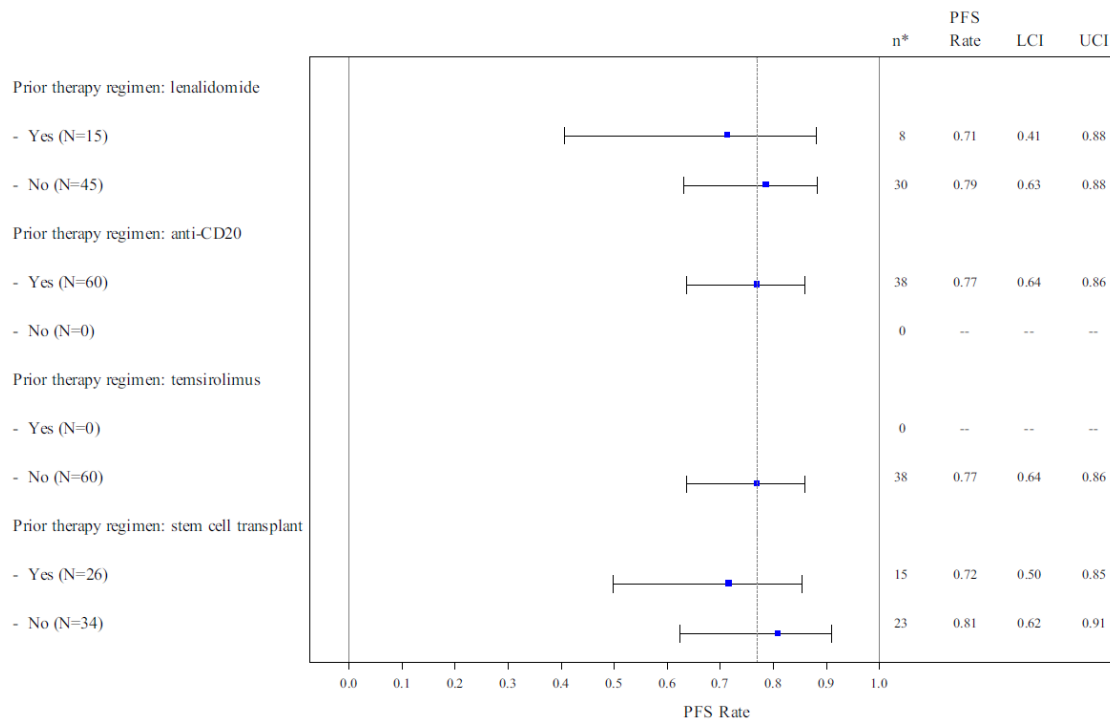


Abbildung 32: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 6)

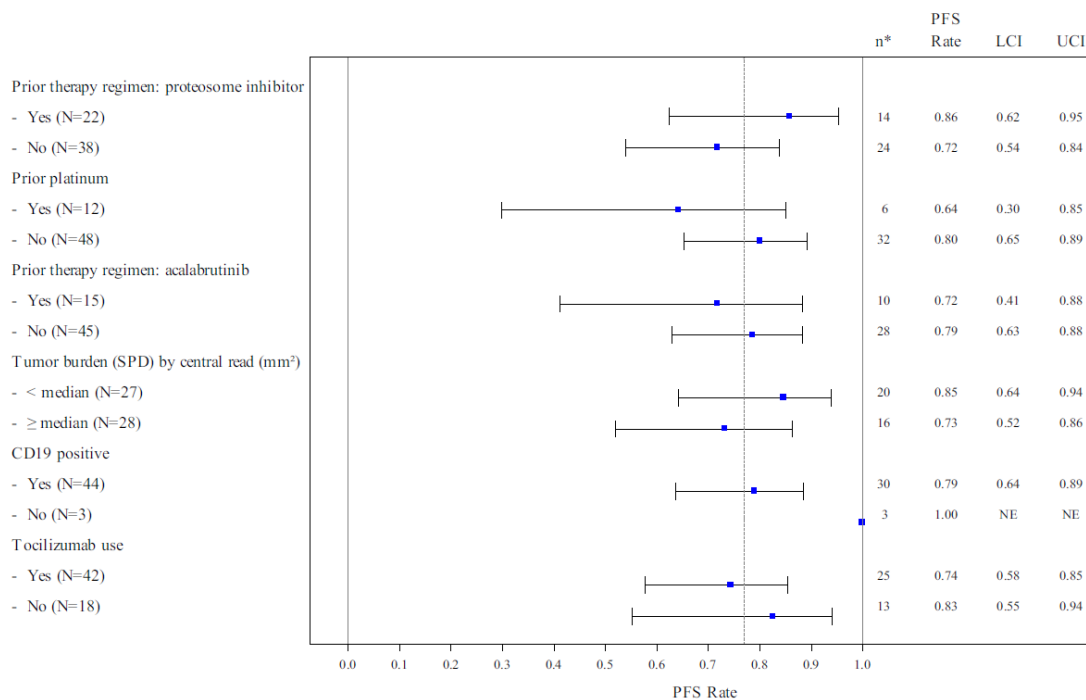


Abbildung 33: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 7)

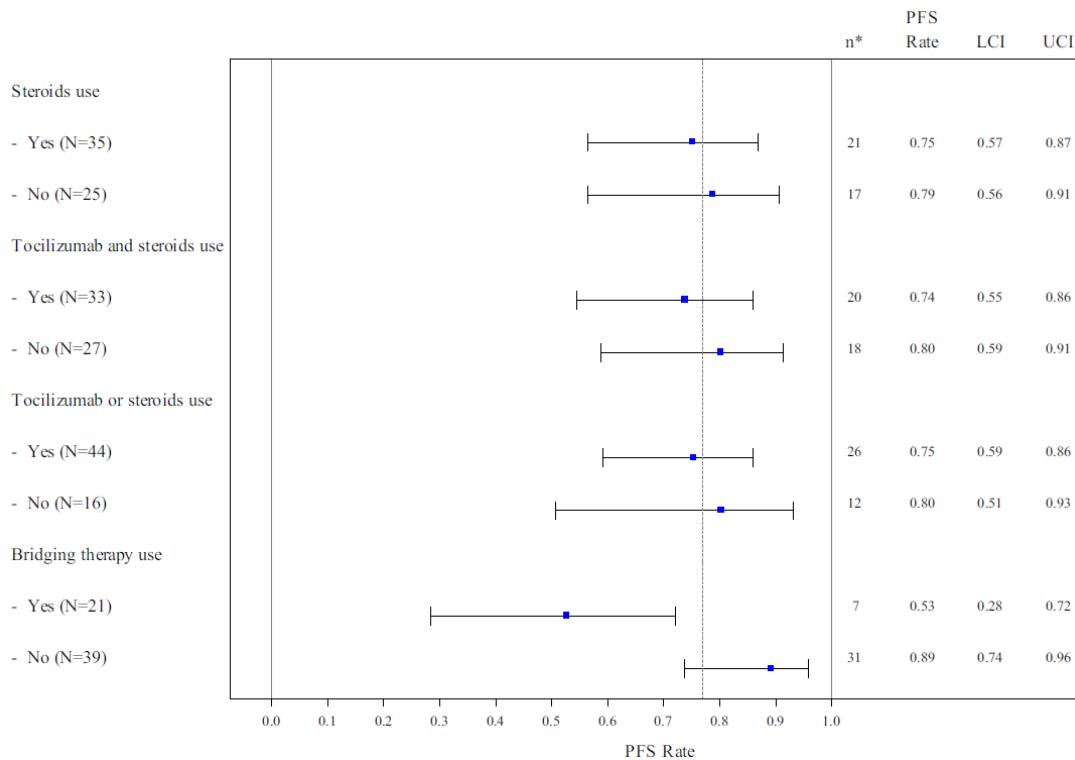


Abbildung 34: Subgruppenanalyse für PFS (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (Teil 8)

In den Subgruppenanalysen lag die PFS-Rate (Zentrale Bewertung) zum Zeitpunkt 6 Monate (zu diesem Zeitpunkt konnte die PFS-Rate geschätzt werden) zwischen 33% und 100%. In der Gesamtpopulation lag die PFS-Rate zu diesem Zeitpunkt bei 77%.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die ORR und die 95%-KI für die Analyse des Inferential-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest-Plots dargestellt. Die LCI und UCI stellen die Grenzen des KI für die ORR unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

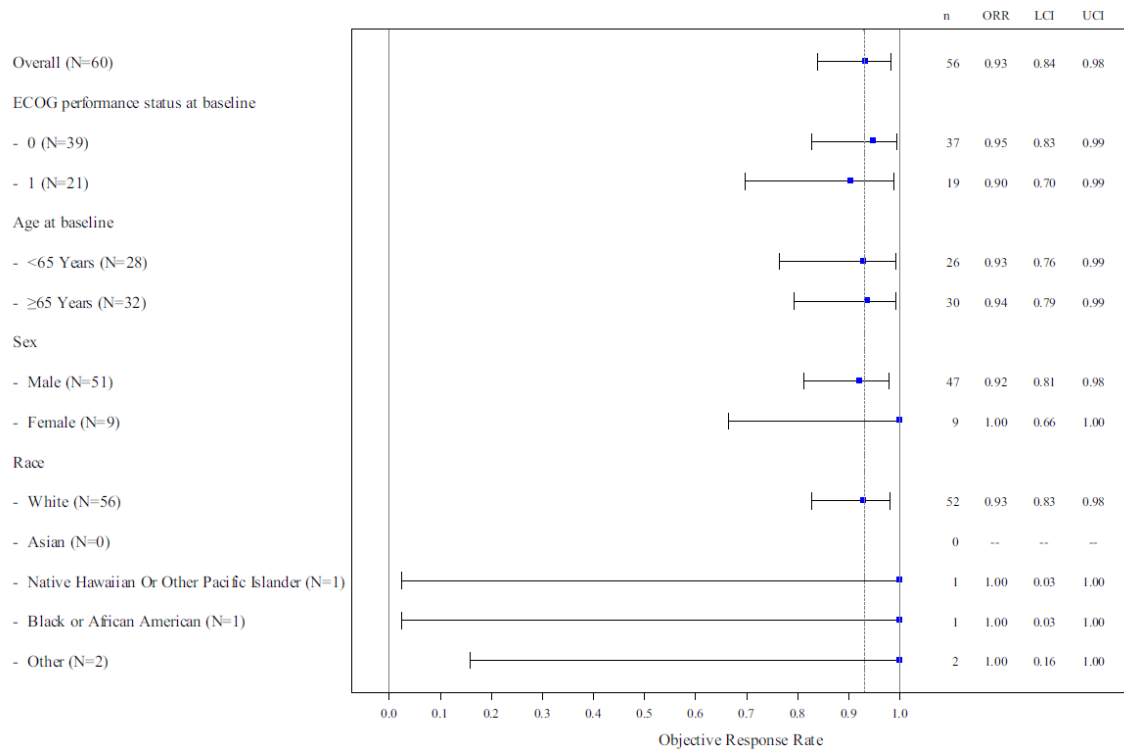


Abbildung 35: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 1)

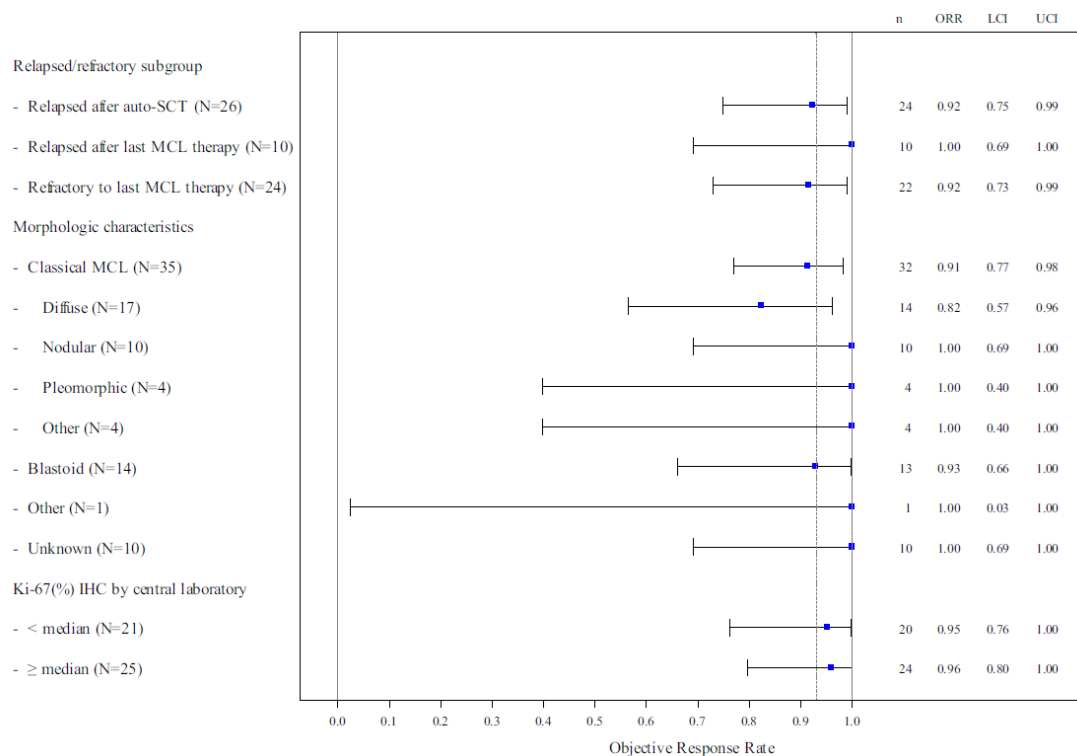


Abbildung 36: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 2)

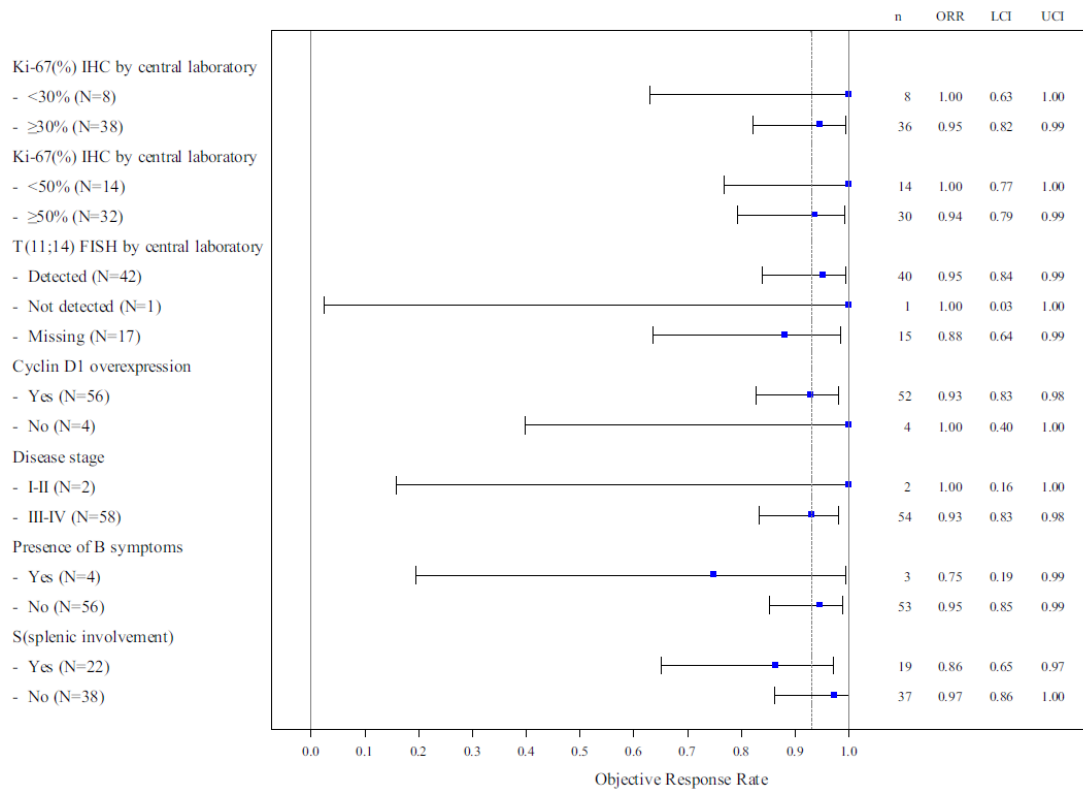


Abbildung 37: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 3)

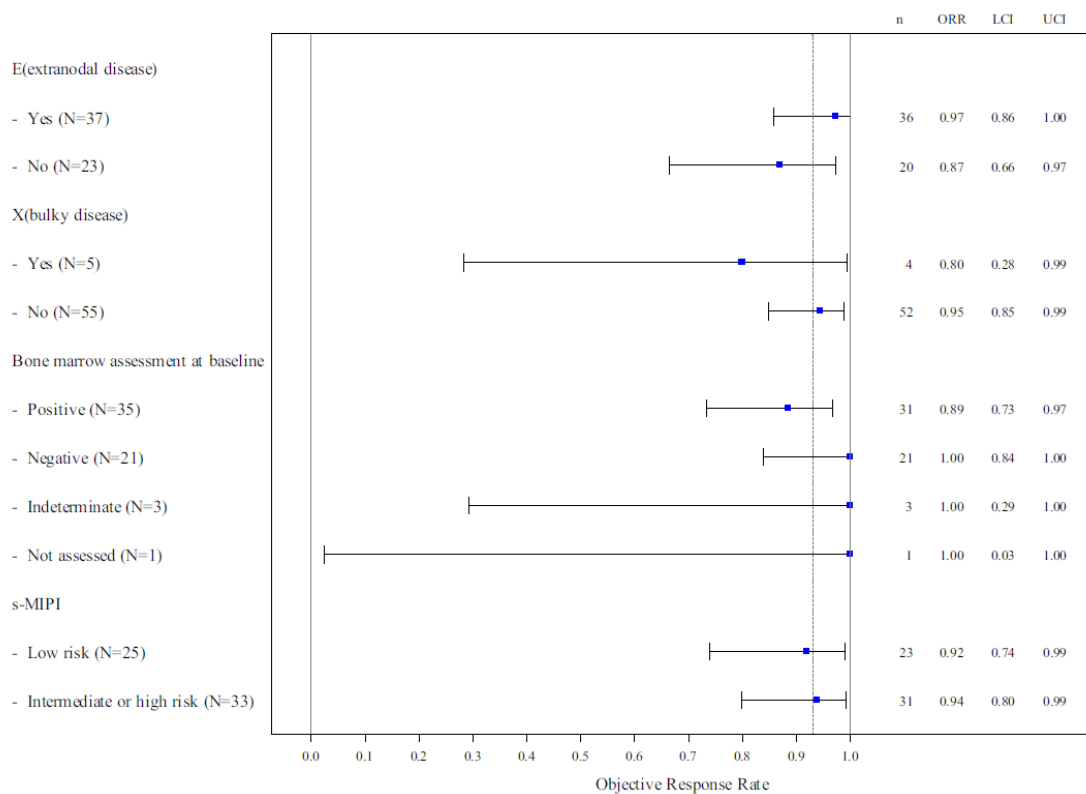


Abbildung 38: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 4)

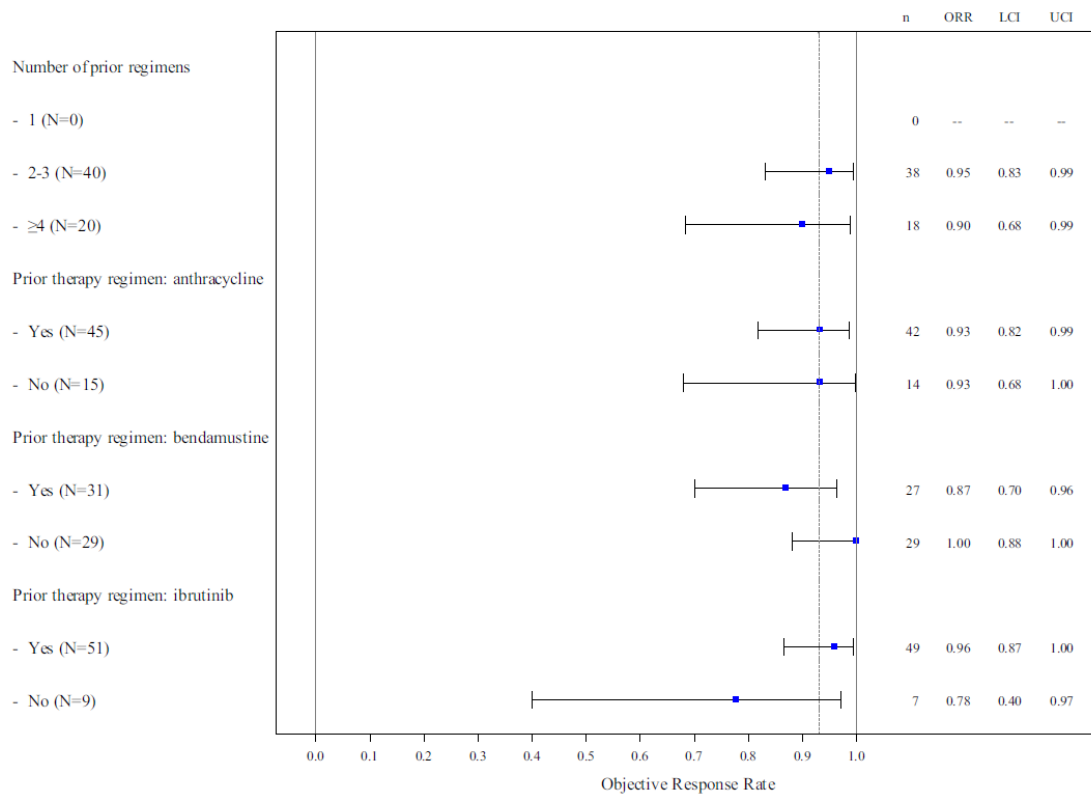


Abbildung 39: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 5)

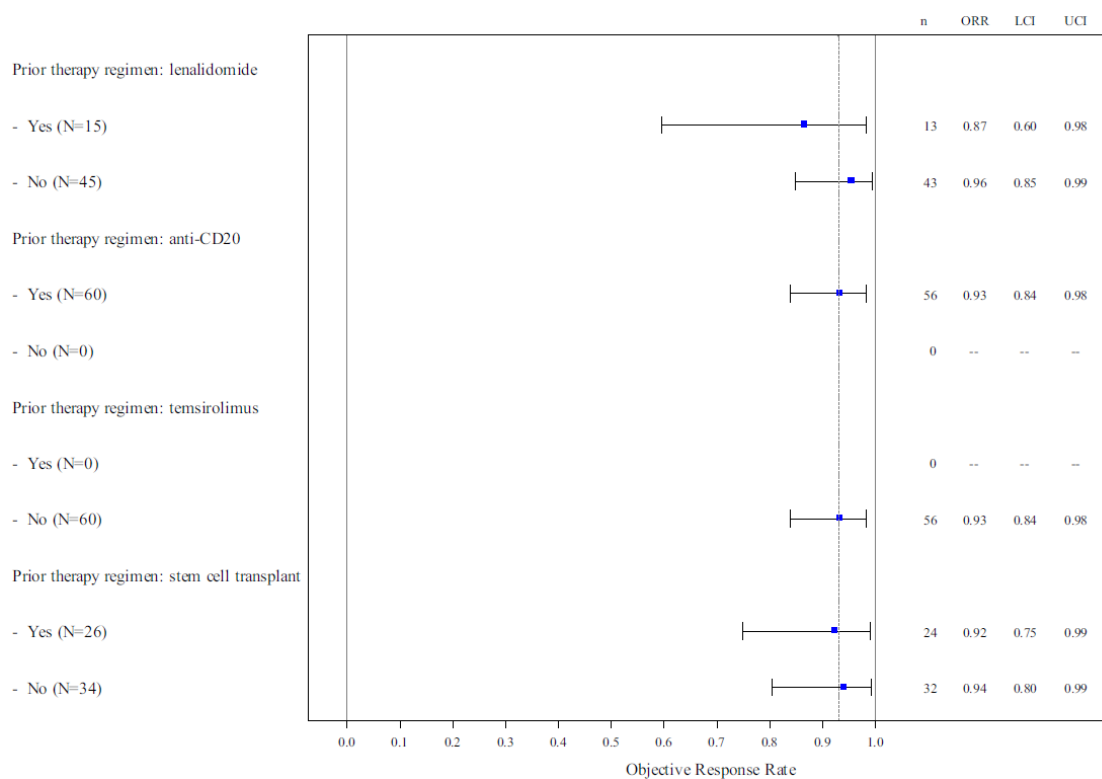


Abbildung 40: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 6)

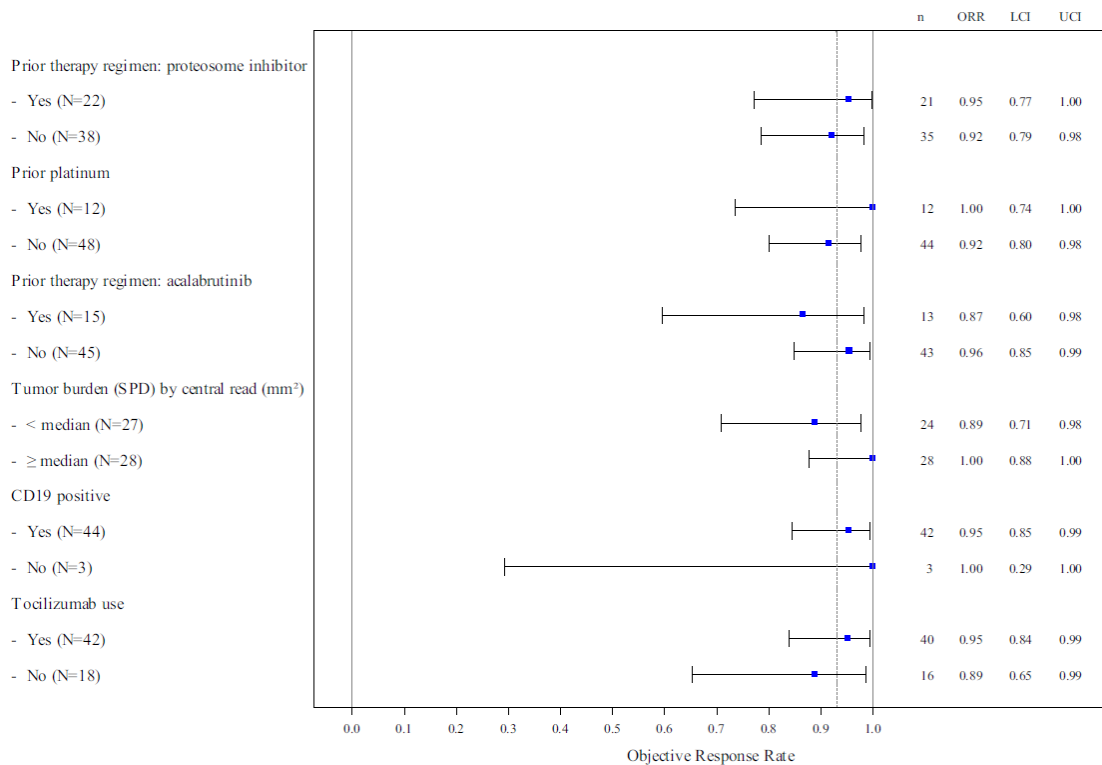


Abbildung 41: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 7)

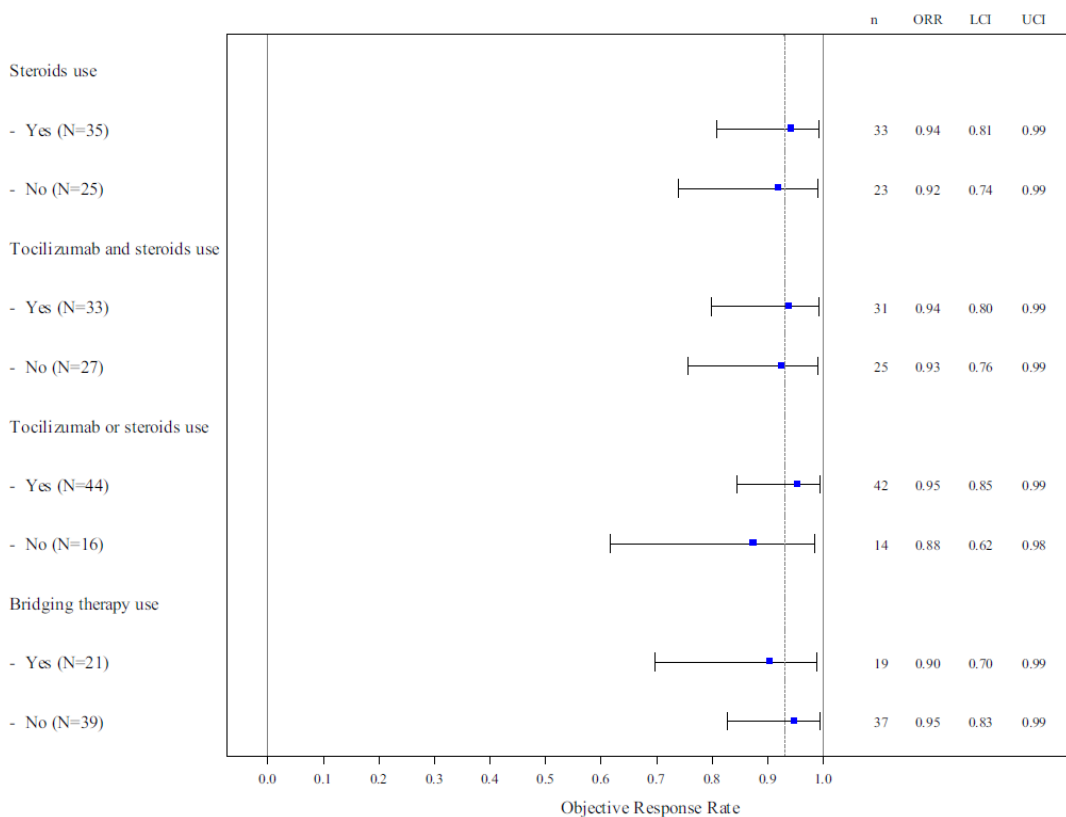


Abbildung 42: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 8)

Zusätzlich werden für diesen Endpunkt die Forest-Plots der Follow-up-Analyse dargestellt:

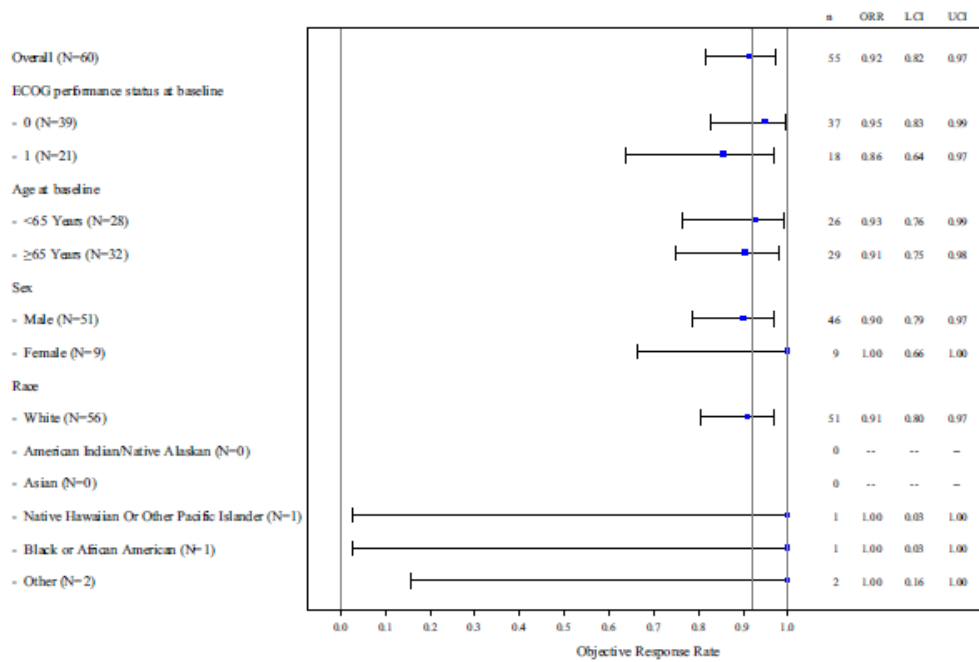


Abbildung 43: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 1) – Follow-up-Analyse

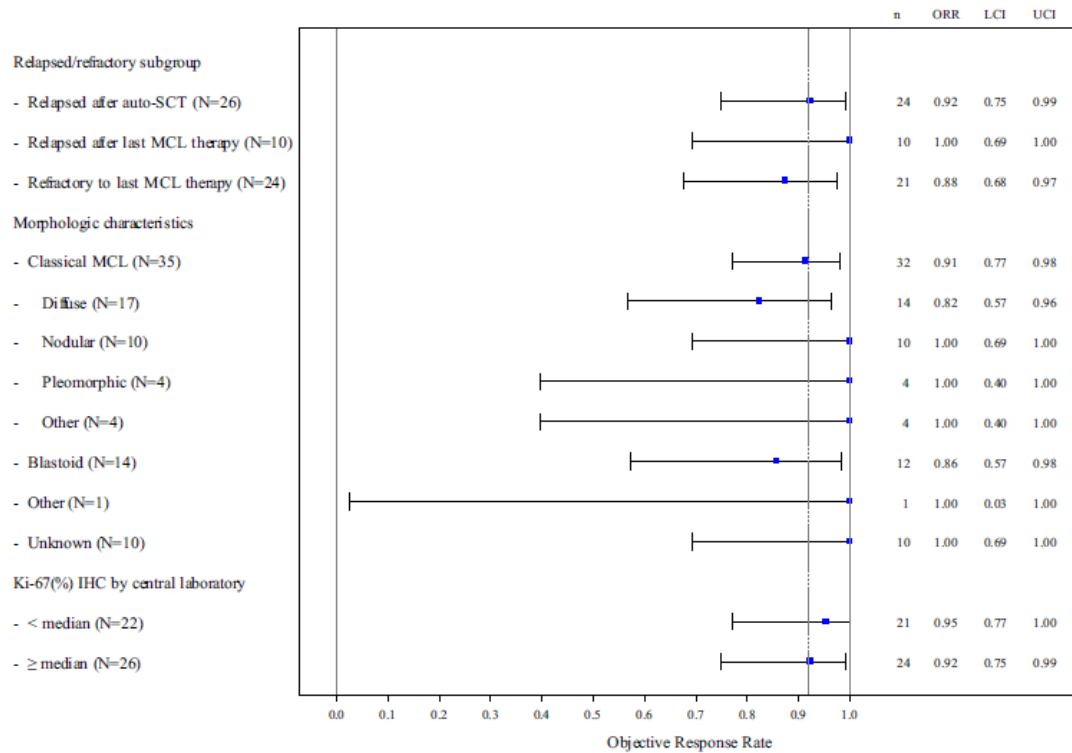


Abbildung 44: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 2) – Follow-up-Analyse

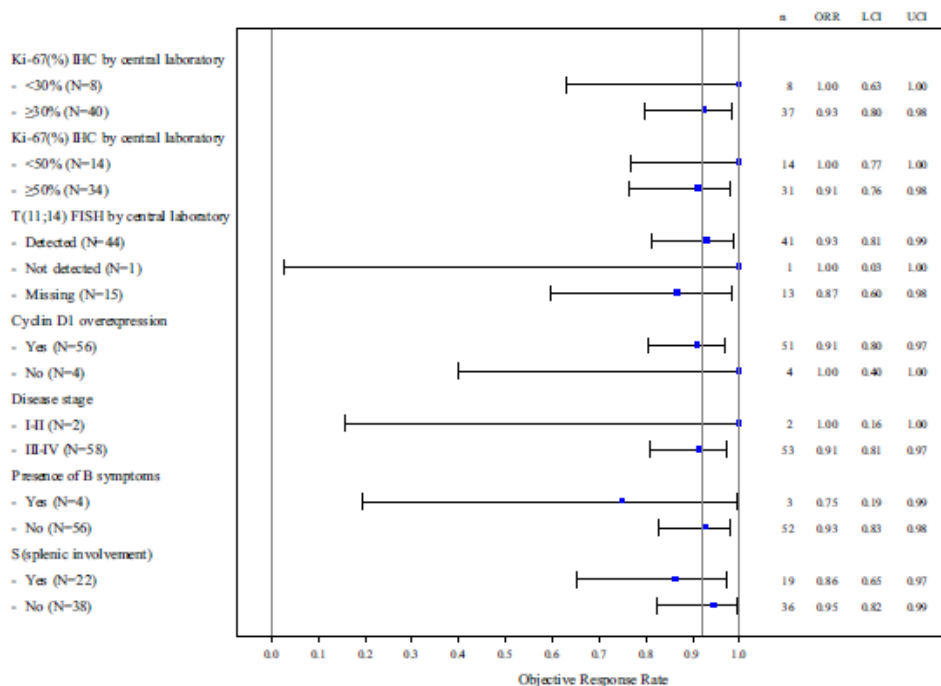


Abbildung 45: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 3) – Follow-up-Analyse

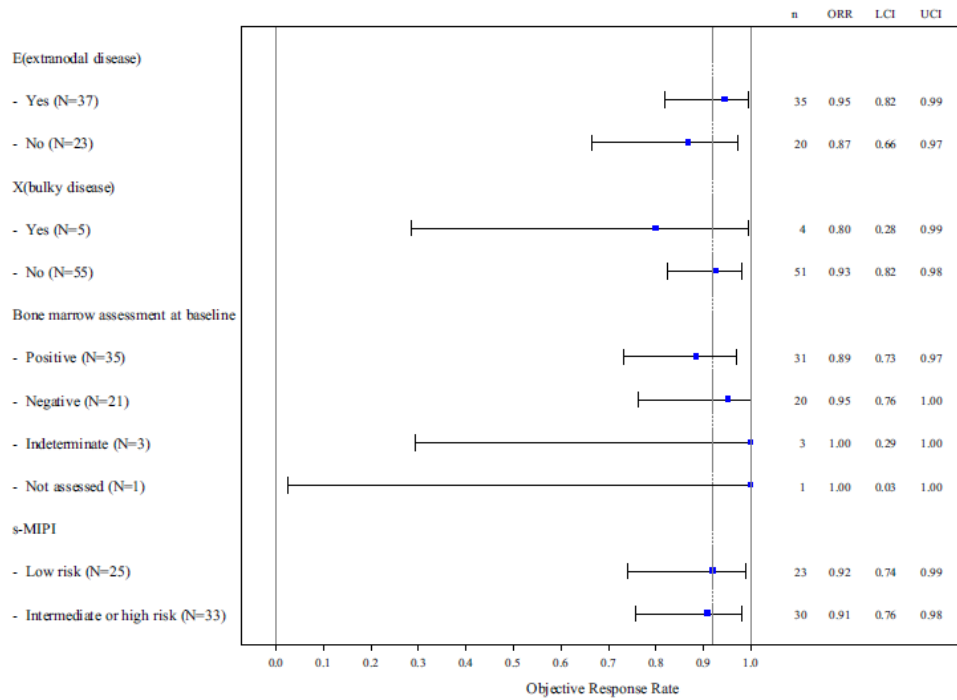


Abbildung 46: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 4) – Follow-up-Analyse

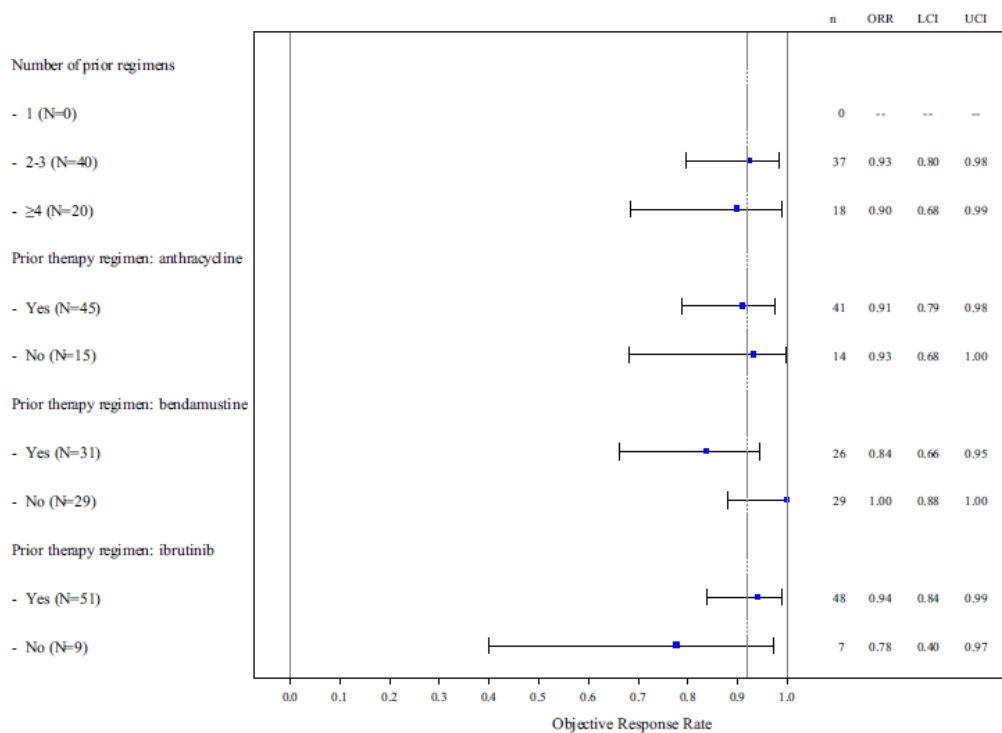


Abbildung 47: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 5) – Follow-up-Analyse

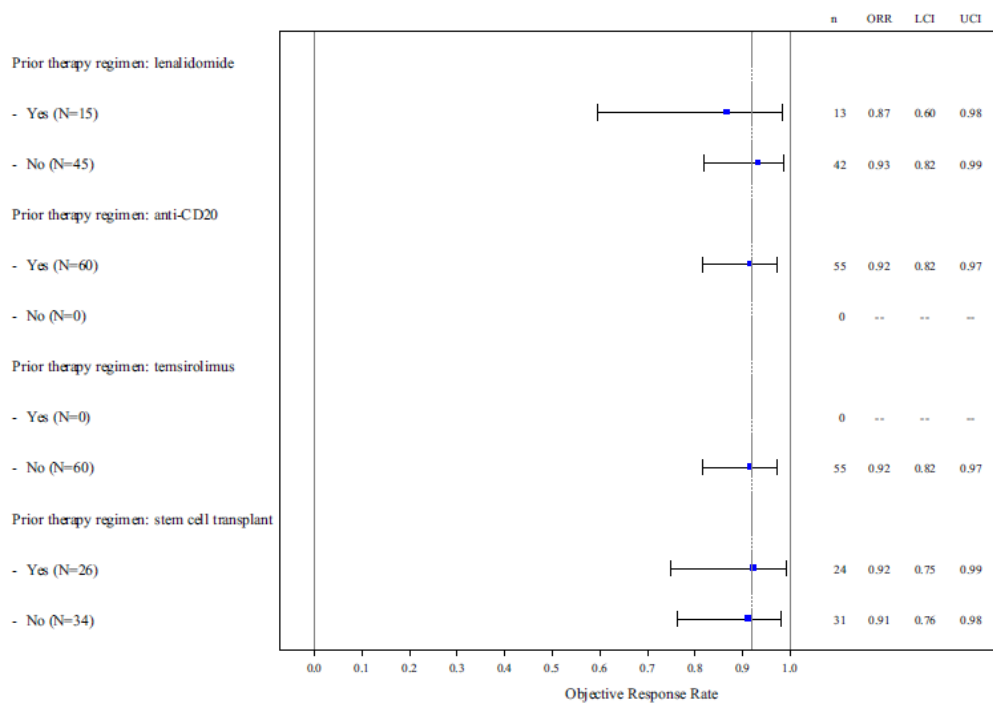


Abbildung 48: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 6) – Follow-up-Analyse

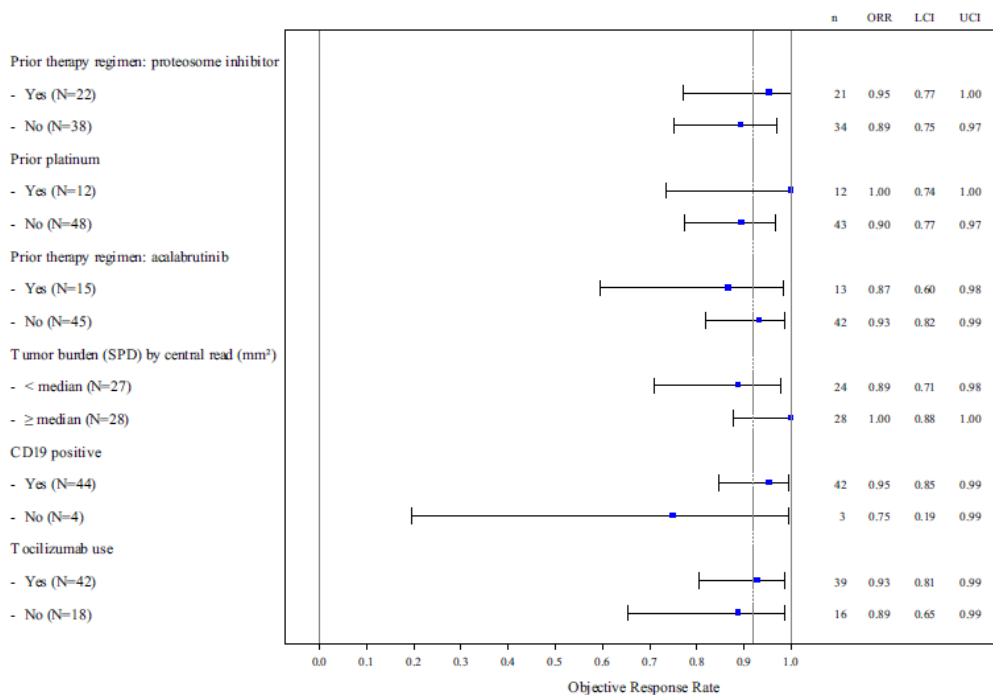


Abbildung 49: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 7) – Follow-up-Analyse

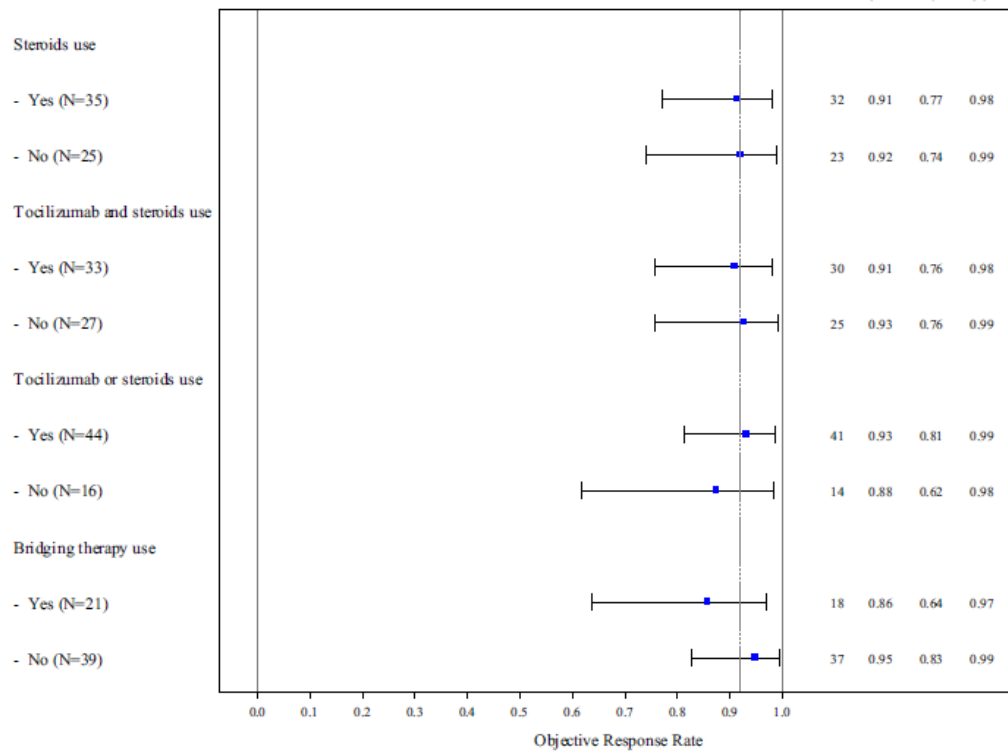


Abbildung 50: Subgruppenanalyse für ORR (Zentrale Bewertung) (Teil 8) – Follow-up-Analyse

In den Subgruppenanalysen lagen die ORR (Zentrale Bewertung) zwischen 75% und 100%. Im Vergleich dazu lag die ORR in der Gesamtpopulation bei 93%.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Die DOR und die 95%-KI für die Analyse des Inferential-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest-Plots dargestellt. Die LCI und UCI stellen die Grenzen des KI für die DOR unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

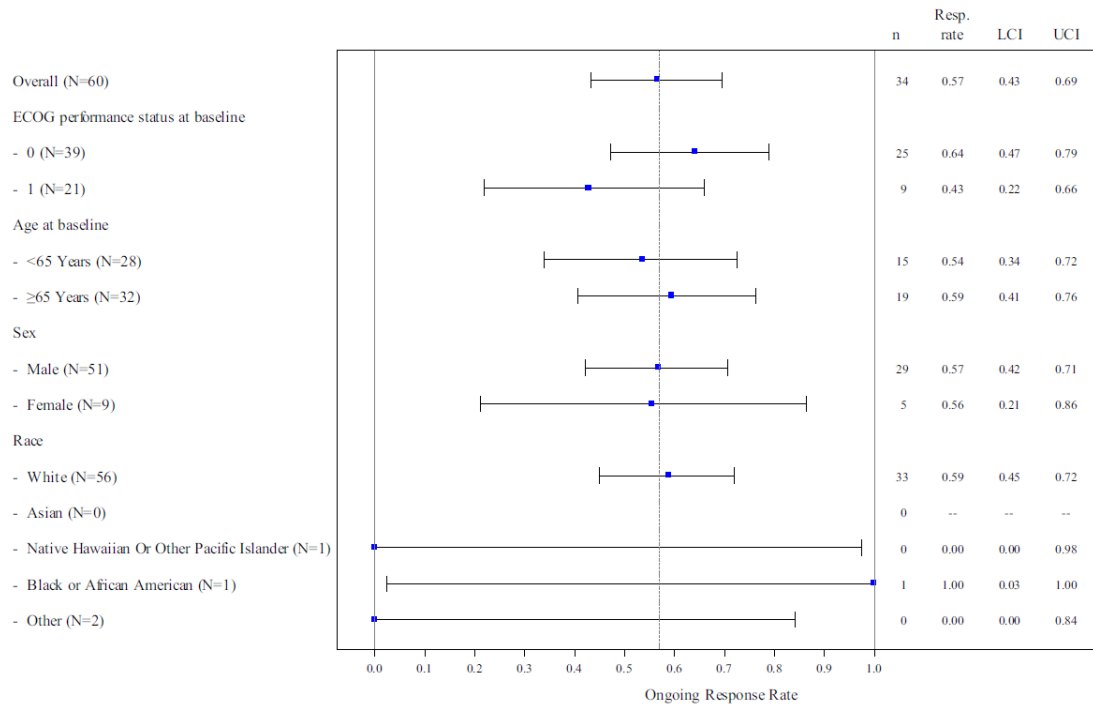


Abbildung 51: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 1)

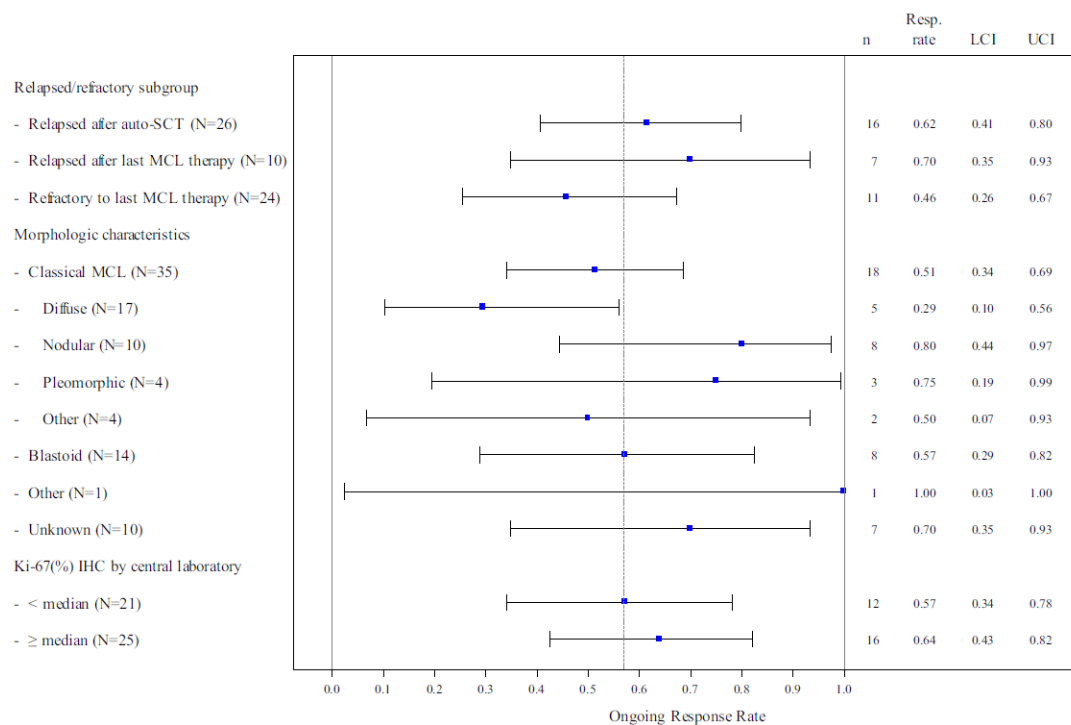


Abbildung 52: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 2)

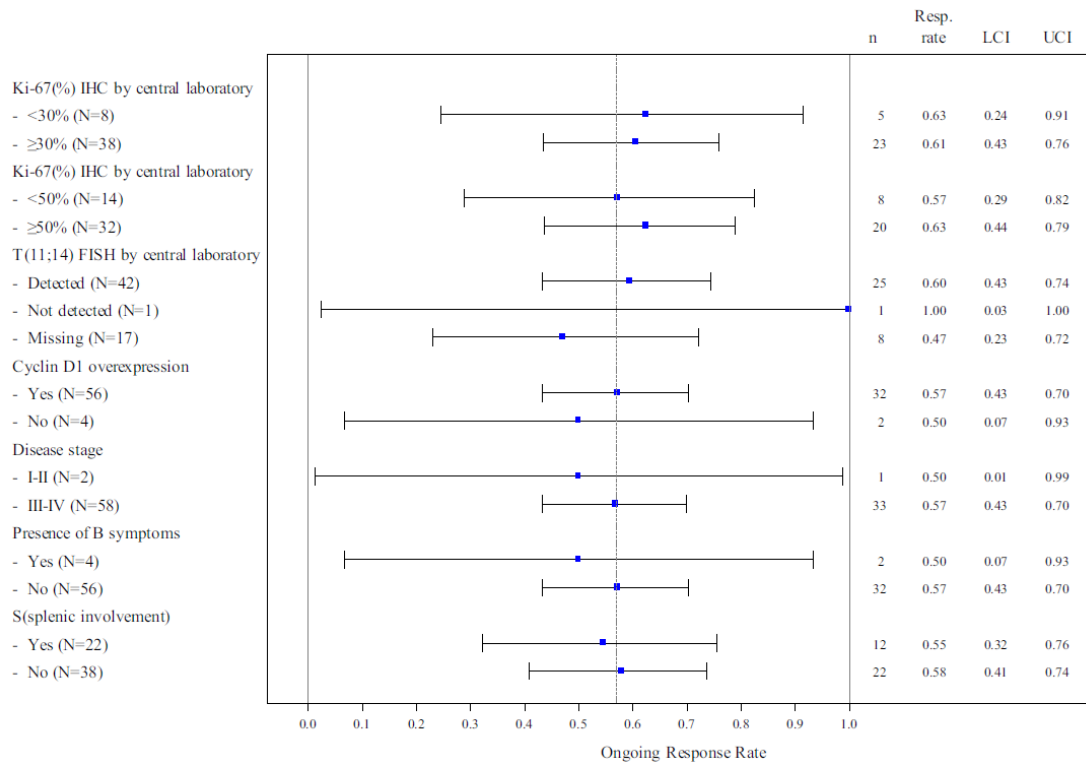


Abbildung 53: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 3)

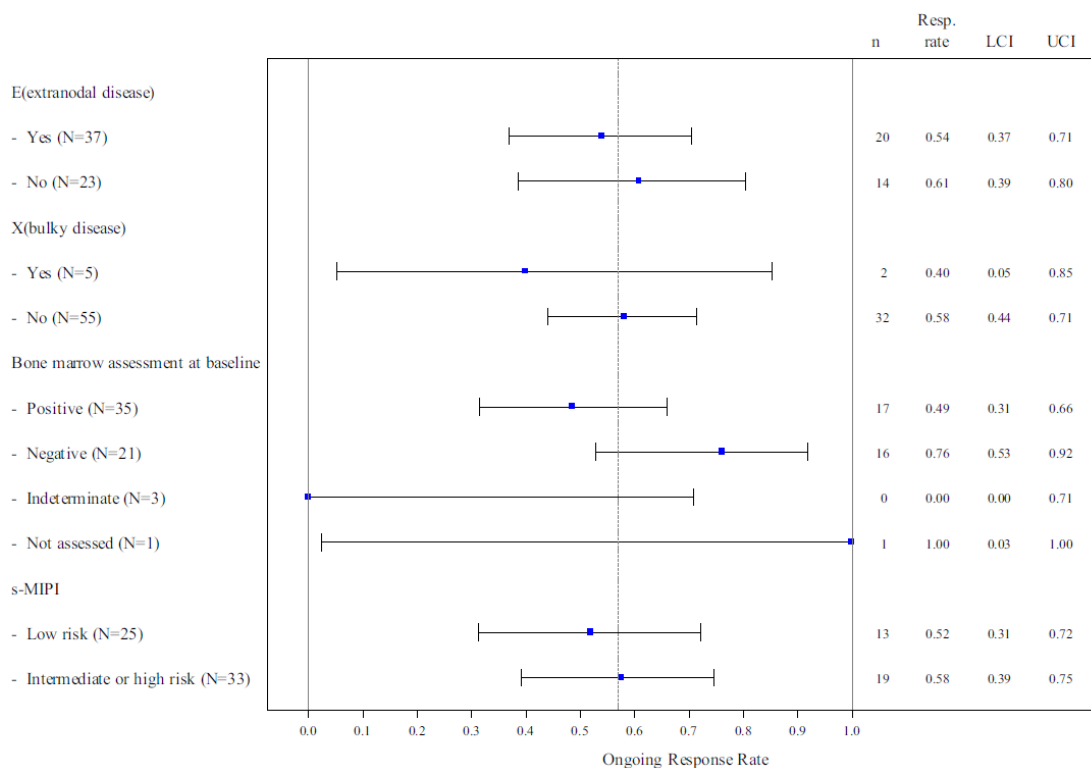


Abbildung 54: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 4)

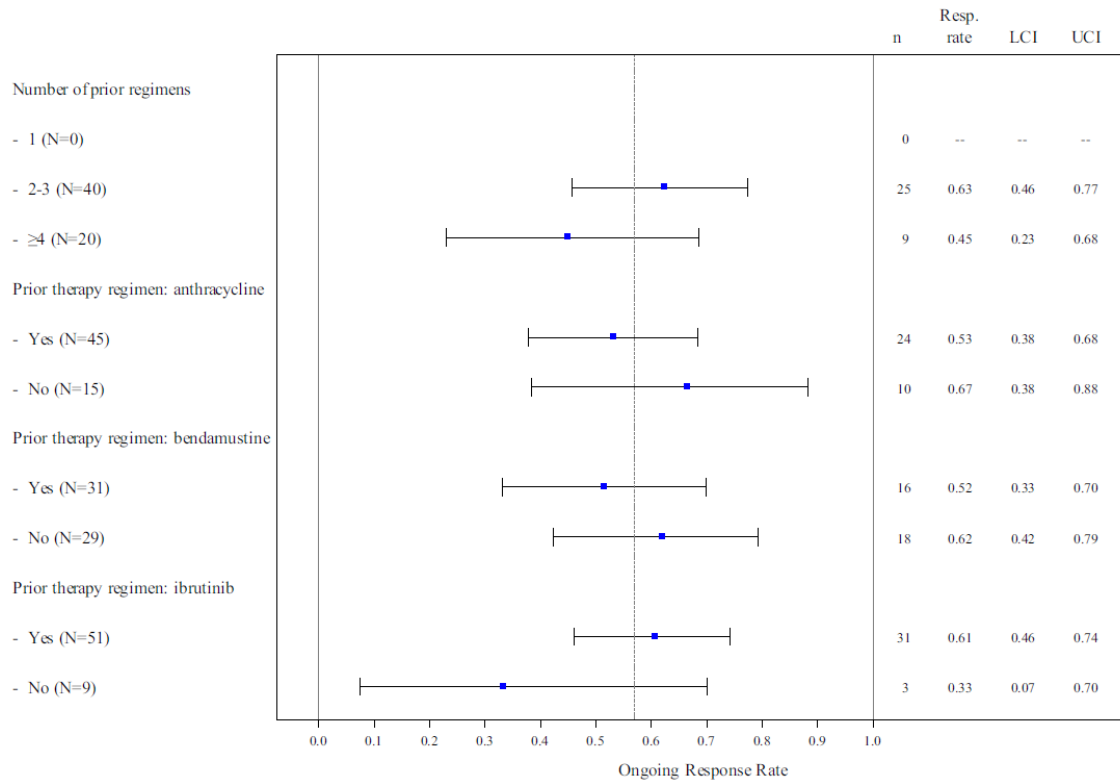


Abbildung 55: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 5)

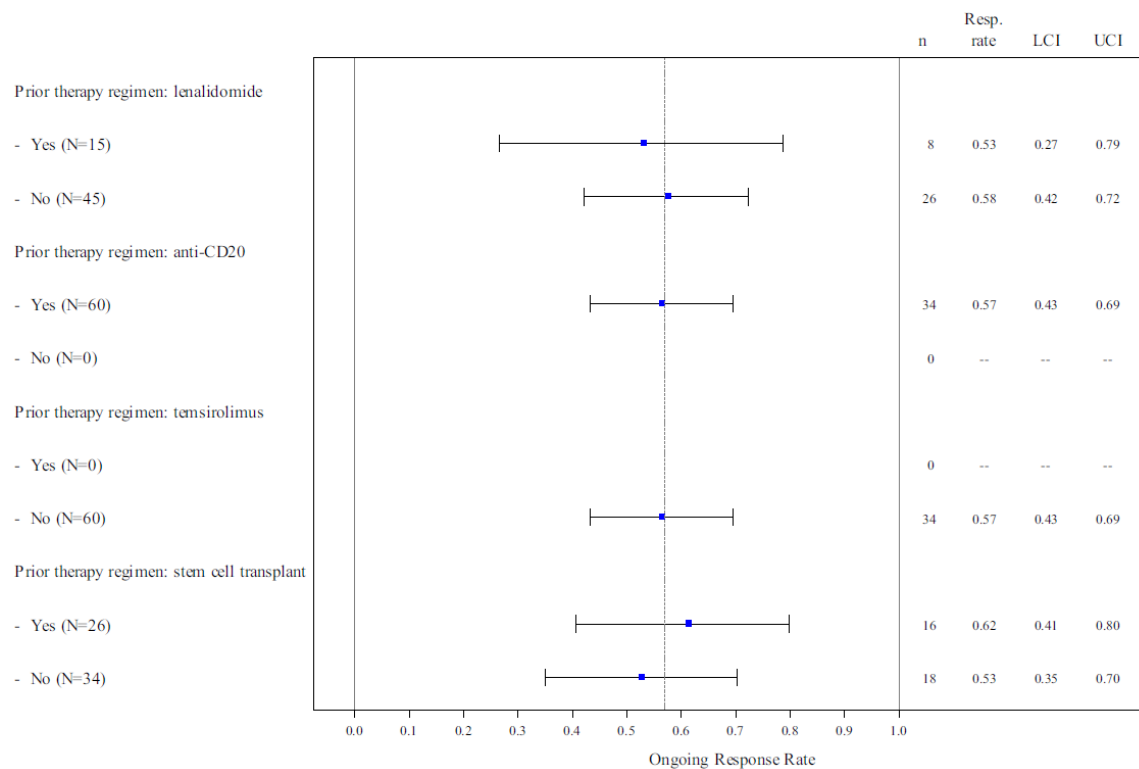


Abbildung 56: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 6)

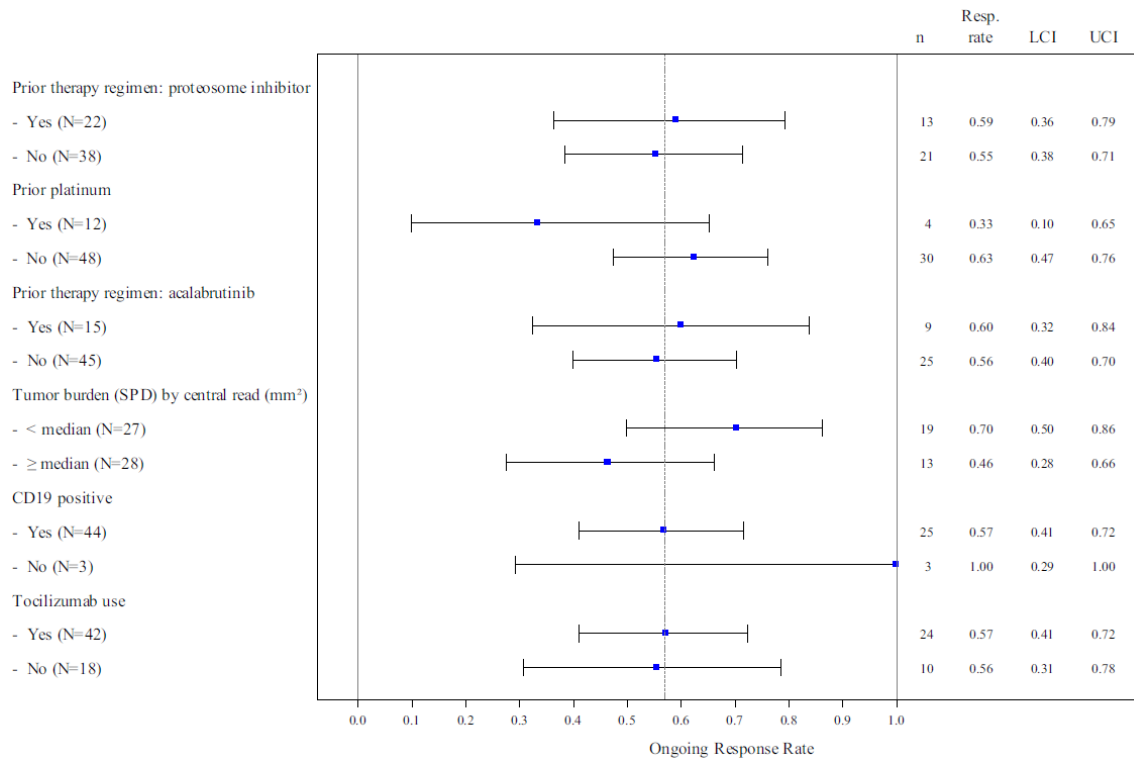


Abbildung 57: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 7)

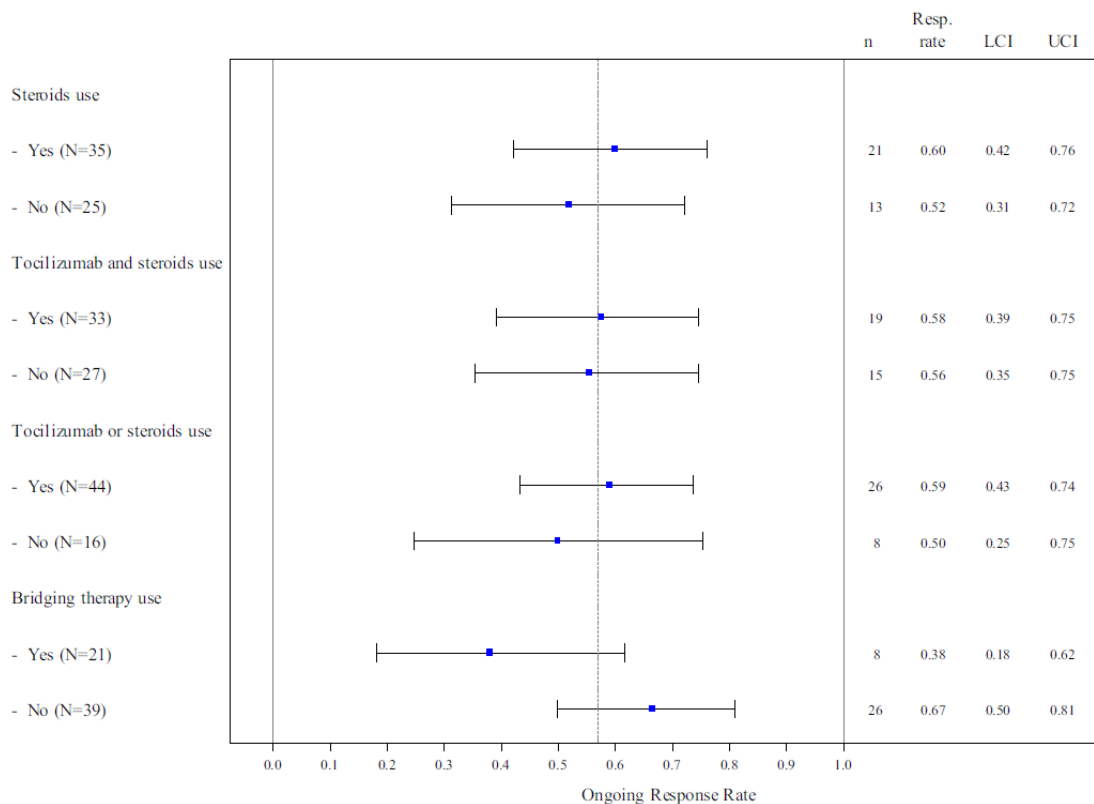


Abbildung 58: Subgruppenanalyse für DOR (Zentrale Bewertung) (Teil 8)

In den Subgruppenanalysen lag die DOR (Zentrale Bewertung) zwischen 29% und 100% mit Ausnahme der Subgruppe Ethnizität für die Kategorien Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln (n=1) und Andere (n=2) sowie für die Subgruppe Knochenmarksbestimmung zu Studienbeginn für die Kategorie Unklar (n=3). Die KI aller Subgruppen überlappten sich.

Bestes objektives Ansprechen (BOR)

Das BOR und die 95%-KI für die Analyse des Inferential-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest-Plots dargestellt. Die LCI und UCI stellen die Grenzen des KI für das BOR unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

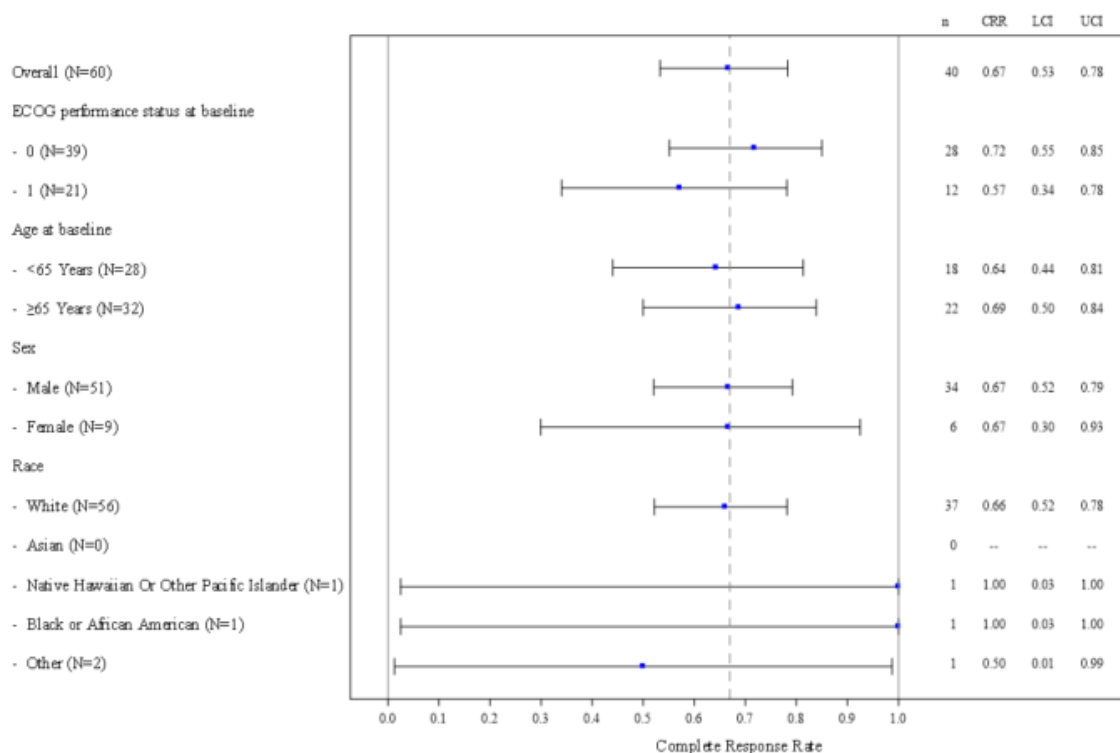


Abbildung 59: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 1)

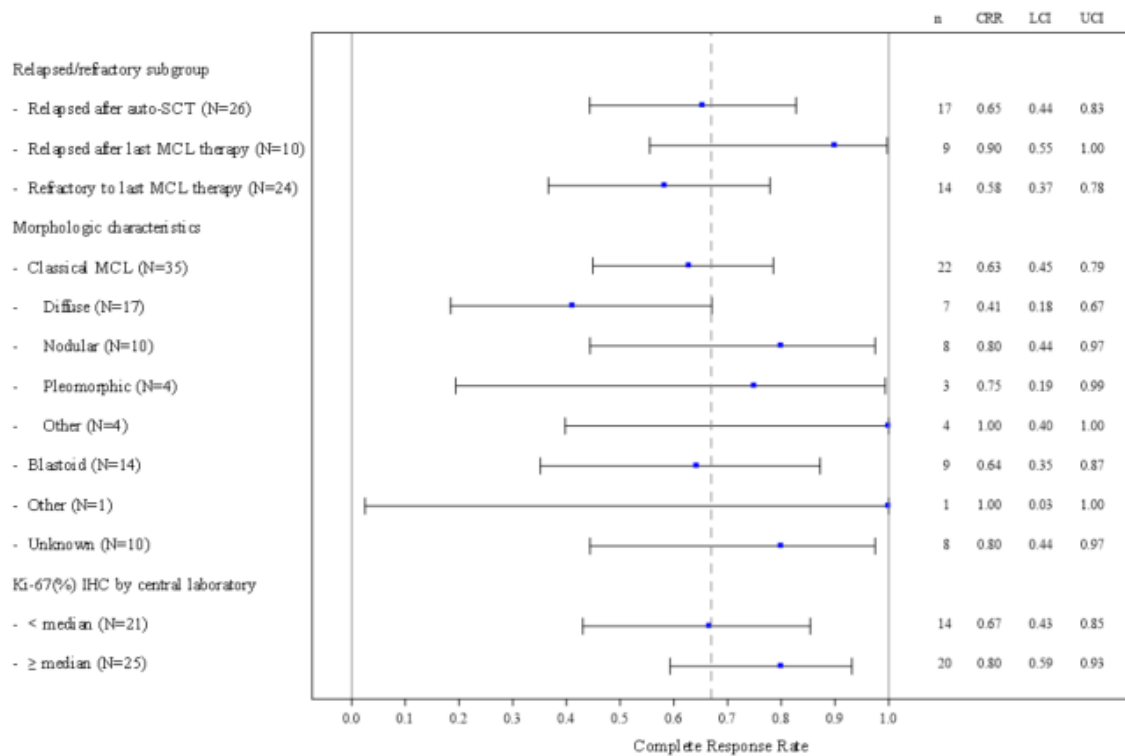


Abbildung 60: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 2)

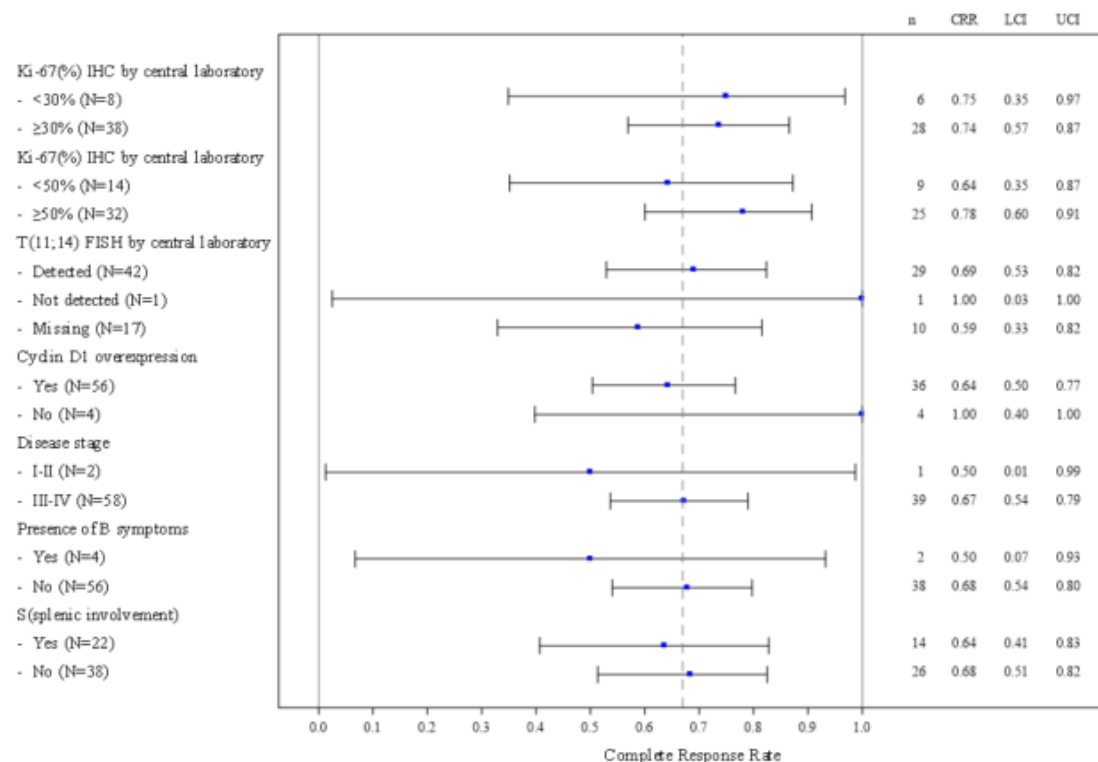


Abbildung 61: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 3)

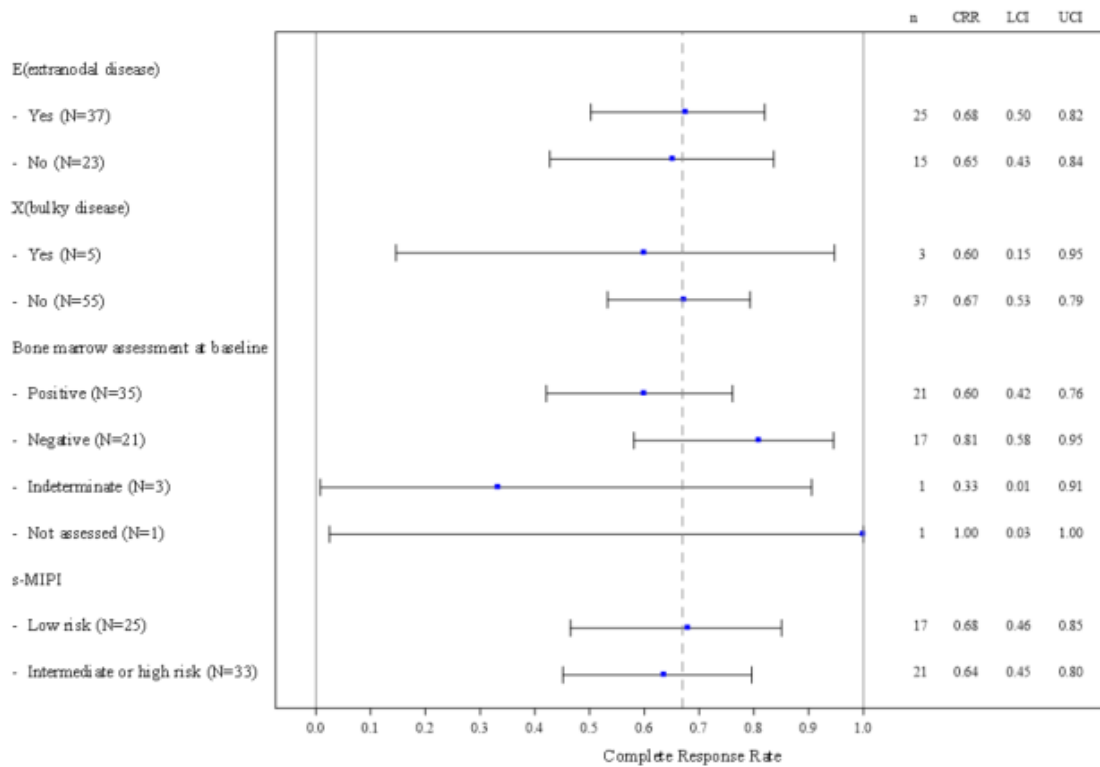


Abbildung 62: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 4)

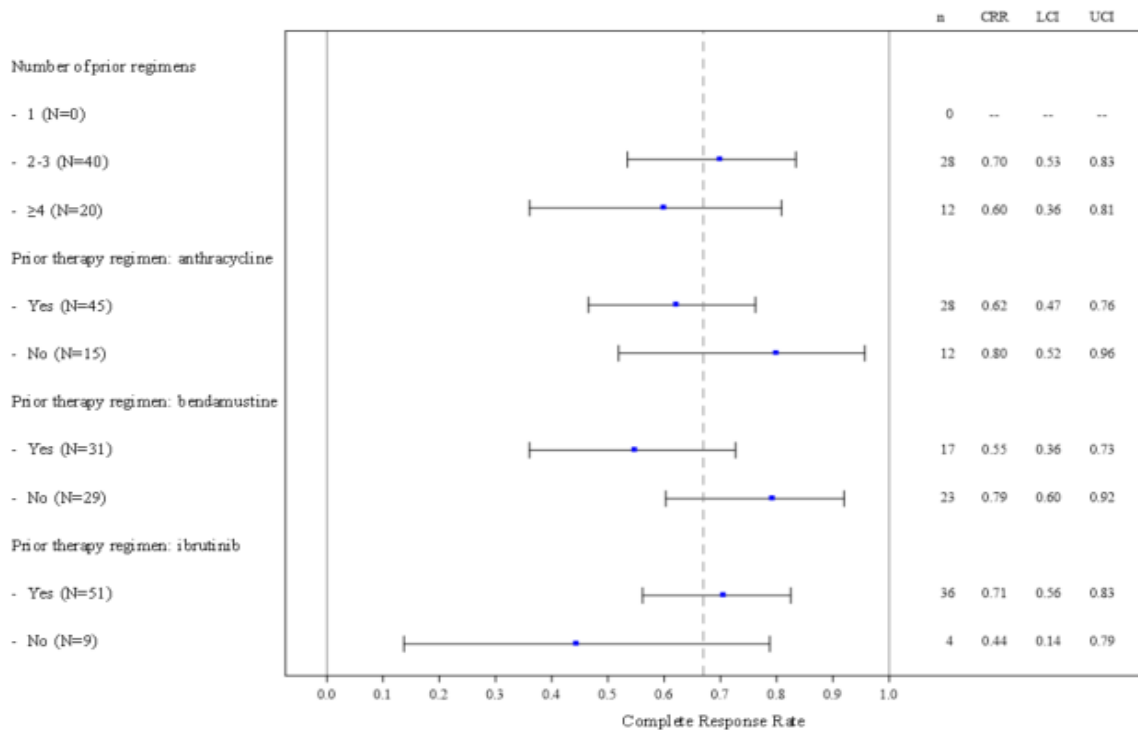


Abbildung 63: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 5)

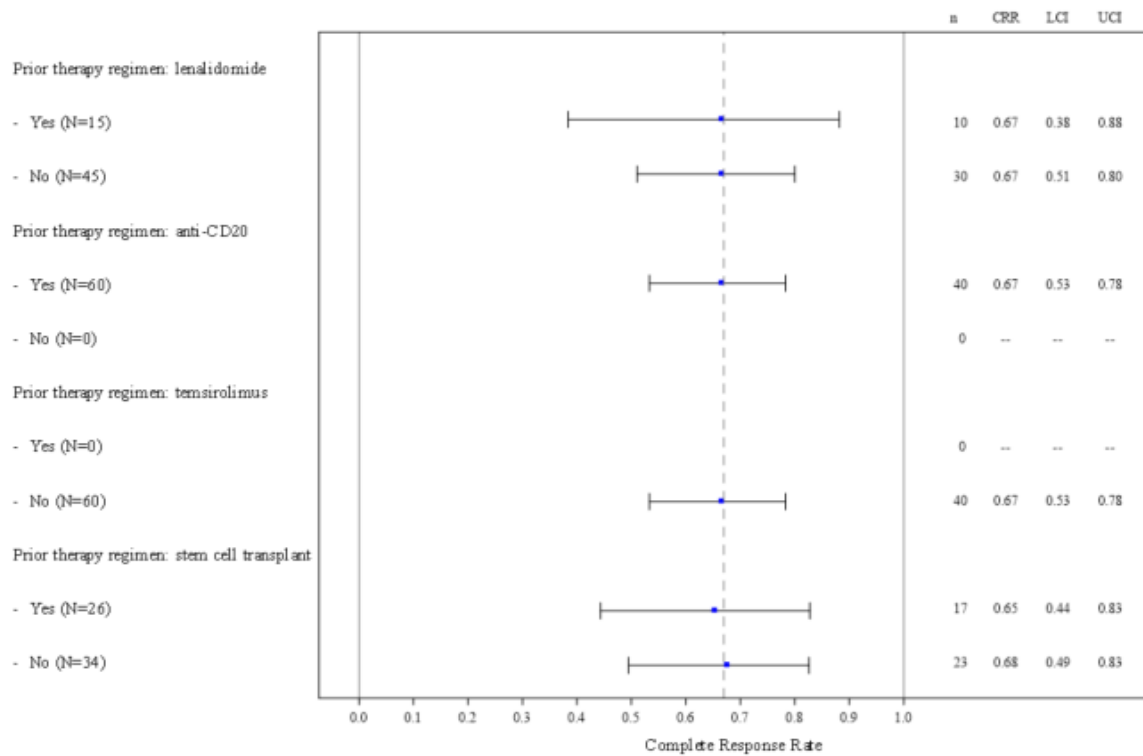


Abbildung 64: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 6)

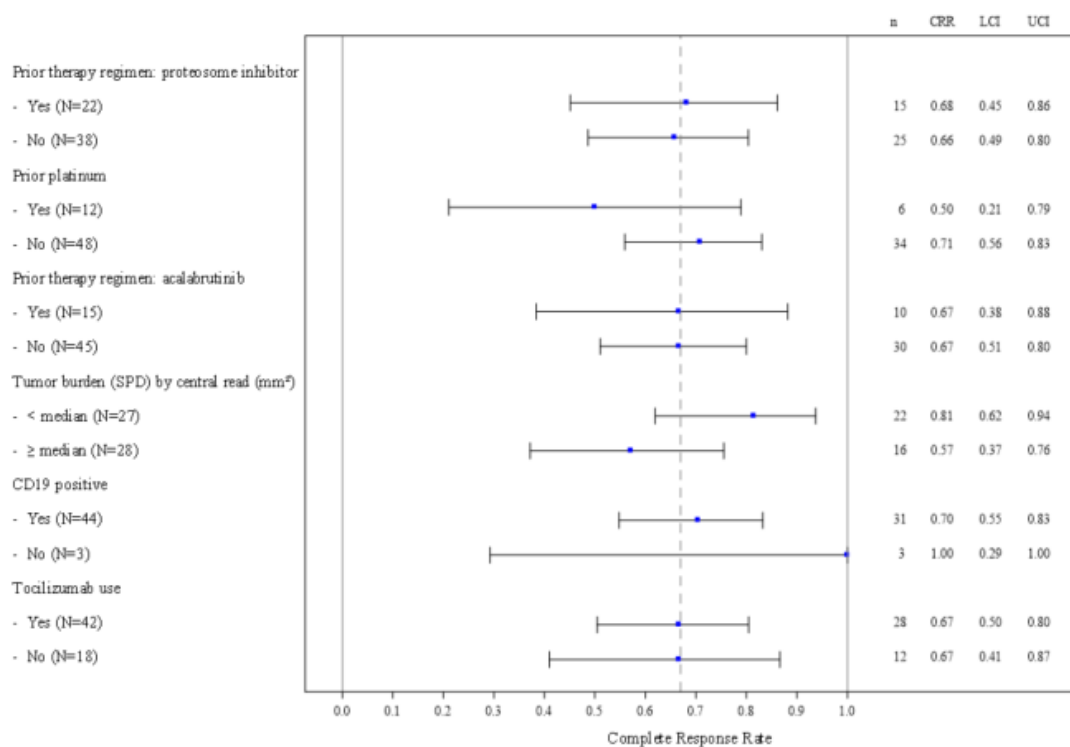


Abbildung 65: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 7)

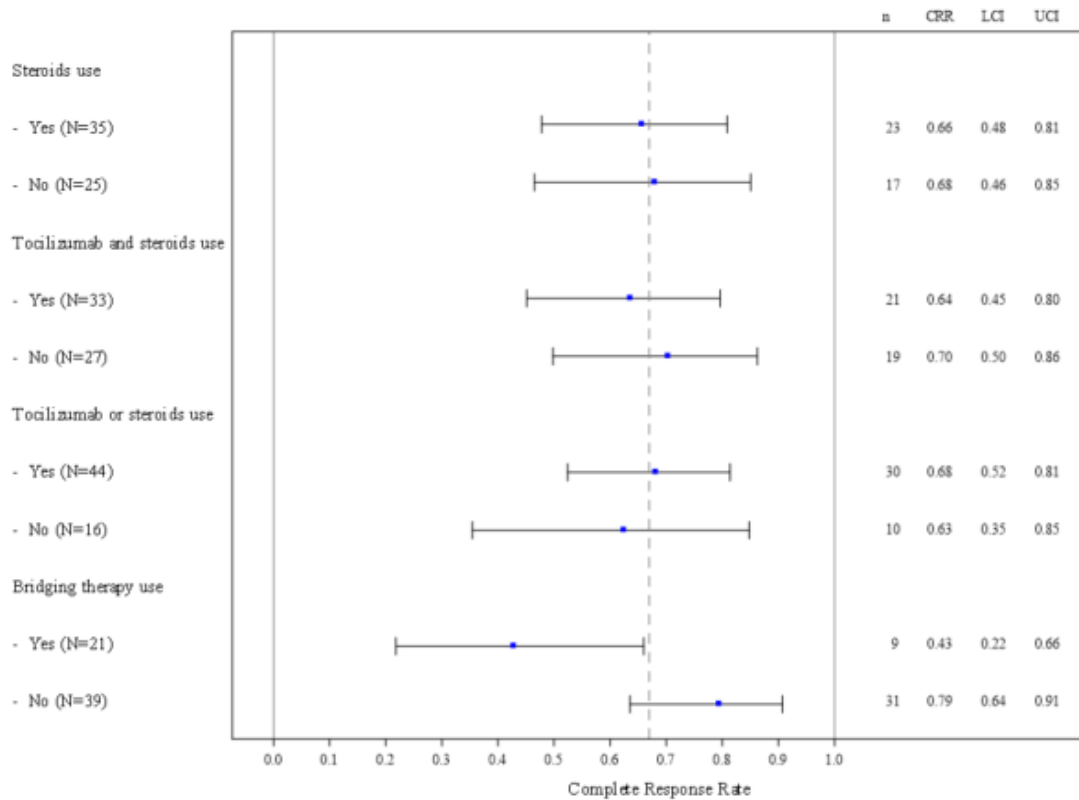


Abbildung 66: Subgruppenanalyse für BOR – CR (Zentrale Bewertung) (Teil 8)

In den Subgruppenanalysen lag der Anteil der Patienten mit CR (Zentrale Bewertung) zwischen 33% und 100%. Die KI aller Subgruppen überlappten sich. In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit CR bei 67%. Der Anteil der Patienten ist in der primären Analyse und in der Follow-up-Analyse gleich, daher werden keine zusätzlichen Forest-Plots dargestellt.

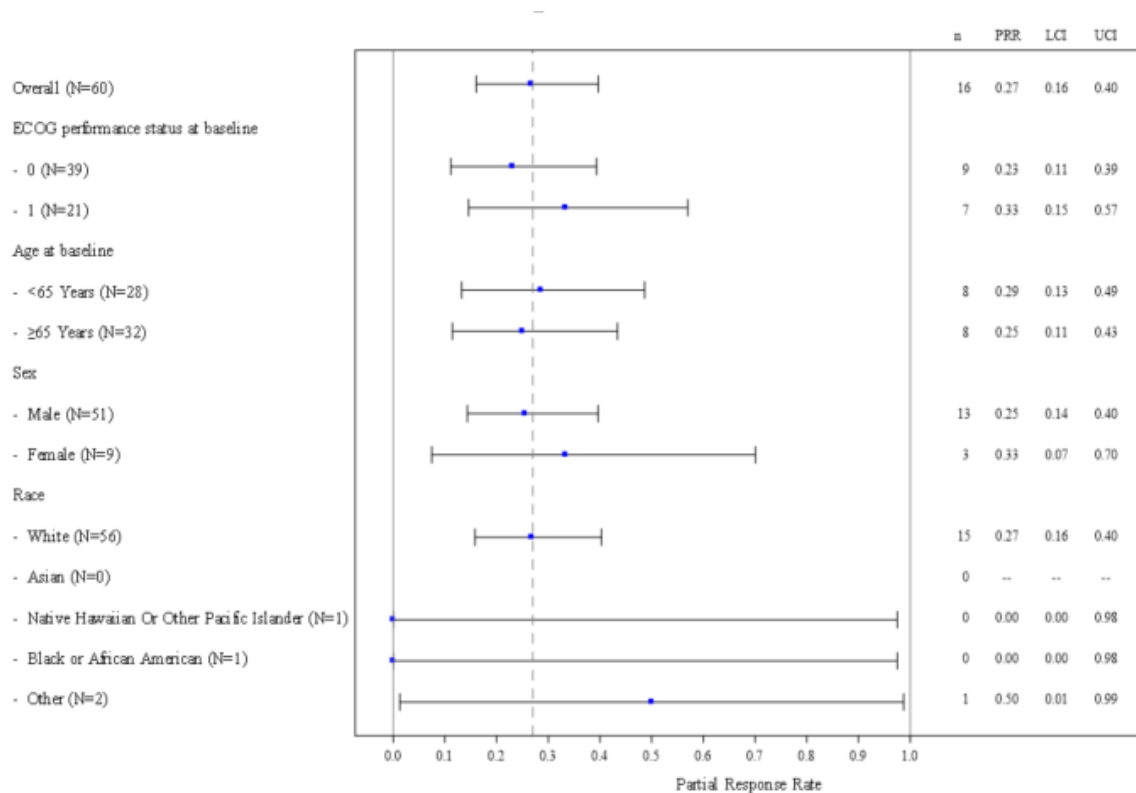


Abbildung 67: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 1)

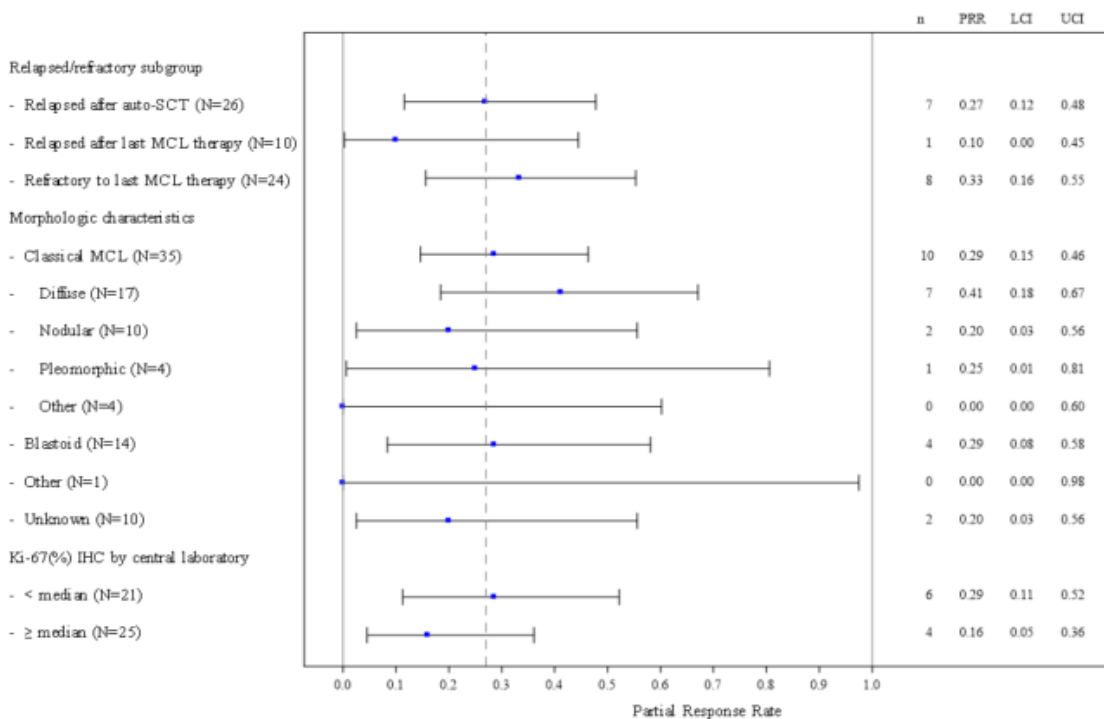


Abbildung 68: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 2)

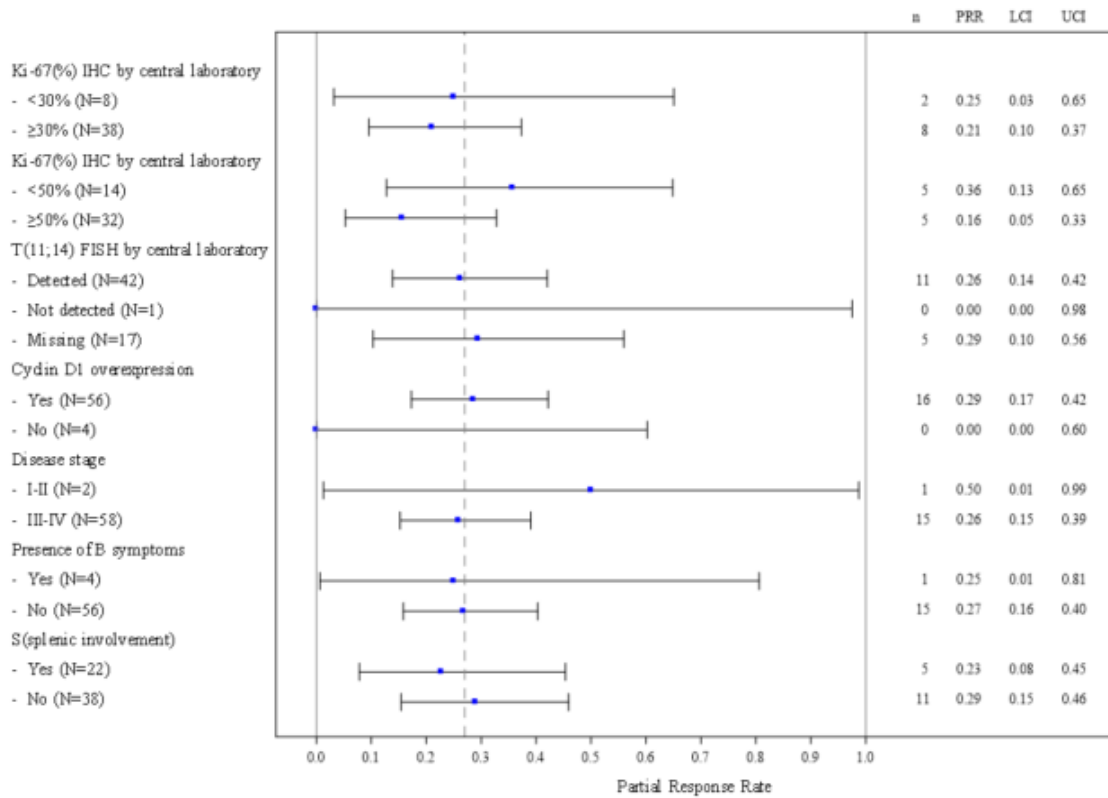


Abbildung 69: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 3)

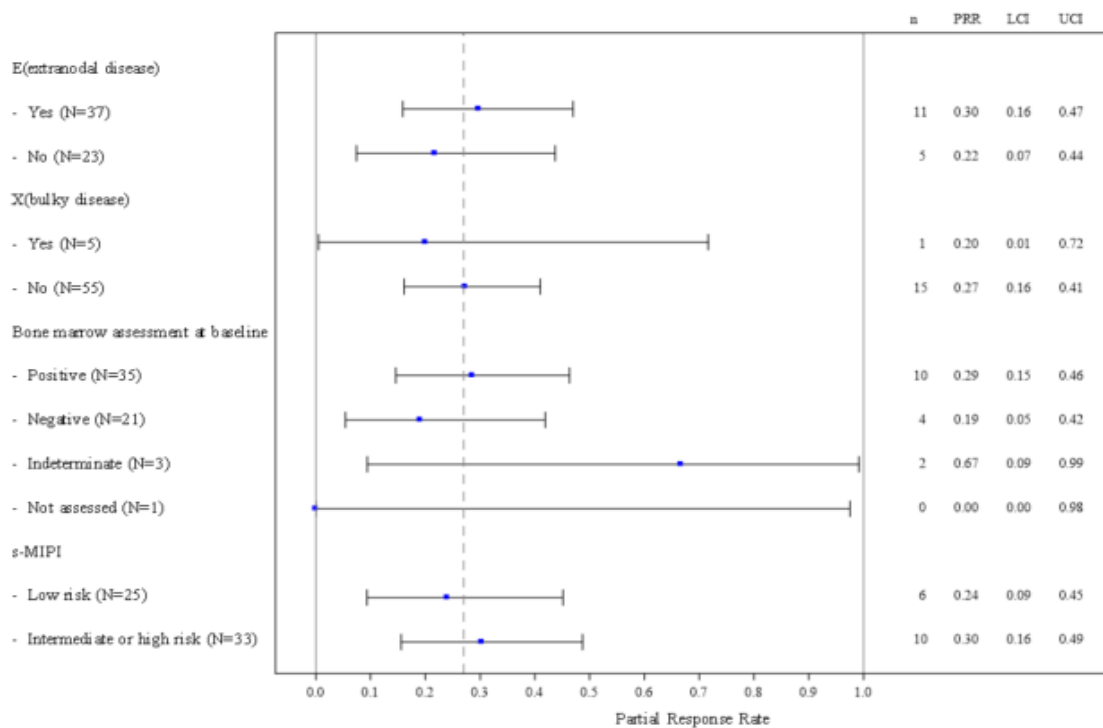


Abbildung 70: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 4)

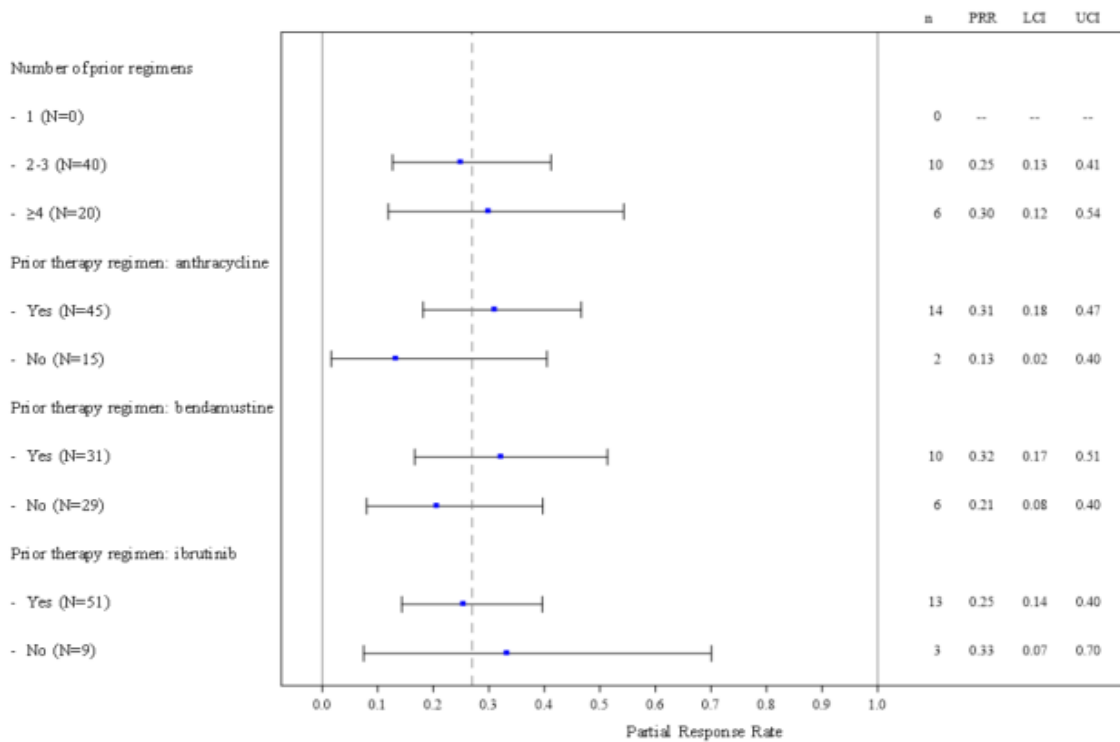


Abbildung 71: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 5)

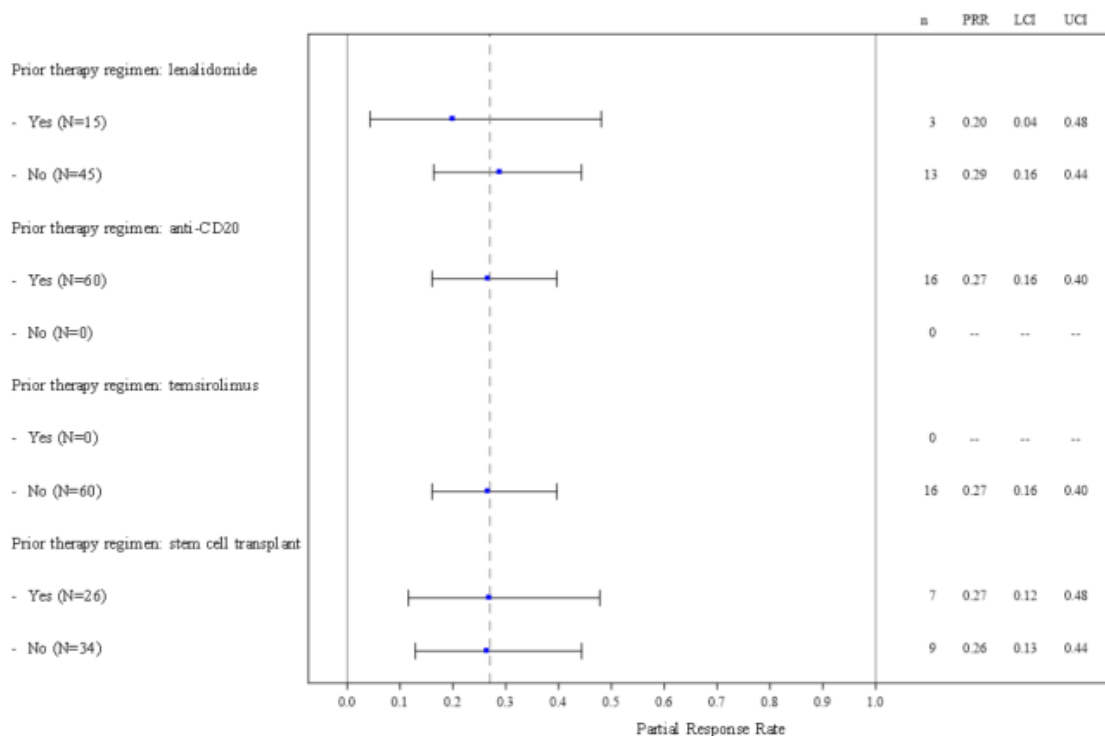


Abbildung 72: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 6)

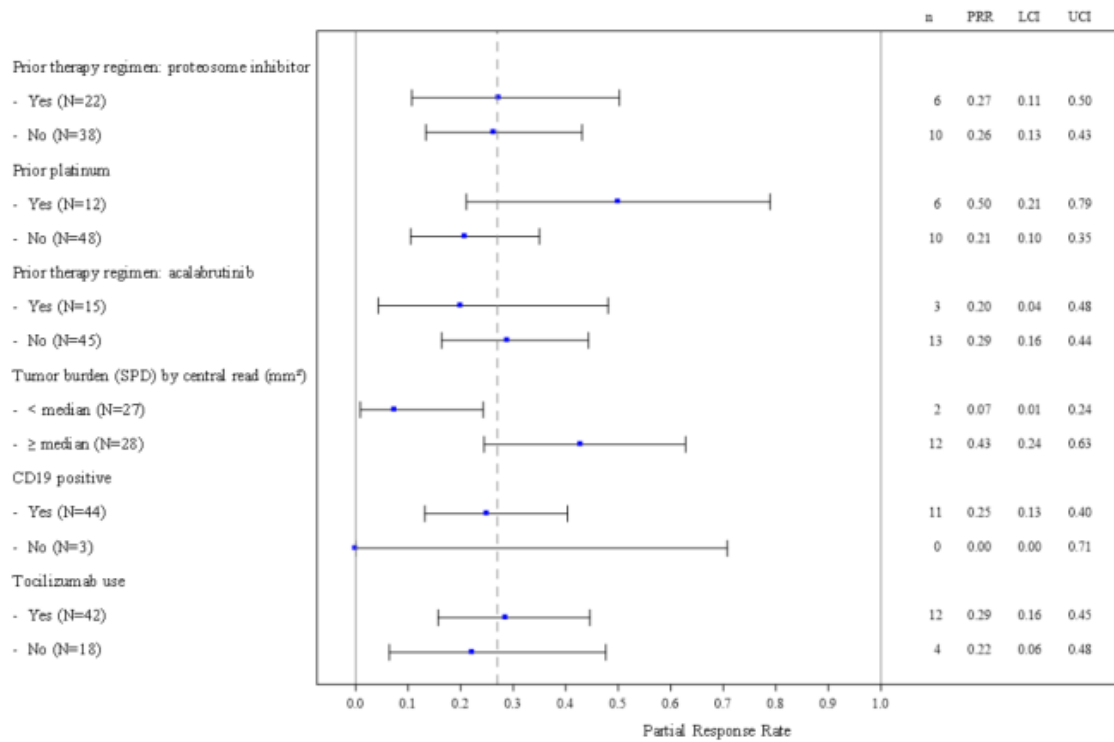


Abbildung 73: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 7)

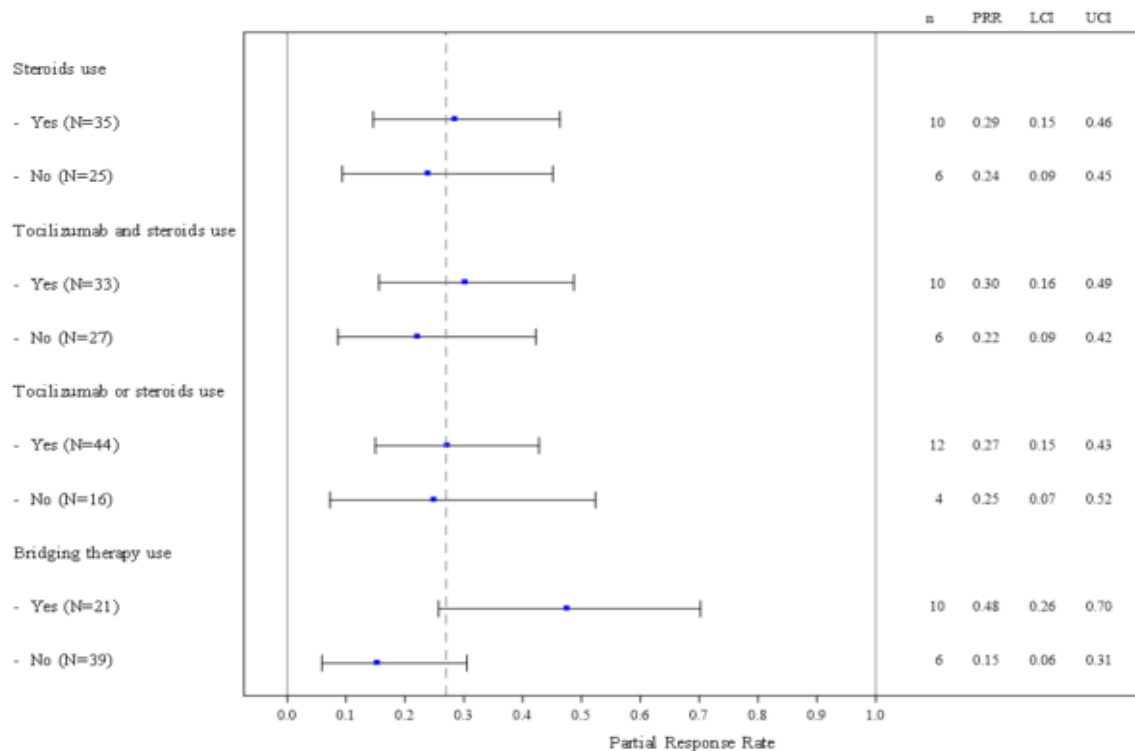


Abbildung 74: Subgruppenanalyse für BOR – PR (Zentrale Bewertung) (Teil 8)

In den Subgruppenanalysen lag der Anteil der Patienten mit PR (Zentrale Bewertung) zwischen 0% und 67%. Die KI aller Subgruppen überlappten sich. In der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit CR bei 27%.

EQ-5D VAS

Die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate und die entsprechenden 95%-KI für die Analyse des Safety-Analysis-Sets wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Abweichend von dem Vorgehen für die anderen Endpunkte wurden für die EQ-5D VAS folgende Subgruppenvariablen und Trennpunkte betrachtet: Abstammung (weiß vs. andere), Land (United States vs. andere), Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor (<30% vs. ≥30% vs. unbekannt/fehlend), s-MIPI (hohes Risiko vs. mittleres Risiko vs. niedriges Risiko vs. unbekannt/fehlend), Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (1-2 vs. 3 vs. ≥4). Auf die Darstellung folgender Subgruppenvariablen wurde verzichtet: Vorangegangene ASCT, Vorherige Behandlung mit Proteasominhibitoren, Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn, CD19 IHC positiv, Tocilizumab nach Studienbeginn, Steroide nach Studienbeginn, Tocilizumab und Steroide nach Studienbeginn, Tocilizumab oder Steroide nach Studienbeginn, Brückentherapie erhalten. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest-Plots dargestellt. Die LCI und UCI stellen die Grenzen des 95%-KI für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS dar.

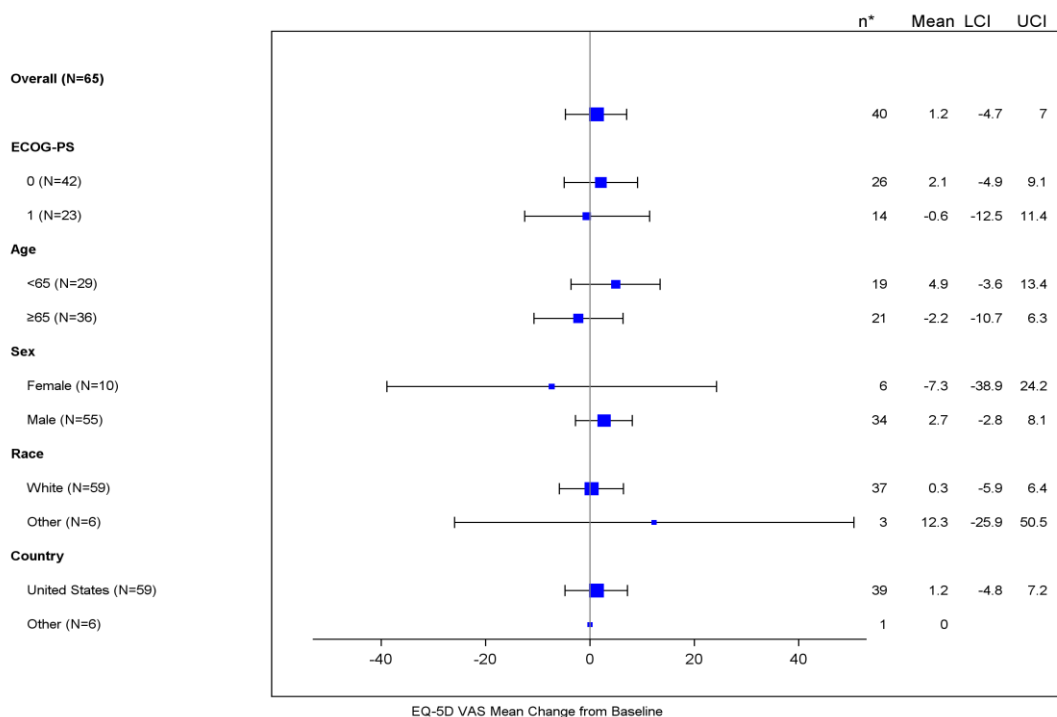


Abbildung 75: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 1)

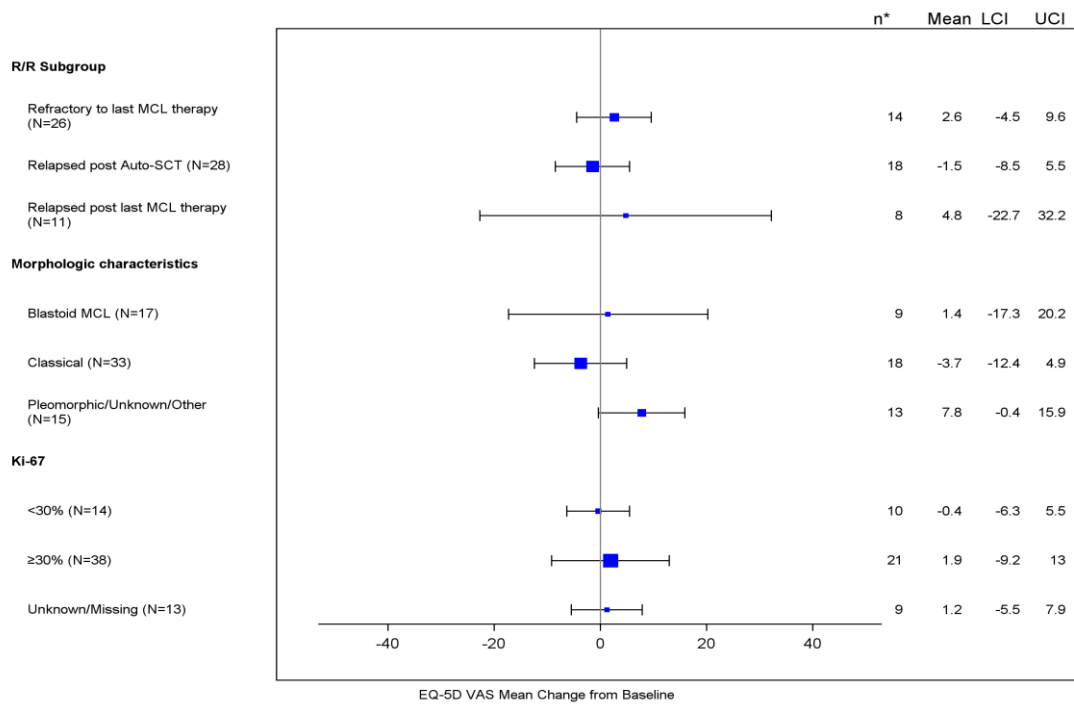


Abbildung 76: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 2)

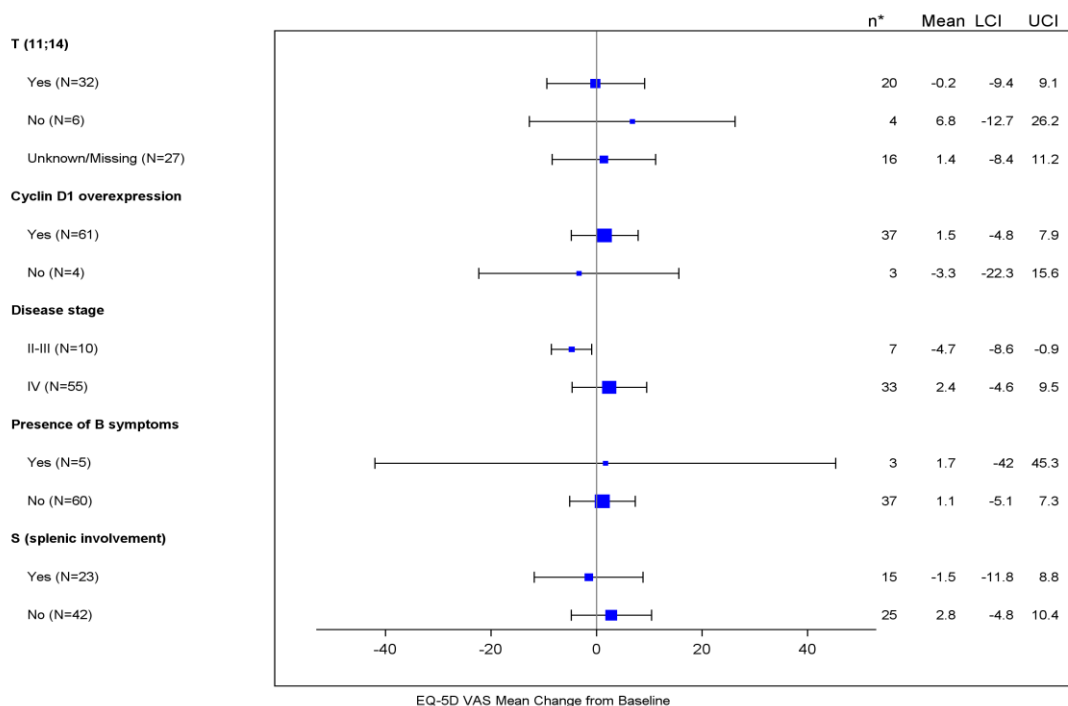


Abbildung 77: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 3)

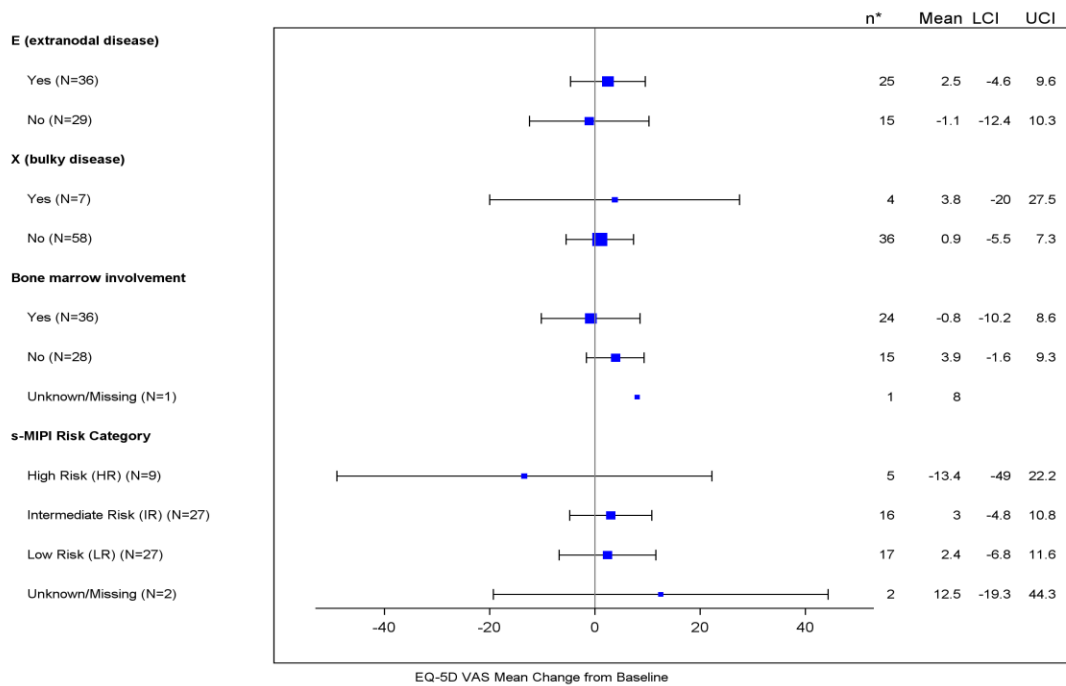


Abbildung 78: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 4)

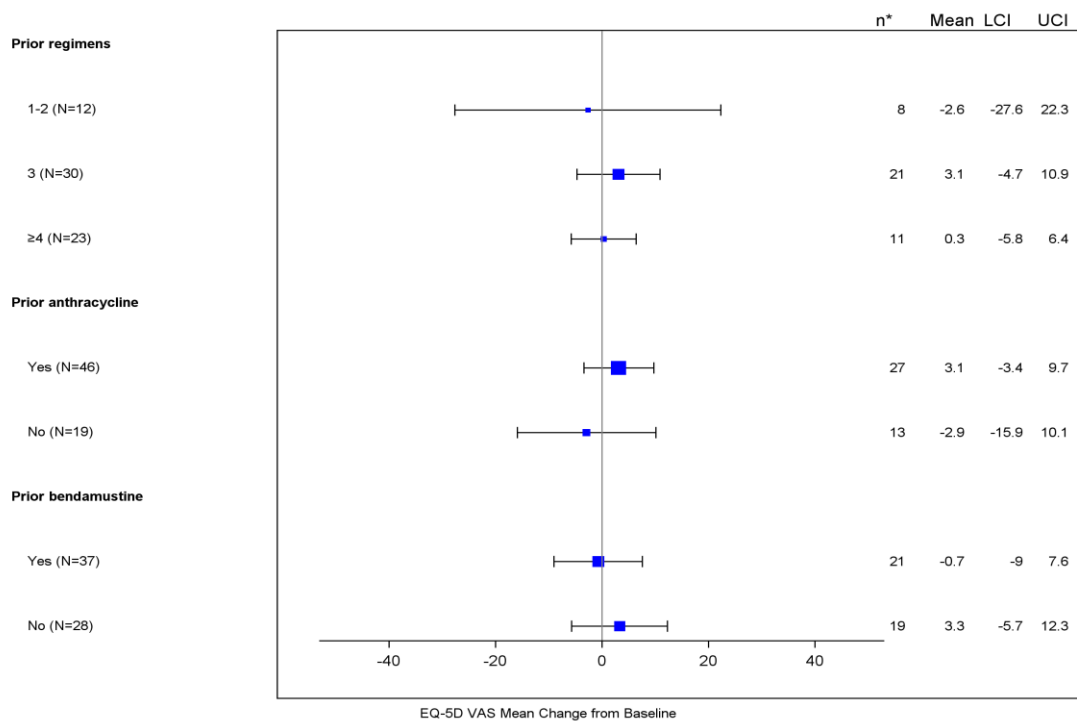


Abbildung 79: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 5)

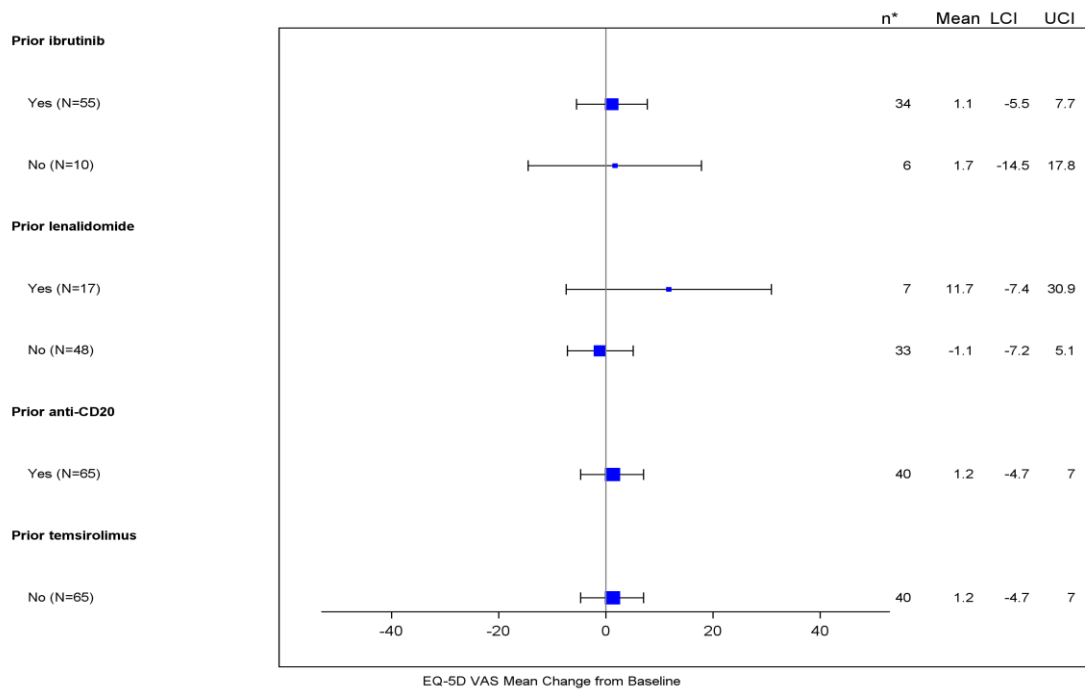


Abbildung 80: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 6)

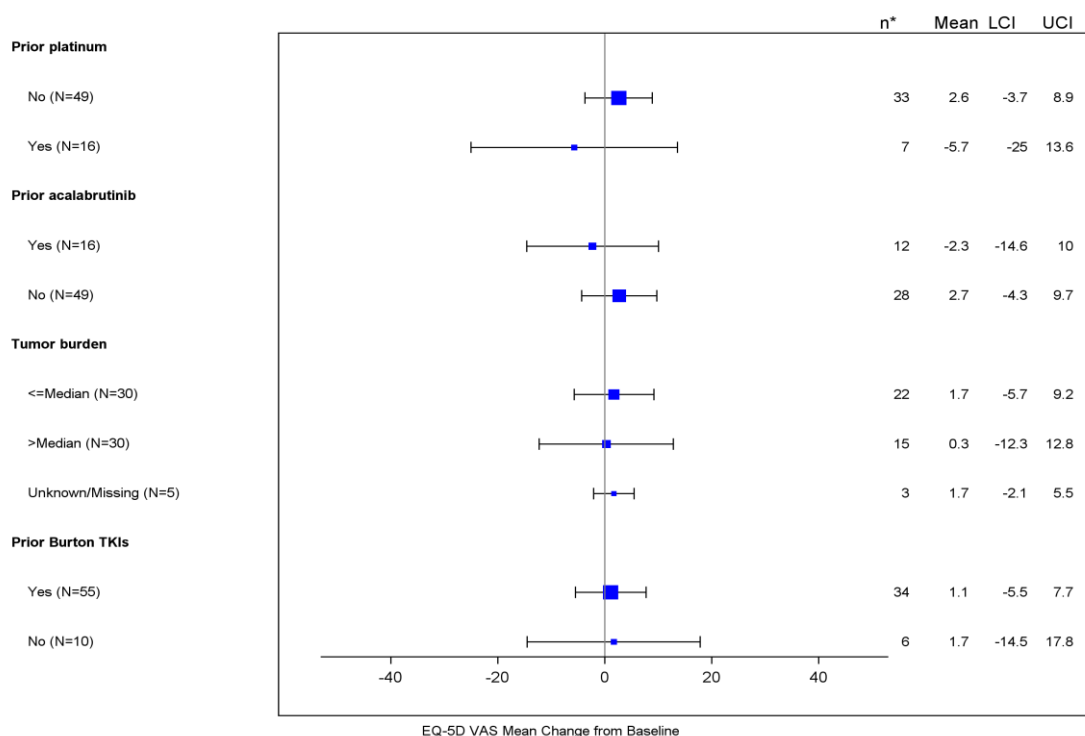


Abbildung 81: Subgruppenanalyse für die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt 6 Monate (Teil 7)

In den Analysen zeigte sich in keiner der Subgruppen eine signifikante Veränderung in der EQ-5D VAS zwischen Studienbeginn und Monat 6.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Der Anteil der Patienten mit UE im Safety-Analysis-Set wurde anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Für die Gesamtraten der UE, der UE mit CTCAE-Grad <3 sowie der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wird aufgrund der hohen Raten (98,5%-100%) auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet. In Tabelle 4-75 und Tabelle 4-76 sind die Subgruppenanalysen für die Gesamtraten der SUE und der UE von speziellem Interesse dargestellt. Die Subgruppenvariablen „Vorherige Behandlung mit Anti-CD20 monoklonalen Antikörpern“ und „Vorherige Behandlung mit Temsirolimus“ werden nicht dargestellt, da jeweils eine ihrer beiden Subgruppen keine Patienten enthielt.

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für die Gesamtrate der SUE

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%) Primäre Analyse^a
EGOG-PS		
0	44	31 (70,5)
1	24	15 (62,5)
Alter		
<65 Jahre	29	18 (62,1)
≥ 65 Jahre	39	28 (71,8)
Geschlecht		
Männlich	57	38 (66,7)
Weiblich	11	8 (72,7)
Abstammung		
Weiß	62	41 (66,1)
Andere	6	5 (83,3)
Rezidierte/ refraktäre Subgruppe		
Rezidiert nach ASCT	29	17 (58,6)
Rezidiert nach der letzten MCL-Therapie	27	19 (70,4)
Refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie	12	10 (83,3)

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%) Primäre Analyse^a
Morphologische Charakteristika		
Klassisches MCL	40	25 (62,5)
Blastoides MCL	17	12 (70,6)
Andere	1	1 (100)
Unbekannt	10	8 (80,0)
Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor		
<30%	9	6 (66,7)
≥30%	40	27 (67,5)
Fehlend	19	13 (68,4)
Translokation t(11;14) FISH / Zentrallabor		
Detektiert	45	30 (66,7)
Nicht detektiert	2	1 (50,0)
Fehlend	21	15 (71,4)
Cyclin D1 Überexpression		
Ja	63	43 (68,3)
Nein	5	3 (60,0)
Erkrankungsstadium		
I-II	2	2 (100)
III-IV	66	44 (66,7)
B-Symptomatik		
Ja	5	3 (60,0)
Nein	63	43 (68,3)
S (Beteiligung der Milz)		
Ja	23	12 (52,2)
Nein	45	34 (75,6)
E (extranodale Erkrankung)		
Ja	38	27 (71,1)
Nein	30	19 (63,3)
X (große Tumormasse)		
Ja	7	7 (100)
Nein	61	39 (63,9)

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%) Primäre Analyse^a
Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn		
Positiv	37	25 (67,6)
Negativ	27	18 (66,7)
Unbestimmt	3	3 (100)
Nicht bewertet	1	0 (0)
s-MIPI		
Niedriges Risiko	28	20 (71,4)
Mittleres Risiko	29	17 (58,6)
Hohes Risiko	9	8 (88,9)
Fehlend	2	1 (50,0)
Anzahl der vorangegangenen Therapieregime		
1	1	1 (100)
2-3	42	30 (71,4)
≥4	25	15 (60,0)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen		
Ja	49	35 (71,4)
Nein	19	11 (57,9)
Vorherige Therapie mit Bendamustin		
Ja	37	21 (56,8)
Nein	31	25 (80,6)
Vorherige Therapie mit Ibrutinib		
Ja	58	40 (69,0)
Nein	10	6 (60,0)
Vorherige Therapie mit Lenalidomid		
Ja	19	14 (73,7)
Nein	49	32 (65,3)
Vorangegangene ASCT		
Ja	29	17 (58,6)
Nein	39	29 (74,4)

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%) Primäre Analyse ^a
Vorherige Therapie mit einem Proteasom-inhibitor		
Ja	25	17 (68,0)
Nein	43	29 (67,4)
Vorherige Platin-basierte Therapie		
Ja	16	11 (68,8)
Nein	52	35 (67,3)
Vorherige Therapie mit Acalabrutinib		
Ja	16	12 (75,0)
Nein	52	34 (65,4)
Knochenmarkbeurteilung zu Studienbeginn		
< Median	31	21 (67,7)
≥ Median	32	20 (62,5)
Fehlend	5	5 (100)
CD19 IHC positiv		
Ja	47	32 (68,1)
Nein	4	2 (50,0)
Fehlend	17	12 (70,6)
Tocilizumab nach Studienbeginn		
Ja	48	37 (77,1)
Nein	20	9 (45,0)
Steroide nach Studienbeginn		
Ja	40	33 (82,5)
Nein	28	13 (46,4)
Tocilizumab und Steroide nach Studienbeginn		
Ja	38	31 (81,6)
Nein	30	15 (50,0)

Parameter	N	Gesamtrate SUE n (%) Primäre Analyse ^a
Tocilizumab oder Steroide nach Studienbeginn		
Ja	50	39 (78,0)
Nein	18	7 (38,9)
Brückentherapie erhalten		
Ja	25	17 (68,0)
Nein	43	29 (67,4)

a: Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; da es in der Follow-up-Analyse kaum Unterschiede zur primären Analyse gibt, wird auf die Darstellung der Subgruppenanalysen der Follow-up-Analyse verzichtet.

ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; IHC: Immunhistochemie; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; s-MIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für UE von speziellem Interesse^a

Parameter	N	CRS n (%)	Neuro- logische Ereignisse n (%)	Thrombo- zytopenie n (%)	Neutro- penie n (%)	Anämie n (%)	Infek- tionen n (%)	Hypo- gamma- globulin- ämie n (%)
EGOG-PS								
0	44	40 (90,9)	28 (63,6)	37 (84,1)	41 (93,2)	30 (68,2)	25 (56,8)	10 (22,7)
1	24	22 (91,7)	15 (62,5)	13 (54,2)	18 (75)	16 (66,7)	13 (54,2)	3 (12,5)
Alter								
<65 Jahre	29	28 (96,6)	18 (62,1)	20 (69)	26 (89,7)	19 (65,5)	16 (55,2)	5 (17,2)
≥65 Jahre	39	34 (87,2)	25 (64,1)	30 (76,9)	33 (84,6)	27 (69,2)	22 (56,4)	8 (20,5)
Geschlecht								
Männlich	57	52 (91,2)	35 (61,4)	41 (71,9)	51 (89,5)	37 (64,9)	30 (52,6)	11 (19,3)
Weiblich	11	10 (90,9)	8 (72,7)	9 (81,8)	8 (72,7)	9 (81,8)	8 (72,7)	2 (18,2)
Abstammung								
Weiß	62	56 (90,3)	39 (62,9)	47 (75,8)	53 (85,5)	43 (69,4)	35 (56,5)	11 (17,7)
Andere	6	6 (100)	4 (66,7)	3 (50,0)	6 (100)	3 (50)	3 (50)	2 (33,3)

Parameter	N	CRS n (%)	Neuro- logische Ereignisse n (%)	Thrombo- zytopenie n (%)	Neutro- penie n (%)	Anämie n (%)	Infek- tionen n (%)	Hypo- gamma- globulin- ämie n (%)
Rezidierte/ refraktäre Subgruppe								
Rezidiert nach ASCT	29	26 (89,7)	19 (65,5)	25 (86,2)	27 (93,1)	24 (82,8)	13 (44,8)	8 (27,6)
Rezidiert nach der letzten MCL-Therapie	27	25 (92,6)	16 (59,3)	15 (55,6)	22 (81,5)	15 (55,6)	15 (55,6)	4 (14,8)
Refraktär gegenüber der letzten MCL-Therapie	12	11 (91,7)	8 (66,7)	10 (83,3)	10 (83,3)	7 (58,3)	10 (83,3)	1 (8,3)
Morphologische Charakteristika								
Klassisches MCL	40	36 (90,0)	25 (62,5)	29 (72,5)	37 (92,5)	28 (70)	22 (55)	9 (22,5)
Blastoides MCL	17	15 (88,2)	11 (64,7)	13 (76,5)	14 (82,4)	11 (64,7)	10 (58,8)	1 (5,9)
Andere	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Unbekannt	10	10 (100)	6 (60)	7 (70)	7 (70)	6 (60)	6 (60)	3 (30)
Ki-67 (%) IHC / Zentrallabor								
<30%	9	9 (100)	8 (88,9)	8 (88,9)	9 (100)	6 (66,7)	4 (44,4)	0 (0)
≥30%	40	36 (90)	25 (62,5)	33 (82,5)	33 (82,5)	29 (72,5)	29 (72,5)	11 (27,5)
Fehlend	19	17 (89,5)	10 (52,6)	9 (47,4)	17 (89,5)	11 (57,9)	5 (26,3)	2 (10,5)
Translokation t(11;14) FISH / Zentrallabor								
Detektiert	45	41 (91,1)	29 (64,4)	37 (82,2)	38 (84,4)	31 (68,9)	32 (71,1)	10 (22,2)
Nicht detektiert	2	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Fehlend	21	20 (95,2)	13 (61,9)	12 (57,1)	19 (90,5)	14 (66,7)	5 (23,8)	2 (9,5)

Parameter	N	CRS n (%)	Neuro- logische Ereignisse n (%)	Thrombo- zytopenie n (%)	Neutro- penie n (%)	Anämie n (%)	Infek- tionen n (%)	Hypo- gamma- globulin- ämie n (%)
Cyclin D1 Überexpression								
Ja	63	58 (92,1)	40 (63,5)	46 (73,0)	55 (87,3)	42 (66,7)	36 (57,1)	12 (19,0)
Nein	5	4 (80,0)	3 (60,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	2 (40,0)	1 (20,0)
Erkrankungs- stadium								
I-II	2	2 (100,0)	1 (50,0)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	1 (50,0)	1 (50,0)
III-IV	66	60 (90,9)	42 (63,6)	48 (72,7)	57 (86,4)	44 (66,7)	37 (56,1)	12 (18,2)
B-Symptomatik								
Ja	5	4 (80,0)	4 (80,0)	4 (80,0)	5 (100)	3 (60)	3 (60)	0 (0)
Nein	63	58 (92,1)	39 (61,9)	46 (73,0)	54 (85,7)	43 (68,3)	35 (55,6)	13 (20,6)
S (Beteiligung der Milz)								
Ja	23	21 (91,3)	13 (56,5)	17 (73,9)	18 (78,3)	15 (65,2)	13 (56,5)	6 (26,1)
Nein	45	41 (91,1)	30 (66,7)	33 (73,3)	41 (91,1)	31 (68,9)	25 (55,6)	7 (15,6)
E (extranodale Erkrankung)								
Ja	38	35 (92,1)	26 (68,4)	27 (71,1)	32 (84,2)	26 (68,4)	24 (63,2)	10 (26,3)
Nein	30	27 (90)	17 (56,7)	23 (76,7)	27 (90)	20 (66,7)	14 (46,7)	3 (10)
X (große Tumormasse)								
Ja	7	7 (100)	4 (57,1)	5 (71,4)	5 (71,4)	4 (57,1)	4 (57,1)	2 (28,6)
Nein	61	55 (90,2)	39 (63,9)	45 (73,8)	54 (88,5)	42 (68,9)	34 (55,7)	11 (18)

Parameter	N	CRS n (%)	Neuro- logische Ereignisse n (%)	Thrombo- zytopenie n (%)	Neutro- penie n (%)	Anämie n (%)	Infek- tionen n (%)	Hypo- gamma- globulin- ämie n (%)
Knochenmark- beurteilung zu Studienbeginn								
Positiv	37	33 (89,2)	22 (59,5)	29 (78,4)	30 (81,1)	24 (64,9)	24 (64,9)	9 (24,3)
Negativ	27	25 (92,6)	17 (63,0)	17 (63,0)	25 (92,6)	18 (66,7)	12 (44,4)	4 (14,8)
Unbestimmt	3	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	0 (0)
Nicht bewertet	1	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
s-MIPI								
Niedriges Risiko	28	27 (96,4)	18 (64,3)	16 (57,1)	27 (96,4)	18 (64,3)	13 (46,4)	5 (17,9)
Mittleres Risiko	29	25 (86,2)	18 (62,1)	24 (82,8)	25 (86,2)	20 (69)	17 (58,6)	7 (24,1)
Hohes Risiko	9	8 (88,9)	6 (66,7)	8 (88,9)	5 (55,6)	7 (77,8)	6 (66,7)	0 (0)
Fehlend	2	1 (50,0)	1 (50,0)	2 (100)	2 (100)	1 (50,0)	2 (100)	1 (50,0)
Anzahl der vorangegangenen Therapieregime								
1	1	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
2-3	42	39 (92,9)	30 (71,4)	32 (76,2)	37 (88,1)	28 (66,7)	27 (64,3)	8 (19,0)
≥4	25	22 (88,0)	13 (52,0)	17 (68,0)	22 (88,0)	18 (72,0)	10 (40,0)	5 (20,0)
Vorherige Therapie mit Anthrazyklinen								
Ja	49	47 (95,9)	34 (69,4)	37 (75,5)	43 (87,8)	35 (71,4)	29 (59,2)	10 (20,4)
Nein	19	15 (78,9)	9 (47,4)	13 (68,4)	16 (84,2)	11 (57,9)	9 (47,4)	3 (15,8)
Vorherige Therapie mit Bendamustin								
Ja	37	31 (83,8)	15 (40,5)	22 (59,5)	32 (86,5)	23 (62,2)	17 (45,9)	7 (18,9)
Nein	31	31 (100)	28 (90,3)	28 (90,3)	27 (87,1)	23 (74,2)	21 (67,7)	6 (19,4)

Parameter	N	CRS n (%)	Neuro- logische Ereignisse n (%)	Thrombo- zytopenie n (%)	Neutro- penie n (%)	Anämie n (%)	Infek- tionen n (%)	Hypo- gamma- globulin- ämie n (%)
Vorherige Therapie mit Ibrutinib								
Ja	58	56 (96,6)	39 (67,2)	44 (75,9)	51 (87,9)	40 (69,0)	36 (62,1)	13 (22,4)
Nein	10	6 (60,0)	4 (40,0)	6 (60,0)	8 (80,0)	6 (60,0)	2 (20,0)	0 (0)
Vorherige Therapie mit Lenalidomid								
Ja	19	17 (89,5)	11 (57,9)	16 (84,2)	17 (89,5)	14 (73,7)	8 (42,1)	3 (15,8)
Nein	49	45 (91,8)	32 (65,3)	34 (69,4)	42 (85,7)	32 (65,3)	30 (61,2)	10 (20,4)
Vorangegangene ASCT								
Ja	29	26 (89,7)	19 (65,5)	25 (86,2)	27 (93,1)	24 (82,8)	13 (44,8)	8 (27,6)
Nein	39	36 (92,3)	24 (61,5)	25 (64,1)	32 (82,1)	22 (56,4)	25 (64,1)	5 (12,8)
Vorherige Therapie mit einem Proteasom- inhibitor								
Ja	25	23 (92,0)	14 (56,0)	15 (60,0)	23 (92,0)	15 (60,0)	12 (48,0)	4 (16,0)
Nein	43	39 (90,7)	29 (67,4)	35 (81,4)	36 (83,7)	31 (72,1)	26 (60,5)	9 (20,9)
Vorherige Platin- basierte Therapie								
Ja	16	14 (87,5)	12 (75)	11 (68,8)	13 (81,3)	12 (75)	7 (43,8)	5 (31,3)
Nein	52	48 (92,3)	31 (59,6)	39 (75,0)	46 (88,5)	34 (65,4)	31 (59,6)	8 (15,4)
Vorherige Therapie mit Acalabrutinib								
Ja	16	12 (75,0)	10 (62,5)	12 (75,0)	14 (87,5)	12 (75,0)	8 (50,0)	2 (12,5)
Nein	52	50 (96,2)	33 (63,5)	38 (73,1)	45 (86,5)	34 (65,4)	30 (57,7)	11 (21,2)

Parameter	N	CRS n (%)	Neuro- logische Ereignisse n (%)	Thrombo- zytopenie n (%)	Neutro- penie n (%)	Anämie n (%)	Infek- tionen n (%)	Hypo- gamma- globulin- ämie n (%)
Knochenmark- beurteilung zu Studienbeginn								
< Median	31	25 (80,6)	18 (58,1)	27 (87,1)	30 (96,8)	22 (71,0)	16 (51,6)	5 (16,1)
≥ Median	32	32 (100)	22 (68,8)	21 (65,6)	24 (75)	22 (68,8)	19 (59,4)	7 (21,9)
Fehlend	5	5 (100)	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100)	2 (40,0)	3 (60,0)	1 (20,0)
CD19 IHC positiv								
Ja	47	43 (91,5)	31 (66)	39 (83)	40 (85,1)	34 (72,3)	31 (66)	11 (23,4)
Nein	4	3 (75,0)	3 (75,0)	3 (75,0)	4 (100)	2 (50,0)	3 (75,0)	0 (0)
Fehlend	17	16 (94,1)	9 (52,9)	8 (47,1)	15 (88,2)	10 (58,8)	4 (23,5)	2 (11,8)
Tocilizumab nach Studienbeginn								
Ja	48	48 (100)	38 (79,2)	38 (79,2)	41 (85,4)	34 (70,8)	29 (60,4)	8 (16,7)
Nein	20	14 (70)	5 (25,0)	12 (60,0)	18 (90,0)	12 (60,0)	9 (45,0)	5 (25,0)
Steroide nach Studienbeginn								
Ja	40	39 (97,5)	32 (80,0)	33 (82,5)	33 (82,5)	28 (70,0)	26 (65,0)	6 (15,0)
Nein	28	23 (82,1)	11 (39,3)	17 (60,7)	26 (92,9)	18 (64,3)	12 (42,9)	7 (25,0)
Tocilizumab und Steroide nach Studienbeginn								
Ja	38	38 (100)	31 (81,6)	31 (81,6)	31 (81,6)	26 (68,4)	25 (65,8)	5 (13,2)
nein	30	24 (80,0)	12 (40,0)	19 (63,3)	28 (93,3)	20 (66,7)	13 (43,3)	8 (26,7)

Parameter	N	CRS n (%)	Neuro- logische Ereignisse n (%)	Thrombo- zytopenie n (%)	Neutro- penie n (%)	Anämie n (%)	Infek- tionen n (%)	Hypo- gamma- globulin- ämie n (%)
Tocilizumab oder Steroide nach Studienbeginn								
Ja	50	49 (98,0)	39 (78,0)	40 (80,0)	43 (86,0)	36 (72,0)	30 (60,0)	9 (18,0)
Nein	18	13 (72,2)	4 (22,2)	10 (55,6)	16 (88,9)	10 (55,6)	8 (44,4)	4 (22,2)
Brückentherapie erhalten								
Ja	25	22 (88,0)	16 (64,0)	18 (72,0)	19 (76,0)	18 (72,0)	13 (52,0)	3 (12,0)
Nein	43	40 (93,0)	27 (62,8)	32 (74,4)	40 (93,0)	28 (65,1)	25 (58,1)	10 (23,3)
<p>Primäre Analyse: Cut-Off-Datum: 24. Juli 2019; da es in der Follow-up-Analyse kaum Unterschiede zur primären Analyse gibt, wird auf die Darstellung der Subgruppenanalysen der Follow-up-Analyse verzichtet.</p> <p>a: Bei den weiteren UE von speziellem Interesse (Immunogenität, Sekundäre Malignität, replikationskompetente Retroviren, Tumorlyse-Syndrom) waren die Raten sehr gering (0%-7,4%), sodass Subgruppenanalysen für diese UE nicht sinnvoll sind.</p> <p>ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FISH: Fluoreszenz in situ Hybridisierung; IHC: Immunhistochemie; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); N: Anzahl der Patienten in der Subgruppe; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; s-MIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>								

Hinsichtlich der UE zeigten sich konsistente Ergebnisse über alle Subgruppen hinweg.

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).

Tabelle 4-77: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikation [Quelle]
ZUMA-2	clinicaltrials.gov [26] EU-CTR [27] ICTRP [28]	Ja [29, 30]	Ja [25]
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform			

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.

KTE-X19 ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. Beim MCL handelt es sich um eine seltene Form des Non-Hodgkin-Lymphoms mit einer niedrigen Prävalenz; aufgrund der schlechten Prognose verringert sich die Anzahl der Patienten in den späteren Therapielinien zudem noch weiter [35]. Aufgrund dieser geringen Patientenzahlen liegen keine RCT im Anwendungsgebiet von KTE-X19 vor. Für die Nutzenbewertung wird daher die wissenschaftlich und qualitativ hochwertige einarmige Interventionsstudie ZUMA-2 herangezogen. Bei nicht-randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. In der Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20 Antikörper und einem BTK-Inhibitor untersucht. Die Studienpopulation bildet die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext ab, die Ergebnisse sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Für die hier betrachteten stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL, die bereits eine BTK-Inhibitor-Therapie erhalten haben, steht keine empfohlene Standardtherapie zur Verfügung [36, 37]. Dies spiegelt sich auch in der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „patientenindividuelle Therapie“ für das Anwendungsgebiet von KTE-X19 wider [38]. Um dennoch eine Einordnung der Ergebnisse aus der Studie ZUMA-2 zu ermöglichen, wurde ein MAIC durchgeführt, dessen Ergebnisse in Abschnitt 4.4.2 dargestellt werden. In diesen gingen verschiedene Studien ein, in denen die Patienten nach einer BTK-Inhibitor-Therapie mit den bisher verfügbaren und eingesetzten Therapieoptionen behandelt wurden. Da keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, stellt dieser indirekte Vergleich die bestmögliche Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens dar.

Grundsätzlich ist die Aussagekraft des Vergleichs zwar eingeschränkt, da hauptsächlich kleine, retrospektive und nicht-vergleichende Studien zur Verfügung standen und in die Analyse eingingen. Eine genaue Bewertung des Verzerrungspotenzials dieser Analyse anhand der Vorgaben der Dossievorlage ist jedoch nicht möglich. Da geeignete statistische Modelle für den MAIC verwendet wurden, in denen eine Adjustierung nach den Baseline-Variablen durchgeführt wurde und auf beiden Seiten des indirekten Vergleichs die bestmögliche vorliegende Evidenz eingeschlossen wurde, kann aber davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse des MAIC aussagesicher sind.

Zudem ist aufgrund der großen im MAIC beobachteten Unterschiede zwischen einer KTE-X19-Behandlung und den Therapien in den Vergleichsstudien, insbesondere im Endpunkt OS, davon auszugehen, dass es sich um einen tatsächlichen Effekt der Behandlung handelt.

Insgesamt kann daher anhand der Ergebnisse der Studie ZUMA-2 und des MAIC ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse der Zulassungsstudie ZUMA-2

Mit KTE-X19 steht für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, eine neue, potentiell kurative Therapieoption zur Verfügung. Für die Effektivität der Therapie spricht, dass das mediane OS

für die Patienten in der ZUMA-2 bisher noch nicht erreicht wurde. Ein Großteil der Patienten war zum Zeitpunkt des primären Datenschnittes (24. Juli 2019) noch am Leben (45 von 60 Patienten im Inferential-Analysis-Set und 53 von 74 Patienten im Full-Analysis-Set). Die Wahrscheinlichkeit, 30 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 noch am Leben zu sein, betrug mehr als 60% (KM-Schätzer [95%-KI]: 66,0% [48,2; 78,9] im Inferential-Analysis-Set und 61,1% [44,7; 73,9] im Full-Analysis-Set).

Die Follow-up-Analyse (Cut-off Datum: 31. Dezember 2019) bestätigte die Ergebnisse der primären Analyse. Auch hier war ein Großteil der Patienten zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben (44 von 60 Patienten im Inferential-Analysis-Set und 51 von 74 Patienten im Full-Analysis-Set), gegenüber der primären Analyse verstarben nur 1 bzw. 2 weitere Patienten. Die Wahrscheinlichkeit, 36 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 noch am Leben zu sein, betrug auch hier mehr als 60% (KM-Schätzer [95%-KI]: 68,8% [52,7; 80,3] im Inferential-Analysis-Set und 63,2% [48,5; 74,8] im Full-Analysis-Set).

Dies entspricht einer bisher nie dagewesenen dramatischen Verbesserung der Prognose für diese stark vorbehandelten Patienten nach Versagen einer Ibrutinib-Therapie. In den Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich ein stabiles Plateau, das auf ein Langzeitüberleben der Patienten hindeutet.

Auch das mediane PFS wurde in der ZUMA-2 in der primären Analyse noch nicht erreicht und ähnlich wie beim OS betrug die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben 30 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 mehr als 50% (KM-Schätzer [95%-KI]: 56,9% [39,8; 70,8] im Inferential-Analysis-Set und 51,9% [36,4; 65,3] im Full-Analysis-Set). In der Follow-up-Analyse wurde das mediane PFS im Inferential-Analysis-Set ebenfalls noch nicht erreicht, im Full-Analysis-Set betrug es 16,2 Monate (95%-KI: [9,9; NE]). Die Wahrscheinlichkeit für ein progressionsfreies Überleben 33 Monate nach der Behandlung mit KTE-X19 betrug hier etwa 40-50% (KM-Schätzer [95%-KI]: 50,5% [33,6; 65,2] im Inferential-Analysis-Set und 43,0% [26,7; 58,3] im Full-Analysis-Set).

Ebenso bestätigen die Ergebnisse zum Ansprechen die gute Wirksamkeit von KTE-X19. Der Großteil der Patienten sprach auf die Therapie an, die ORR betrug in der primären Analyse 93,3% im Inferential-Analysis-Set und 85,1% im Full-Analysis-Set. Der Anteil an Patienten mit einer mindestens 24-monatigen DOR lag bei 59,7% (95%-KI: [41,8; 73,8]) im Inferential-Analysis-Set und bei 59,3% (95%-KI: [41,5; 73,2]) im Full-Analysis-Set. Die Mehrheit der ansprechenden Patienten erreichte sogar ein CR (66,7% im Inferential-Analysis-Set und 59,5% im Full-Analysis-Set).

Auch in der Follow-up-Analyse sprach der Großteil der Patienten auf die Therapie an, die ORR betrug 91,7% im Inferential-Analysis-Set und 83,8% im Full-Analysis-Set. Der Anteil an Patienten mit einer mindestens 33-monatigen DOR lag bei 52,7% (95%-KI: [34,5; 68,1]) im Inferential-Analysis-Set und bei 50,8% (95%-KI: [33,3; 65,8]) im Full-Analysis-Set. Die Mehrheit der ansprechenden Patienten erreichte auch hier ein CR (66,7% im Inferential-Analysis-Set und 59,5% im Full-Analysis-Set).

Zusätzlich liegen Ergebnisse des primären Datenschnitts der ZUMA-2 zum selbstbewerteten Gesundheitszustand der Patienten anhand der EQ-5D VAS vor. Nach der KTE-X19-Infusion sank der Mittelwert der EQ-5D VAS zunächst (74,5 mm zu Woche 4 gegenüber 82,0 mm zu Studienbeginn). Im Verlauf verbesserte sich der Gesundheitszustand der Patienten jedoch, sodass der Mittelwert der EQ-5D VAS zu Monat 6 (84,8 mm) den Wert zu Studienbeginn überstieg. Es handelt sich demnach um eine nur temporär auftretende Verschlechterung; insgesamt führt die Behandlung mit KTE-X19 zu einer leichten Verbesserung des Gesundheitszustands.

Das in der ZUMA-2 beobachtete Nebenwirkungsprofil der KTE-X19-Behandlung entspricht den mit einer Anti-CD19-Immuntherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen.

Vergleich der Ergebnisse für KTE-X19 aus der Studie ZUMA-2 mit anderen verfügbaren Therapien im Anwendungsgebiet

Obwohl es sich bei der ZUMA-2 um eine einarmige Studie handelt, sprechen die Ergebnisse des primären Datenschnitts und der Follow-up-Analyse auch für sich genommen schon für die Wirksamkeit von KTE-X19 bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL. Dies wird noch deutlicher bei einer Betrachtung der Ergebnisse im Vergleich zu früheren Studien, in denen Patienten mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen behandelt wurden. Da aufgrund der geringen Patientenzahlen im Anwendungsgebiet keine direkt vergleichenden Studien mit KTE-X19 vorliegen, stellt ein indirekter Vergleich die bestmögliche Evidenz dar, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-2 in dieser schwer zu behandelnden Patientenpopulation einzuordnen.

Meta-Analyse publizierter Studien mit anderen verfügbaren Therapien

Im Anwendungsgebiet des rezidivierten/ refraktären MCL, und insbesondere für Patienten, die bereits eine BTK-Inhibitor-Therapie erhalten haben, gibt es keine empfohlene Standardtherapie. Grundsätzlich können diese Patienten mit einer erneuten Immunchemotherapie, mit zielgerichteten Substanzen oder je nach individueller Eignung mit einer ASCT oder AlloSCT behandelt werden [31, 39]. Eine Reihe von Publikationen berichtet jedoch Wirksamkeitsdaten aus Studien, in denen Patienten nach einer Ibrutinib-Behandlung verschiedene Therapien erhalten haben. Eine Meta-Analyse dieser Studien kann herangezogen werden, um die Daten aus der ZUMA-2 Studie mit Ergebnissen zu den derzeit verfügbaren Therapieoptionen (im Folgenden als Standard of Care, SoC bezeichnet) für Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet zu vergleichen [40].

In die Meta-Analyse wurden acht Studien eingeschlossen, die in Tabelle 4-78 aufgeführt sind. Vier dieser Studien wurden für die Meta-Analyse des OS verwendet, zwei Studien für die Meta-Analyse des PFS und alle acht Studien für die Meta-Analyse der ORR.

Tabelle 4-78: In die Meta-Analyse eingeschlossene SoC-Studien

Studie	Anzahl der Patienten	Intervention	Verwendung in der Meta-Analyse		
			OS	PFS	ORR
Eyre 2019 [41]	20	Venetoclax	×	×	×
Jain 2018 [42]	36	R-hyper-CVAD (n=6) Radiochemotherapie (n=6) Bendamustin-basierte Therapie (n=5) Lenalidomid-basierte Therapie (n=4) Bortezomib-basierte Therapie (n=3) R-CHOP (n=3) Bestrahlung (n=3) R-ESHAP und AlloSCT (n=1) Lenalidomid/ Rituximab/ Proteasominhibitor (n=2), PI3K-Inhibitor (n=1) Sonstige (n=2)	×	-	×
Martin 2016 [43]	73	Rituximab (n=39) Lenalidomid (n=19) Cytarabin (n=13) Bendamustin (n=12) Bortezomib (n=7) Anthrazyklin (n=5) PI3K-Inhibitor (n=4)	×	-	×
McCulloch 2020 [44]	29	R-BAC	×	×	×
Dreyling 2016 [45]	40	Rituximab (n=21) Bendamustin (n=15) Cyclophosphamid (n=12)	-	-	×
Epperla 2017 [46]	29	Bortezomib-basierte Therapie (n=10); Lenalidomid-basierte Therapie (n=12) Bendamustin-basierte Therapie (n=6)	-	-	×
Wang 2017 [47]	58	Lenalidomid Monotherapie (n=13) Lenalidomid/ Rituximab (n=11) Andere Lenalidomid-Kombinationen (n=34)	-	-	×
Regny 2019 [48]	12	Rituximab/ Bendamustin/ Bortezomib/ Dexamethason	-	-	×
AlloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ORR: Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PI3K: Phosphoinositid-3-Kinase; R-BAC: Rituximab, Bendamustin, Cytarabin; R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon; R-ESHAP: Rituximab, Etoposid, Methylprednisolon, Cytarabin, Cisplatin; R-hyper-CVAD: Rituximab in Kombination mit hyperfraktioniertem Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason im Wechsel mit Methotrexat und Cytarabin					

Die Meta-Analyse des OS (Abbildung 82) ergab für die Patienten der vier SoC-Studien ein geschätztes medianes OS von 9,3 Monaten (95%-KI: [7,4; 11,6]) und ein geschätztes mittleres OS von 15,42 Monaten (95%-KI: [12,15; 18,93]). Das 1-Jahres bzw. 2-Jahres Überleben lag bei 42% bzw. 22%. Nach 30 Monaten lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 17%, nach 36 Monaten bei 13% und nach 60 Monaten bei 6% [40].

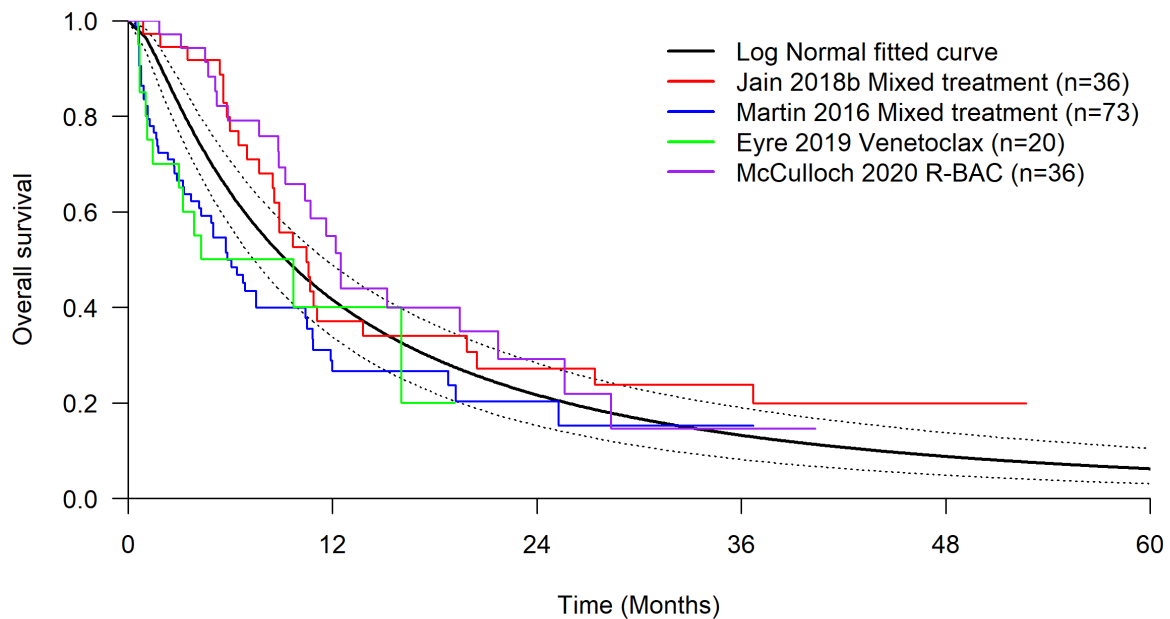


Abbildung 82: Meta-Analyse des OS mit festen Effekten für vier SoC-Studien (basierend auf einer Log-Normal Verteilung, die anhand des AIC [Akaike-Informationskriterium] ausgewählt wurde)

Die Meta-Analyse des PFS (Abbildung 83) ergab für die Patienten der zwei SoC-Studien ein geschätztes medianes PFS von 6,6 Monaten (95%-KI: [4,6; 9,3]) und ein geschätztes mittleres PFS von 11,29 Monaten (95%-KI: [7,28; 16,32]). Die Rate für ein PFS lag nach einem Jahr bei 30% und nach 2 Jahren bei 14%. Nach 30 Monaten lag die Rate bei 10%, nach 36 Monaten bei 7% und nach 42 Monaten bei 6% [40].

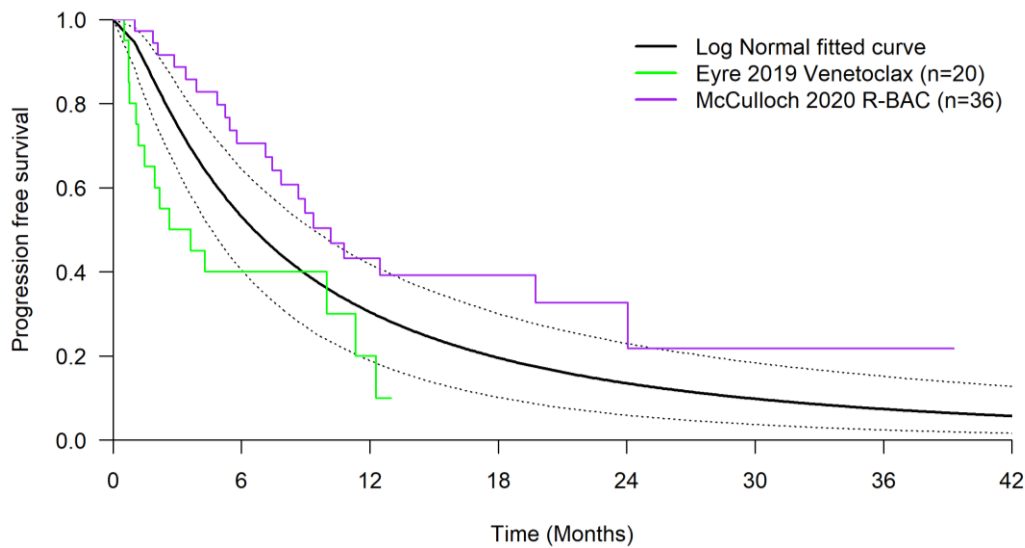


Abbildung 83: Meta-Analyse des PFS mit festen Effekten für zwei SoC-Studien (basierend auf einer Log-Normal Verteilung, die anhand des AIC [Akaike-Informationskriterium] ausgewählt wurde)

Die Meta-Analysen mit festen Effekten der ORR und der CR (mit allen acht eingeschlossen Studien) zeigten eine gepoolte ORR von 38% (95%-KI: [33; 43]) und eine CR von 21% (95%-KI: [17; 27]) [40].

Vergleich der Ergebnisse für KTE-X19 aus der Studie ZUMA-2 mit SoC-Therapien anhand eines MAIC

Da für die Meta-Analysen hauptsächlich kleine, retrospektive und nicht-vergleichende Studien zur Verfügung standen, ist die Aussagekraft dieser Ergebnisse eingeschränkt. Trotzdem erlauben sie eine Einschätzung der mit den aktuell eingesetzten Therapieoptionen erreichbaren Wirksamkeit bezüglich der auch in der ZUMA-2 erhobenen Endpunkte OS, PFS und ORR. Es wurde ein MAIC durchgeführt, in welchem nach relevanten Faktoren adjustiert wurde, um einen indirekten Vergleich mit der Meta-Analyse zu ermöglichen [40].

Um einen solchen indirekten Vergleich durchzuführen, mussten zunächst Faktoren (Baseline-Charakteristika) identifiziert werden, die sowohl in der Studie ZUMA-2 als auch in den SoC-Studien zu finden sind. Danach wurde ein logistisches Propensity-Score Modell verwendet, um auf Patientenebene der ZUMA-2 Gewichte zu schätzen, sodass die gewichteten Mittelwerte der interessierenden Baseline-Charakteristika mit den Werten der in den SoC-Studien berichteten Charakteristika vergleichbar sind.

Der Behandlungseffekt für KTE-X19 konnte dann für die Population in den SoC-Studien geschätzt werden, indem die beobachteten Behandlungseffekte in der Studie ZUMA-2 neu gewichtet wurden. Anschließend wurden verschiedene parametrische Überlebensfunktionen an die gewichteten Daten auf Patientenebene in der ZUMA-2 angepasst, um die am besten passenden Modelle für die beiden Behandlungen (KTE-X19 und SoC) zu finden und damit die relativen Behandlungseffekte von KTE-X19 gegenüber SoC abzuschätzen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse des MAIC

Endpunkt	Ergebnisse der ZUMA-2 (gewichtet)		Ergebnisse der Meta-Analyse	Vergleich ZUMA-2 vs. Meta-Analyse
ZUMA-2 (Inferential-Analysis-Set)				
	ESS	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b	HR [95%-KI] ^c
OS ^a	31,4	30,8 [26,0; 33,9] (Gompertz)	14,1 [11,7; 16,4] (Log-Normal)	0,17 [0,08; 0,36]
PFS ^a	14,5	22,9 [18,6; 26,7] (Exponentiell)	10,8 [7,6; 14,2] (Log-Normal)	0,40 [0,24; 0,65]
		% [95%-KI]	% [95%-KI]	OR [95%-KI]
ORR	25,8	96,3 [k. A.]	42,3 [27,4; 58,7]	35,59 [4,15; 305,26]
CR	34,3	69,0 [k. A.]	21,1 [10,6; 37,8] ^a	8,30 [2,78; 24,74]
ZUMA-2 (Full-Analysis-Set)				
	ESS	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b	Mittelwert Monate [95%-KI] (Verteilung) ^b	HR [95%-KI] ^c
OS ^a	36,2	29,0 [24,7; 32,1] (Gompertz)	14,1 [11,7; 16,4] (Log-Normal)	0,18 [0,09; 0,38]
PFS ^a	16,3	19,4 [15,9; 22,8] (Log-Logistik)	10,8 [7,6; 14,2] (Log-Normal)	0,50 [0,31; 0,76]
		% [95%-KI]	% [95%-KI]	OR [95%-KI]
ORR	29,5	85,3 [k. A.]	42,3 [27,4; 58,7]	7,91 [2,35; 26,62]
CR	61,8	61,3 [k. A.]	21,1 [10,6; 37,8]	5,91 [2,09; 16,66]
<p>a: Das mittlere OS bzw. PFS ist definiert als die AUC der Überlebensfunktion von 0 bis 39 Monaten.</p> <p>b: Zur Berechnung des mittleren OS bzw. PFS wurde jeweils die KM-Kurve anhand einer Verteilung geschätzt. Die Verteilung mit dem niedrigsten AIC-Wert wurde herangezogen.</p> <p>c: Basierend auf der Hazard-Funktion von 0 bis 39 Monaten</p> <p>AIC: Akaike-Informationskriterium; AUC: Fläche unter der Kurve (Area Under the Curve); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); ESS: Effektiver Stichprobenumfang (Effective Sample Size); HR: Hazard Ratio; k. A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)</p>				

Die Ergebnisse des MAIC bezüglich des OS zeigen einen deutlichen Vorteil von KTE-X19 – so war das Mortalitätsrisiko unter KTE-X19 im Vergleich zu den anderen in den Studien verwendeten Therapien um 83% (HR [95%-KI]: 0,17 [0,08; 0,36], Inferential-Analysis-Set) bzw. 82% (HR [95%-KI]: 0,18 [0,09; 0,38], Full-Analysis-Set) reduziert. Die Überlebensdauer war im Mittel etwa 15 Monate länger (30,8 Monate vs. 14,1 Monate im Inferential-Analysis-Set bzw. 29,0 Monate vs. 14,1 Monate im Full-Analysis-Set). Abbildung 84 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Full-Analysis-Set.

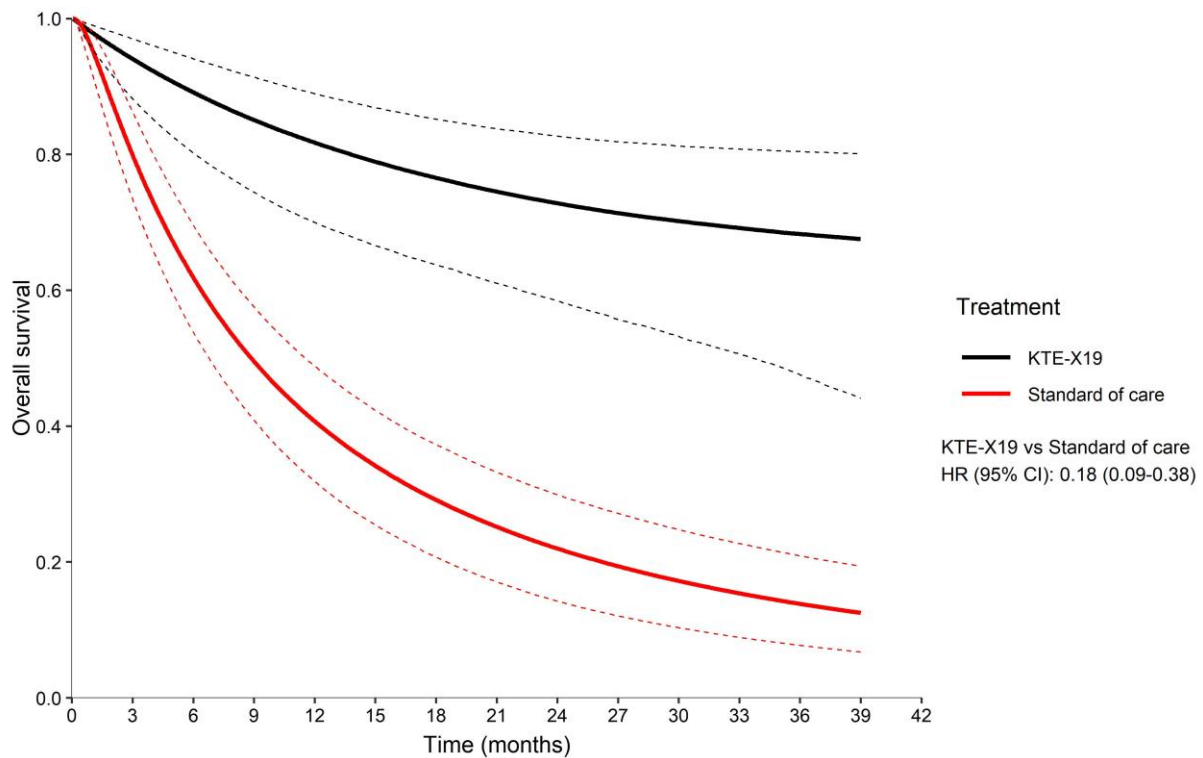


Abbildung 84: MAIC bezüglich OS für KTE-X19 versus SoC (geschätzte Kaplan-Meier-Kurven; ZUMA-2: Full-Analysis-Set)

Auch in Bezug auf das PFS ergibt sich aus den Ergebnissen des MAIC ein Vorteil für KTE-X19. Hier war das Risiko gegenüber den anderen in den Studien verwendeten Therapien im Inferential-Analysis-Set um 60% und im Full-Analysis-Set um 50% reduziert (HR [95%-KI]: 0,40 [0,24; 0,65] bzw. HR [95%-KI]: 0,50 [0,31; 0,76]). Die Dauer des PFS war im Mittel etwa 12 bzw. 9 Monate länger (22,9 Monate vs. 10,8 Monate im Inferential-Analysis Set und 19,4 Monate vs. 10,8 Monate im Full-Analysis-Set). Abbildung 85 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für das Full-Analysis-Set.

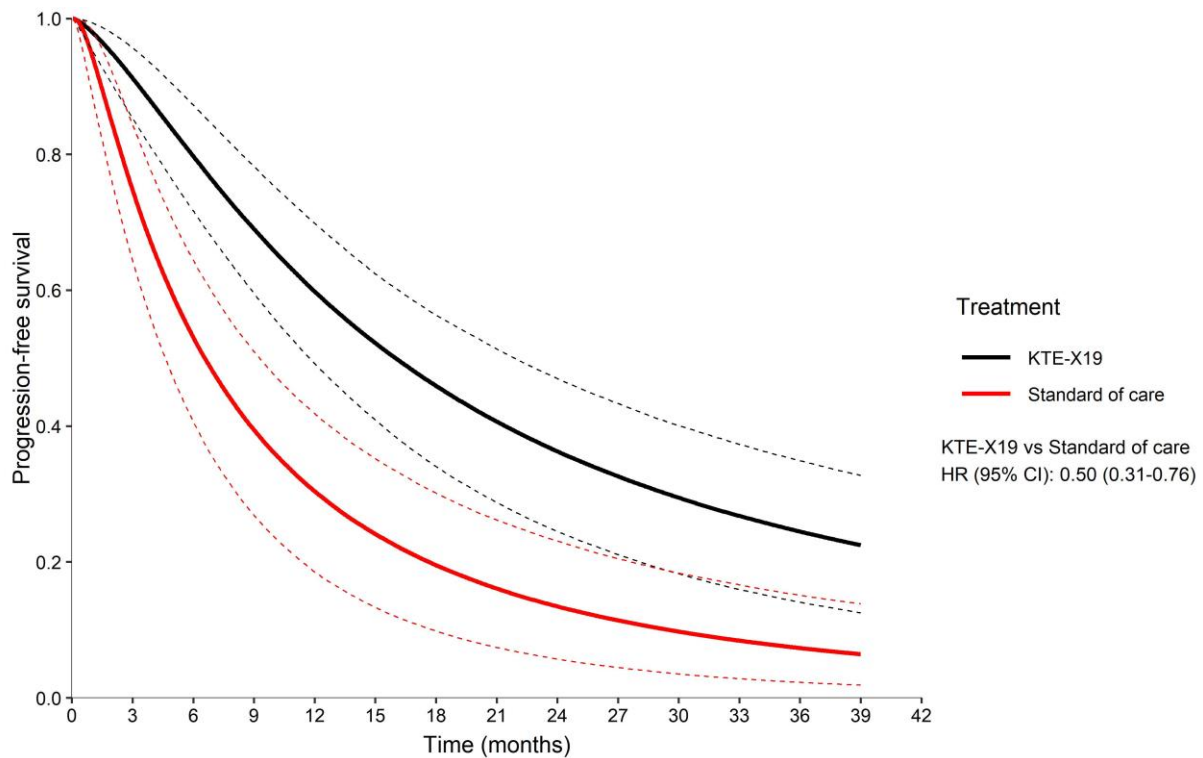


Abbildung 85: MAIC bezüglich PFS für KTE-X19 versus SoC (geschätzte Kaplan-Meier-Kurven; ZUMA-2: Full-Analysis-Set)

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf die Therapie ist um ein Vielfaches und eindeutig statistisch signifikant gegenüber den in den SoC-Studien erhobenen Daten erhöht. So zeigten die adjustierten Ergebnisse bei 96,3% bzw. 85,3% der Matching-basierten Auswahl an Patienten in der ZUMA-2 (Inferential-Analysis-Set bzw. Full-Analysis Set) ein Ansprechen auf die Therapie mit KTE-X19, bei 69,0% bzw. 61,3% der Patienten sogar ein CR. In den SoC-Studien konnte hingegen nur für 42,3% der Patienten ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie beobachtet werden, ein CR sogar nur für 21,1% der Patienten. Der Behandlungsunterschied ist anhand des OR jeweils statistisch signifikant (OR [95%-KI]: 35,59 [4,15, 305,26] bzw. 7,91 [2,35, 26,62] für das Ansprechen und 8,30 [2,78, 24,74] bzw. 5,91 [2,09, 16,66] für das CR). Die Chance für ein Ansprechen ist unter der Behandlung mit KTE-X19 demnach um das 35,59-fache (Inferential-Analysis-Set) bzw. 7,91-fache (Full-Analysis-Set) erhöht im Vergleich zu den SoC-Therapien, die Chance für ein CR um das 8,30-fache (Inferential-Analysis-Set) bzw. 5,91-fache (Full-Analysis-Set).

Beim MAIC konnte somit für alle Endpunkte ein deutlicher Vorteil zugunsten von KTE-X19 gegenüber SoC gezeigt werden, was auch als dramatischer Effekt angesehen werden kann.

Insgesamt bestätigen diese Daten die Annahme, dass die Behandlung mit KTE-X19 zu einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der Remission und des Überlebens von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt.

Gesamtschau der Ergebnisse

Bisher stehen für MCL-Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nur unzureichend wirksame und verträgliche Therapieoptionen zur Verfügung. Mit Ausnahme der AlloSCT verfolgt keine davon einen kurativen Ansatz, diese ist allerdings aufgrund von Kontraindikationen oder Risikofaktoren für viele Patienten nicht geeignet und zusätzlich durch die Verfügbarkeit eines passenden Spenders limitiert. Die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt daher eine besondere Herausforderung dar und die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten in den späteren Therapielinien spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider. Dementsprechend besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen. Mit KTE-X19 steht nun eine potenziell kurative neue Therapie zur Verfügung, die eine gute Wirksamkeit bezogen auf das Überleben und das Ansprechen der Patienten zeigt und auch den subjektiv empfundenen Gesundheitszustand verbessert.

Zusammenfassend lässt sich in der Gesamtschau der Ergebnisse ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für KTE-X19 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen, ableiten.

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 4-80: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen	Beträchtlich
BTK: Bruton-Tyrosinkinase; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)	

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.

Der Zusatznutzen von KTE-X19 gilt gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V und § 12 VerfO des G-BA durch die Zulassung und Einstufung als „Orphan Drug“ als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT müssen daher nicht erbracht werden. Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind die Zulassungsstudien maßgeblich. Im Fall von KTE-X19 erfolgt die Bewertung basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-2, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt sind.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

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. Food and Drug Administration (FDA). Approval Letter - Tecartus[®]. 2020. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/140415/download>. [Zugriff am: 09.02.2021]
2. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation Tecartus[®]. Stand: Dezember 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor for the treatment of mantle cell lymphoma. 2015.
4. European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Committee for Orphan Medicinal Products on the orphan designation criteria at time of marketing authorisation of a designated orphan medicinal product. 2020.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2323/VerfO_2020-07-16_iK-2020-12-16.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
6. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-68.
7. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):579-86.
8. Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G, et al. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer.* 2004;91(3):504-11.
9. Dabisch I, Dethling J, Dintsios CM, Drechsler M, Kalanovic D, Kaskel P, et al. Patient relevant endpoints in oncology: current issues in the context of early benefit assessment in Germany. *Health Econ Rev.* 2014;4(1):2.
10. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
11. Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 09.02.2021]

12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs.2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Ribociclib. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-311/2018-01-22_Wortprotokoll_Ribociclib_D-307.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen. 2019. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/N17-02_Allogene-Stammzelltransplantation-bei-aggressiven-B-NHL-und-T-NHL_Abschlussbericht_V1-0.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
14. National Cancer Institute (NCI). Feelings and Cancer. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/about-cancer/coping/feelings>. [Zugriff am: 09.02.2021]
15. Persson L, Larsson G, Ohlsson O, Hallberg IR. Acute leukaemia or highly malignant lymphoma patients' quality of life over two years: a pilot study. European Journal of Cancer Care. 2001;10(1):36-47.
16. National Cancer Institute (NCI). When Cancer Returns. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 09.02.2021]
17. 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 - AWG A: rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) AWG B: rezidiertes oder refraktäres primär mediastinales B-Zell-Lymphom (PMBCL). 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
18. Wozniak K, Izycki D. Cancer: a family at risk. Prz Menopauzalny. 2014;13(4):253-61.
19. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides>. [Zugriff am: 09.02.2021]
20. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337-43.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Ibrutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1342/2016-04-28_Nutzenbewertung%20IQWiG_Ibrutinib_AB.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
22. 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: Tisagenlecleucel (ALL). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2568/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_ALL-D-376.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
23. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes. 2007;5:70.
24. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. Blood. 2014;124(2):188-95.

25. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1331-42.
26. ClinicalTrials.gov. NCT02601313 - Titel: Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. 2020. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313>. [Zugriff am: 28.01.2021]
27. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2015-005008-27 - Titel: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). 0000. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27. [Zugriff am: 28.01.2021]
28. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). NCT02601313 - Titel: A Phase 2 Multicenter Study Evaluating Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). 2020. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313>. [Zugriff am: 28.01.2021]
29. Kite Pharma Inc. Primary Analysis Clinical Study Report - A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). 2019.
30. Kite Pharma Inc. Summary of ZUMA-2 Update Analysis (Data Cutoff 31 December 2019). 2020.
31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Mantelzell-Lymphom. 2019.
32. Robert Koch-Institut (RKI). Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. 2016. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3264/28oaKVmif0wDk.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. [Zugriff am: 09.02.2021]
33. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucl CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2017.
34. Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(1):57-66.
35. Kumar A, Sha F, Toure A, Dogan A, Ni A, Batlevi CL, et al. Patterns of survival in patients with recurrent mantle cell lymphoma in the modern era: progressive shortening in response duration and survival after each relapse. *Blood Cancer J.* 2019;9(6):50.
36. Visco C, Tisi MC, Evangelista A, Di Rocco A, Zoellner AK, Zilioli VR, et al. Time to progression of mantle cell lymphoma after high-dose cytarabine-based regimens defines patients risk for death. *Br J Haematol.* 2019;185(5):940-4.
37. Klener P. Advances in Molecular Biology and Targeted Therapy of Mantle Cell Lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2019;20(18).
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-052. 2020.
39. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv62-iv71.

40. PRECISIONheor. Updated Meta-Analysis and Indirect Comparison of Interventions for Relapsed or Refractory Mantle Cell Lymphoma Previously Treated with Bruton Tyrosine Kinase Inhibitors. Technical Report. Prepared for Kite Pharma. Version 1. 2020.
41. Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, Follows G, Cross M, Fox CP, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematologica*. 2019;104(2):e68-e71.
42. Jain P, Kanagal-Shamanna R, Zhang S, Ahmed M, Ghorab A, Zhang L, et al. Long-term outcomes and mutation profiling of patients with mantle cell lymphoma (MCL) who discontinued ibrutinib. *Br J Haematol*. 2018;183(4):578-87.
43. Martin P, Maddocks K, Leonard JP, Ruan J, Goy A, Wagner-Johnston N, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma. *Blood*. 2016;127(12):1559-63.
44. McCulloch R, Visco C, Eyre TA, Frewin R, Phillips N, Tucker DL, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy. *Br J Haematol*. 2020;189(4):684-8.
45. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10020):770-8.
46. Epperla N, Hamadani M, Cashen AF, Ahn KW, Oak E, Kanate AS, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a "real world" study. *Hematol Oncol*. 2017;35(4):528-35.
47. Wang M, Schuster SJ, Phillips T, Lossos IS, Goy A, Rule S, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004). *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):171.
48. Regny C, Oberic L, Guillaume M, Malak S, Sarkozy C, Clavert A, et al. Clinical efficacy of the RiBVD regimen for refractory/relapsed (R/R) mantle cell lymphoma (MCL) patients: a retrospective study of the LYSA group. Poster presented at EHA 2019. Verfügbar unter: <https://library.ehaweb.org/eha/2019/24th/266282/caroline.regny.clinical.efficacy.of.the.ribvd.regimen.for.refractory.relapsed.html>. [Zugriff am: 09.02.2021]

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28. Januar 2021	
Zeitsegment	1947 bis 27. Januar 2021	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte-x19 or kte x19 or ktex19).mp.	16
2	tecartus.mp	4
3	brexucabtagene autoleucel.mp	19
4	1 or 2 or 3	30

Datenbankname	Ovid MEDLINE and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28. Januar 2021	
Zeitsegment	1946 bis 26. Januar 2021	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte-x19 or kte x19 or ktex19).mp.	5
2	tecartus.mp	1
3	brexucabtagene autoleucel.mp	5
4	1 or 2 or 3	10

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	28. Januar 2021	
Zeitsegment	1991 bis Dezember 2020	
Suchfilter	keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(kte-x19 or kte x19 or ktex19).mp.	2
2	tecartus.mp	0
3	brexucabtagene autoleucel.mp	0
4	1 or 2 or 3	2

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

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde dieselbe Suchstrategie wie in Anhang 4-A1 genutzt. Die Treffer wurden jedoch nicht auf RCT eingegrenzt, sondern nach den Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-5) selektiert.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>ClinicalTrials.gov</i> (CT.gov)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	28. Januar 2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	kte-x19 OR kte x19 OR ktex19 OR tecartus OR brexucabtagene autoleucel [Intervention]
Treffer	5

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>EU Clinical Trials Register</i> (EU-CTR)
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28. Januar 2021
Suchstrategie	kte-x19 OR "kte x19" OR ktex19 OR tecartus OR "brexucabtagene autoleucel"
Treffer	4

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	<i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch
Datum der Suche	28. Januar 2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	kte-x19 OR kte x19 OR ktex19 OR tecartus OR brexucabtagene autoleucel
Treffer	13 Einträge für 4 Studien

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

Für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde dieselbe Suchstrategie wie in Anhang 4-B1 genutzt. Die Treffer wurden jedoch nicht auf RCT eingegrenzt, sondern nach den Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen (Tabelle 4-5) selektiert.

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

Es wurden keine Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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

Es wurden keine Dokumente aus der bibliografischen Literaturrecherche im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02601313	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313	A5 Studientyp
(2)	NCT02614066	A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT02625480	Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480	A1 Patientenpopulation
(4)	NCT03624036	Safety and Tolerability of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036	A1 Patientenpopulation
(5)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756	A7 Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
EU-CTR			
(6)	2015-005008-27	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating the Efficacy of KTE-X19 in Subjects with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (r/r MCL) (ZUMA-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27	A5 Studientyp
(7)	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35	A1 Patientenpopulation
(8)	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30	A1 Patientenpopulation
(9)	2018-001923-38	Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	A1 Patientenpopulation
ICTRP			
(10)	NCT02601313	A Phase 2 Multicenter Study Evaluating Subjects With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (ZUMA-2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02601313	A5 Studientyp
(11)	NCT02614066	A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066	A1 Patientenpopulation
(12)	NCT02625480	Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(13)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162756	A7 Publikationstyp

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT02614066	A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066	A1 Patientenpopulation
(2)	NCT02625480	Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480	A1 Patientenpopulation
(3)	NCT03624036	Safety and Tolerability of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036	A1 Patientenpopulation

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(4)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756	A7 Publikationstyp
EU-CTR			
(5)	2015-005009-35	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35	A1 Patientenpopulation
(6)	2015-005010-30	A Phase 1/2 Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30	A1 Patientenpopulation
(7)	2018-001923-38	Phase 1/2 Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38	A1 Patientenpopulation
ICTRP			
(8)	NCT02614066	A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066	A1 Patientenpopulation
(9)	NCT02625480	Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02625480	A1 Patientenpopulation
(10)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 28.01.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162756	A7 Publikationstyp

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 4-81 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 4-81 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-81 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-2

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie: Untersuchung der Wirksamkeit (anhand der ORR) und Sicherheit von KTE-X19 bei Patienten mit rezidiviertem/ refraktärem MCL, nach Behandlung mit Chemotherapie, einem Anti-CD20 Antikörper und einem BTK-Inhibitor.</p> <p>Hypothese: Anhand der Kohorte 1 (Patienten unter einer Behandlung mit KTE-X19): H0: ORR ≤25% H1: ORR >25%</p> <p>Für die Patienten in Kohorte 1 mit einer Axi-Cel-Behandlung oder Patienten in Kohorte 2 werden keine Hypothesen getestet.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, multizentrische, offene einarmige Phase II-Studie mit 2 Kohorten
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>6 Amendments:</p> <p>Amendment 1 (27. Oktober 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine relevanten Änderungen der Methodik <p>Amendment 2 (21. April 2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> Keine relevanten Änderungen der Methodik <p>Amendment 3 (23. August 2016):</p> <ul style="list-style-type: none"> EQ-5D VAS Fragebogen wurde hinzugefügt Keine weiteren relevanten Änderungen der Methodik <p>Amendment 4 (13. November 2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hinzufügen der Kohorte 2 Keine weiteren relevanten Änderungen der Methodik

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 5 (22. Juni 2018) <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhung der Stichprobe in Kohorte 1 • Klarstellung, dass die primäre Analyse nach 60 Patienten in Kohorte 1 durchgeführt wird • Spezifikation der Hypothese für die primäre Analyse • Identifizierung von 2 Wirksamkeitsinterimsanalysen • Hinzufügen von einer weiteren Interimsanalyse • Keine weiteren relevanten Änderungen der Methodik Amendment 6 (29. Oktober 2018) <ul style="list-style-type: none"> • Keine relevanten Änderungen der Methodik
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Pathologisch bestätigtes MCL, entweder mit dokumentierter Cyclin D1 Überexpression oder mit dokumentierter Translokation t(11;14) Bis zu fünf vorherige MCL-Therapien. Diese mussten folgende Therapien umfassen: <ul style="list-style-type: none"> • Anthrazyklin oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, und • Anti-CD20 monoklonale Antikörper, und • Ibrutinib oder Acalabrutinib Rezidierte oder refraktäre Erkrankung, definiert durch: <ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsprogression nach der letzten Behandlung, oder • Nichterreichen eines PR oder CR auf die letzte Behandlung Mindestens eine messbare Läsion. Läsionen, die vorher bestrahlt wurden, werden nur dann als messbar betrachtet, wenn nach Abschluss der Bestrahlung eine Progression dokumentiert wurde. Wenn sich die einzige messbare Läsion in Lymphknoten befindet, sollte mindestens ein Lymphknoten größer als 2 cm sein. Die Magnetresonanztomografie des Gehirns ergibt keine Anzeichen einer Beteiligung des zentralen Nervensystems Zu dem Zeitpunkt, für den die Leukapherese des Patienten geplant ist, müssen mindestens zwei Wochen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem was kürzer ist, seit einer vorherigen systemischen Therapie oder BTK-Inhibitor-Therapie (Ibrutinib oder Acalabrutinib) vergangen sein. Davon ausgenommen ist eine systemische inhibitorische oder stimulierende Immun-Checkpoint Therapie (z. B. Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Atezolizumab, OX40-Agonisten, 4-1BB Agonisten), für diese gilt ein Zeitraum von drei Halbwertszeiten.</p> <p>Toxizitäten aufgrund vorhergehender Therapien müssen stabil sein und sich auf \leq Grad 1 reduziert haben (ausgenommen sind klinische nicht-signifikante Toxizitäten wie Alopezie)</p> <p>Alter von mindestens 18 Jahren</p> <p>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 0 oder 1</p> <p>Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) $\geq 1.000/\mu\text{L}$</p> <p>Anzahl Blutplättchen $\geq 75.000/\mu\text{L}$</p> <p>Absolute Lymphozytenzahl $\geq 100/\mu\text{L}$</p> <p>Adäquate Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, definiert durch.</p> <p>Kreatinin Clearance (nach Cockcroft Gault) ≥ 60 cc/min</p> <p>Serum Alaninaminotransferase/Aspartataminotransferase $\leq 2,5$ x Upper Limit of Normal (ULN)</p> <p>Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ mg/dL, außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom</p> <p>Herz-Ejektionsfraktion $\geq 50\%$, keine Anzeichen eines Perikardergusses im Echokardiogramm, keine klinisch signifikanten Befunde im Elektrokardiogramm</p> <p>Kein klinisch signifikanter Pleuraerguss</p> <p>Baseline-Sauerstoffsättigung $> 92\%$ bei Raumluft</p> <p>Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum- oder Urin-Schwangerschaftstest haben. Patientinnen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen haben oder die seit mindestens 2 Jahren postmenopausal sind, gelten nicht als gebärfähig.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Andere bösartige Erkrankungen als nicht-melanozytärer Hautkrebs oder Carcinoma in situ (z. B. Gebärmutterhals-, Blasen- oder Brustkrebs) in der Anamnese, sofern nicht seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei</p> <p>ASCT innerhalb von 6 Wochen vor oder nach der Infusion mit KTE-X19 oder Axi-Cel</p> <p>AlloSCT in der Anamnese</p> <p>Vorhergehende gegen CD19 gerichtete Therapie, mit Ausnahme von Patienten, die KTE-X19 oder Axi-Cel in dieser Studie erhielten und für eine erneute Behandlung in Frage kommen.</p> <p>Vorhergehende CAR-T-Zell Therapie oder Therapie mit anderen genetisch veränderten T-Zellen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Schwere allergische Reaktion vom Soforttyp, die auf Aminoglykoside zurückgeführt wird, in der Anamnese</p> <p>Vorliegen einer Pilz-, Bakterien-, Virus- oder anderen Infektion, die unkontrolliert ist oder mit intravenösen antimikrobiellen Mitteln behandelt werden muss. Unkomplizierte Harnwegsinfektionen und unkomplizierte bakterielle Pharyngitis sind zulässig, wenn diese auf eine aktive Behandlung ansprechen und der Medical Monitor von Kite hinzugezogen wurde.</p> <p>HIV-Infektion oder akute oder chronische aktive Hepatitis B oder C Infektion in der Anamnese. Bei Patienten mit einer Hepatitis Infektion in der Anamnese muss die Infektionsfreiheit durch serologische und genetische Standardtests bestätigt werden.</p> <p>Vorhandensein einer Verweilkanüle oder –drainage (z. B. perkutane Nephrostomiekanüle, Foley-Katheter, Gallengang-Drainage oder Pleural-, Peritoneal- und Perikardkatheter). Ommaya-Reservoirs und spezielle zentralvenöse Zugangskatheter, wie z. B. ein Port-a-Cath oder Hickman-Katheter, sind zulässig.</p> <p>Patienten mit nachweisbaren malignen Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit oder mit Gehirnmetastasen oder mit einem Lymphom des zentralen Nervensystems, malignen Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit oder Gehirnmetastasen in der Anamnese</p> <p>Vorliegen oder Anamnese einer Störung des zentralen Nervensystems, wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnerkrankung, Hirnödeme, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom oder einer Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des zentralen Nervensystems</p> <p>Myokardinfarkt, Herzangioplastie oder Stent, instabile Angina pectoris, aktive Arrhythmien oder andere klinisch signifikante Herzerkrankung in den letzten 12 Monaten vor Aufnahme in die Studie</p> <p>Patienten mit kardialatrialer oder kardial-ventrikulärer Lymphombeteiligung</p> <p>Symptomatische tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie in den letzten 6 Monaten vor Aufnahme in die Studie</p> <p>Mögliche Notwendigkeit einer dringenden Therapie aufgrund eines bestehenden oder bevorstehenden onkologischen Notfalls (z. B. Tumormasseneffekt, Tumorlyse-Syndrom)</p> <p>Primäre Immundefizienz</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Jeglicher medizinische Zustand, der die Beurteilung der Sicherheit oder Wirksamkeit der Studienbehandlung beeinträchtigen könnte</p> <p>Schwere allergische Reaktion vom Soforttyp gegen einen der in der Studie verwendeten Wirkstoffe, in der Anamnese</p> <p>Lebendimpfung ≤6 Wochen vor dem geplanten Start des Konditionierungsschemas</p> <p>Patientinnen im gebärfähigen Alter, die schwanger sind oder stillen, wegen der potenziell gefährlichen Auswirkungen der vorbereitenden Chemotherapie auf den Fötus oder den Säugling</p> <p>Patienten beider Geschlechter, die nicht bereit sind, ab dem Zeitpunkt der Einwilligung bis 6 Monate nach der KTE-X19- oder Axi-Cel-Infusion eine Empfängnisverhütung durchzuführen</p> <p>Nach Einschätzung des Prüfarztes ist es unwahrscheinlich, dass der Patient alle gemäß Protokoll erforderlichen Studienvisiten oder -abläufe, einschließlich Follow-up-Visiten abschließen oder die Studienanforderungen für die Teilnahme erfüllen kann.</p> <p>Autoimmunerkrankung (z. B. Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis, Systemischer Lupus), die zu einer Organverletzung führte oder eine systemische immunsuppressive oder krankheitsmodifizierende Therapie erforderte, innerhalb der letzten 2 Jahre</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	33 Zentren in Nordamerika und Europa
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Kohorte 1: KTE-X19, 2x10⁶ Zellen/kg oder Axi-Cel (jeweils als einmalige Infusion)</p> <p>Kohorte 2: KTE-X19, 0,5x10⁶ Zellen/kg, einmalige Infusion</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäre Zielkriterien:</p> <p>Objektive Ansprechrate (ORR), definiert als Komplettes Ansprechen (CR) oder Partielles Ansprechen (PR), beurteilt durch ein unabhängiges radiologisches Review Komitee gemäß der Lugano-Klassifikation</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <p>Dauer des Ansprechens (DOR)</p> <p>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</p> <p>ORR, beurteilt durch den Prüfarzt</p> <p>Progressionsfreies Überleben (PFS)</p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE)</p> <p>Auftreten von Anti-CD19-CAR-Antikörpern</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Anti-CD19-CAR-T-Zell-Level im Blut Zytokinlevel im Serum EQ-5D und EQ-5D VAS
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es sollten ca. 80 Patienten in der Kohorte 1 (zusätzlich 10 Patienten, die mit Axi-Cel behandelt werden sollen) und bis zu 40 Patienten in der Kohorte 2 eingeschlossen werden. Die primäre Analyse wurde durchgeführt, nachdem 60 Patienten in der Kohorte 1 eingeschlossen und mit KTE-X19 behandelt wurden und 6 Monate lang beobachtet wurden. Für den Wirksamkeitstest (ORR) haben die 60 KTE-X19 Patienten eine 96%ige Power einen Unterschied zwischen einer aktiven Therapie mit einer echten Ansprechrate von 50% und von einer Therapie mit einer Ansprechrate von 25% oder weniger mittels einem einseitigen α von 0,025 zu unterscheiden. Für die Patienten, die mit Axi-Cel behandelt werden und die Patienten in Kohorte 2 werden keine formalen Hypothesen getestet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Kohorte 1 Interimsanalyse 1: Nachdem 10 Patienten in Kohorte 1 mit KTE-X19 behandelt und für 30 Tage beobachtet wurden Interimsanalyse 2: Nachdem 20 Patienten in Kohorte 1 mit KTE-X19 behandelt wurden und ihr Ansprechen nach 3 Monaten beurteilt wurden Interimsanalyse 3: Nachdem 38 Patienten in Kohorte 1 mit KTE-X19 behandelt wurden und ihr Ansprechen nach 6 Monaten beurteilt wurden Interimsanalyse 4: Nachdem 44 Patienten in Kohorte 1 mit KTE-X19 behandelt und für 30 Tage beobachtet wurden Kohorte 2 Interimsanalyse 1: Nachdem 10 Patienten in Kohorte 2 mit KTE-X19 behandelt und für 30 Tage beobachtet wurden. Ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board (DSMB) kommt zu Interimsanalysen 1, 2 und 4 der Kohorte 1 sowie Interimsanalyse 1 der Kohorte 2 zusammen und prüft Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten. Bei der Interimsanalyse 2 erfolgt eine Futility-Analyse. Das DSMB spricht Empfehlungen zur Studiendurchführung auf Basis des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Behandlung mit KTE-X19 aus.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nein Nein Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse von Kohorte 1 wird anhand des Inferential-Analysis-Sets durchgeführt. Dieses enthält die ersten 60 mit KTE-X19 behandelten Patienten aus der Kohorte 1. Ein exakter Binominaltest wurde durchgeführt, um das OR mit der historischen Rate von 25% zu vergleichen. Für dichotomen Endpunkten werden 95%-KI nach folgenden Methoden durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Clopper-Person • Wilson's Methode • Agrest-Coull Methode • Modified Jeffrey's Methode Für die Endpunkt DOR, PFS, OS wird jeweils der Kaplan-Meier Ansatz verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen ECOG-PS Alter Geschlecht Abstammung Therapieresistenz Morphologische Merkmale Ki-67 Index T(11; 14) Erkrankungsstadium s-MIPI Anzahl der vorhergehenden Regime Vorheriger BTK-Inhibitor Vorhergehende Therapieregime Tumorlast
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a.) nicht zutreffend b.) Kohorte 1: 68 Patienten (KTE-X19 oder Axi-Cel, 2×10^6 Zellen/kg) Kohorte 2: 14 Patienten (KTE-X19, $0,5 \times 10^6$ Zellen/kg) c.) 60 Patienten aus Kohorte 1
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Abbildung 86
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erster Patient gescreent: 16. Mai 2016 Letzte Beobachtung für den primären Endpunkt: 23. Juli 2019

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Primäre Analyse beendet. Nachbeobachtung: 15 Jahre
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p>AlloSCT: Allogene Stammzelltransplantation (Allogeneic Stem Cell Transplantation); ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); ASCT: Autologe Stammzelltransplantation (Autologous Stem Cell Transplantation); Axi-Cel: Axicabtagen-Ciloleucel; BOR: Bestes objektives Ansprechen (Best Objective Response); BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CR: Vollständiges Ansprechen (Complete Response); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DSMB: Data Safety Monitoring Board; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HIV: Human Immunodeficiency Virus; KI: Konfidenzintervall; MCL: Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma); ORR: Objektive Ansprechrage (Objective Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); s-MIPI: Simplified Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index; UE: Unerwünschte Ereignisse; ULN: Oberes Limit (Upper Limit of Normal); VAS: Visuelle Analogskala</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

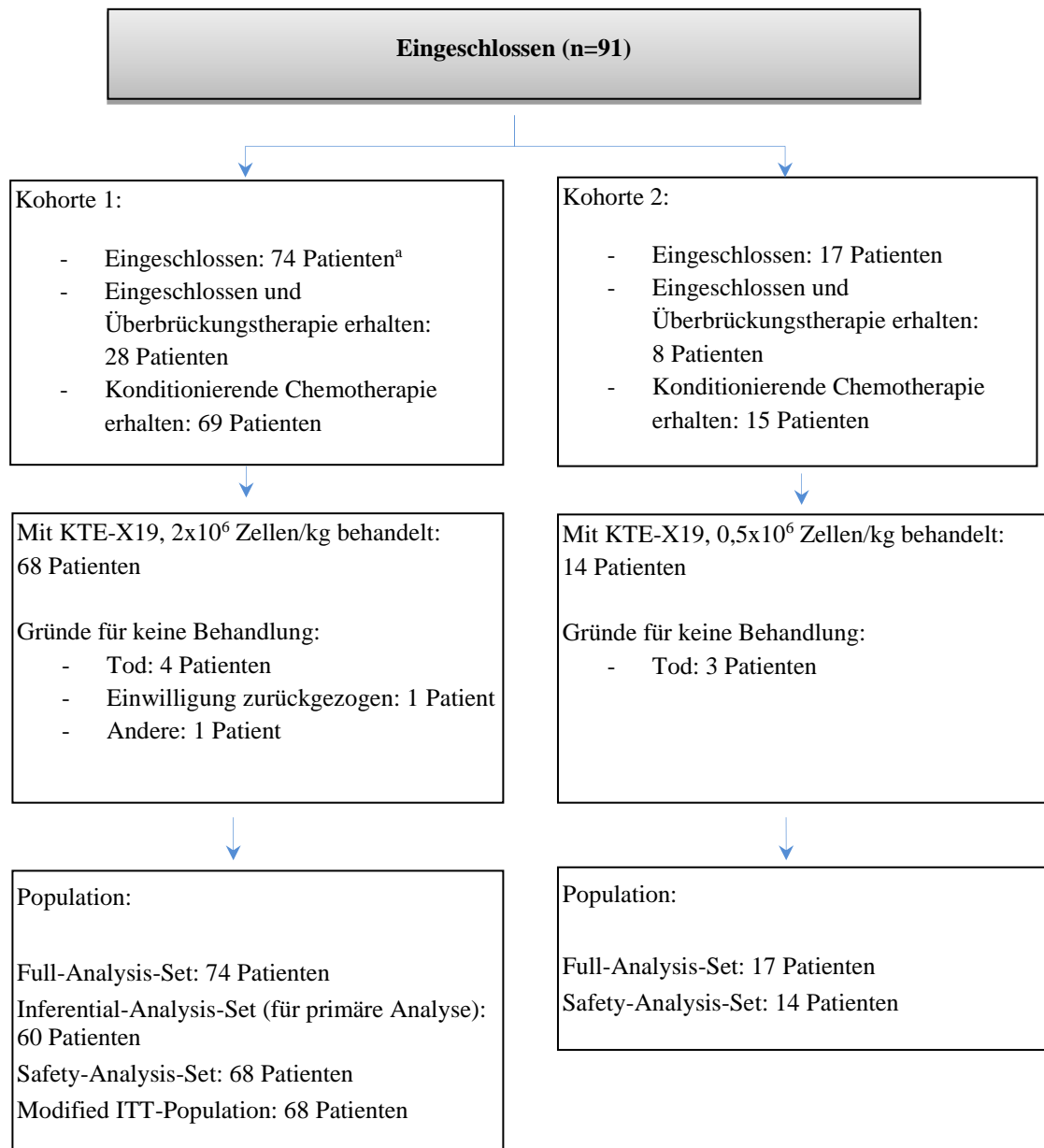


Abbildung 86: Flow-Chart der ZUMA-2

a: In Kohorte 1 wurden weitere 10 Patienten eingeschlossen, die jedoch mit Axi-Cel statt KTE-X19 behandelt wurden und daher hier nicht dargestellt sind.

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.

Da für diese Nutzenbewertung lediglich eine einarmige, unkontrollierte Studie (ZUMA-2) identifiziert wurde, wird auf eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte verzichtet. Bei nicht-randomisierten Studien wird per se von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Tabelle 4-82 (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: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5%) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
