

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Brexucabtagen-Autoleucel (Tecartus®)*

Gilead Sciences GmbH

## **Modul 4 A**

*Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren  
mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer  
akuter lymphatischer Leukämie (ALL)*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.09.2022

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik .....	27
4.2.1 Fragestellung .....	27
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	28
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien .....	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	47
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	48
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	60
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	66
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	66
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT .....	66
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	71
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	73

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	74
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	74
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	74
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	74
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	75
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	75
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	77
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	77
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	78
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	78
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	78
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	79
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	79
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	80
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	81
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	81
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	81
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	81
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	84
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	86
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	87
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten .....	88
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	88
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation .....	89
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene .....	119
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	120
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen .....	120
4.3.2.3.3.2	Vollständige Gesamtremission (OCR) – weitere Untersuchungen .....	130
4.3.2.3.3.3	Rezidivfreies Überleben (RFS) – weitere Untersuchungen .....	135
4.3.2.3.3.4	Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen .....	145
4.3.2.3.3.5	Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität – weitere Untersuchungen .....	152
4.3.2.3.3.6	Allogene Stammzelltransplantation (Allo SZT) – weitere Untersuchungen .....	156
4.3.2.3.3.7	EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen.....	160
4.3.2.3.3.8	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	164
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	172
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	211
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	212
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	212
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	213

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	220
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	220
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	220
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	220
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	221
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	221
4.6	Referenzliste.....	222
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>227</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>230</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>232</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>233</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>238</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>261</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
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 der Studie ZUMA-3, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-3 und des indirekten Vergleichs ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3 .....	21
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	28
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien für die Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	29
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	61
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	66
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	70
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	70
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-19 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	72
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	73

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	75
Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	75
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	76
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	76
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	76
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	79
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	79
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	79
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	80
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	88
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	92
Tabelle 4-37: Demographie der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS) .....	93
Tabelle 4-38: Demographie der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS) .....	94
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS) .....	95
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS) .....	99

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab/InO-naive Patienten, Matched ZUMA-3 (FAS) und SCA 1).....	102
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab/InO-vorthera-pierte Patienten, Matched ZUMA-3 (FAS) und SCA-2) .....	104
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Matched ZUMA-3 (FAS), SCA-1 + SCA-2) .....	105
Tabelle 4-44: Patientenfluss und Follow-up Zeiten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS) .....	110
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....	120
Tabelle 4-46: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen.....	120
Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS).....	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS).....	122
Tabelle 4-49: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, eingeschlossene Patienten ohne Infusion).....	123
Tabelle 4-50: Ergebnisse für OS (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen..	126
Tabelle 4-51: Ergebnisse für OS (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen..	126
Tabelle 4-52: Operationalisierung von OCR – weitere Untersuchungen .....	130
Tabelle 4-53: Ergebnisse für OCR (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS) .....	132
Tabelle 4-54: Ergebnisse für OCR (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS) .....	132
Tabelle 4-55: Ergebnisse für OCR (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-56: Ergebnisse für OCR (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen.....	134
Tabelle 4-57: Operationalisierung von RFS – weitere Untersuchungen.....	135
Tabelle 4-58: Ergebnisse für RFS (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS) .....	136
Tabelle 4-59: Ergebnisse für RFS (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS) .....	138
Tabelle 4-60: Ergebnisse für RFS (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-61: Ergebnisse für RFS (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen	143
Tabelle 4-62: Operationalisierung von DOR – weitere Untersuchungen .....	145
Tabelle 4-63: Ergebnisse für DOR(zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, Patienten mit OCR) .....	146

Tabelle 4-64: Ergebnisse für DOR (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS, Patienten mit OCR).....	147
Tabelle 4-65: Operationalisierung von MRD-Negativität – weitere Untersuchungen .....	152
Tabelle 4-66: Ergebnisse für MRD-Negativität (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS).....	153
Tabelle 4-67: Ergebnisse für MRD-Negativität (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS).....	154
Tabelle 4-68: Operationalisierung von Allo SZT – weitere Untersuchungen .....	156
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Allo SZT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS) .....	157
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Allo SZT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS) .....	158
Tabelle 4-71: Ergebnisse für Allo SZT (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen.....	159
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Allo SZT (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen.....	160
Tabelle 4-73: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen .....	160
Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, Phase 2).....	162
Tabelle 4-75: Ergebnisse für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS, Phase 2).....	163
Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen.....	164
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS).....	167
Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS).....	167
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, eingeschlossene Patienten ohne Infusion).....	167
Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS).....	168
Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, eingeschlossene Patienten ohne Infusion).....	170
Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SAS) – weitere Untersuchungen.....	209
Tabelle 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien .....	211



Tabelle 4-84: Ergebnisse der Studie ZUMA-3, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-3 und des indirekten Vergleichs ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3 .....	215
Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	220
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-3 .....	238
Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SCHOLAR-3 .....	255
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	262

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Abbildung 3: Studienaufbau (Phase 1 und 2).....	109
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) .	125
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) .	125
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 + SCA-2 - FAS) .....	127
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – FAS).....	128
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-2 – FAS).....	128
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 + SCA-2 – SAS) .....	129
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – SAS).....	129
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-2 – SAS).....	130
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zu RFS – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) .....	141
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot zu RFS – nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) .....	141
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot zu RFS – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) .....	142
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot zu RFS - nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) .....	142
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot zu RFS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – FAS) .....	144
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot zu RFS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – SAS) .....	144
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot zu DOR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Patienten mit OCR) .....	150
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot zu DOR – nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Patienten mit OCR) .....	150
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot zu DOR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Patienten mit OCR) .....	151

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot zu DOR - nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Patienten mit OCR) .....	151
Abbildung 22: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 1/3).....	173
Abbildung 23: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 2/3).....	174
Abbildung 24: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 3/3).....	175
Abbildung 25: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3).....	176
Abbildung 26: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3).....	177
Abbildung 27: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3).....	178
Abbildung 28: Subgruppenanalyse zu OCR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3) .....	179
Abbildung 29: Subgruppenanalyse zu OCR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3) .....	180
Abbildung 30: Subgruppenanalyse zu OCR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3) .....	181
Abbildung 31: Subgruppenanalyse zu CR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3) .....	182
Abbildung 32: Subgruppenanalyse zu CR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3) .....	183
Abbildung 33: Subgruppenanalyse zu CR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3) .....	184
Abbildung 34: Subgruppenanalyse zu RFS – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3) .....	185
Abbildung 35: Subgruppenanalyse zu RFS – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3) .....	186
Abbildung 36: Subgruppenanalyse zu RFS – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3) .....	187
Abbildung 37: Subgruppenanalyse zu DOR – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3) .....	188
Abbildung 38: Subgruppenanalyse zu DOR – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3) .....	189
Abbildung 39: Subgruppenanalyse zu DOR – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3) .....	190
Abbildung 40: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 1/3) .....	191

Abbildung 41: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 2/3) .....	192
Abbildung 42: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 3/3) .....	193
Abbildung 43: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3) .....	194
Abbildung 44: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3) .....	195
Abbildung 45: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3) .....	196
Abbildung 46: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 1/3) .....	197
Abbildung 47: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 2/3) .....	198
Abbildung 48: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 3/3) .....	199
Abbildung 49: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3) .....	200
Abbildung 50: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3) .....	201
Abbildung 51: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3) .....	202
Abbildung 52: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Phase 2) (Teil 1/3) .....	203
Abbildung 53: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Phase 2) (Teil 2/3) .....	204
Abbildung 54: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Phase 2) (Teil 3/3) .....	205
Abbildung 55: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Phase 2) (Teil 1/3) .....	206
Abbildung 56: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Phase 2) (Teil 2/3) .....	207
Abbildung 57: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Phase 2) (Teil 3/3) .....	208
Abbildung 58: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 1, Studienpopulation) ...	253
Abbildung 59: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 2, Studienpopulation) ...	254
Abbildung 60: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 1, Zielpopulation) .....	254
Abbildung 61: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 2, Zielpopulation) .....	255

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AML	Akute myeloische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
Allo SZT	Allogene Stammzelltransplantation
Ara-C	Cytarabin
BFBM	Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (Blast-Free Hypoplastic or Aplastic Bone Marrow)
Brexu-Cel	Brexucabtagen-Autoleucel
BTK	Bruton-Tyrosinkinase
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CD	Cluster of Differentiation
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplette Remission (Complete Remission)
CRh	Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematologic Recovery)
CRi	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery)
CRp	Komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Zahl der Blutplättchen (Complete Remission with Incomplete Platelet Recovery)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal Fluid)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVAD	Cyclophosphamid, Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin
DCO	Datenschnitt (Data Cutoff)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
DLBCL	Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma)
DLT	Dosislimitierende Toxizität
DOMP	Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Mercaptopurin
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DSMB	Data Safety Monitoring Board
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full-Analysis-Set
FLAG	Fludarabin, hochdosiertes Ara-C, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft versus Host Disease
HR	Hazard Ratio
HiDAC	High-dose Ara-C
IBMTR	Internationales Register für Knochenmarkstransplantationen (International Bone Marrow Transplant Registry)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IDA	Idarubicin
InO	Inotuzumab Ozogamicin
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LCI	Konfidenzintervalluntergrenze (Lower Confidence Interval)
LVD	Längste vertikale Dimension
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Max	Maximum
MCL	Mantelzell-Lymphom (Mantle Cell Lymphoma)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDS	Medidata Datenbank (Medidata Enterprise Data Store)
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
MLL	Mixed Lineage Leukemia
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
N	Anzahl der Patienten in der Studie
n	Anzahl der Patienten mit Merkmal
ND	Nicht durchgeführt
NE	Nicht auswertbar (Not Evaluable)
NR	Nicht erreicht (Not Reached)
NZ	Nicht zutreffend
OCR	Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PRES	Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom
PT	Preferred Term
r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RFS	Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Safety-Analysis-Set
SCA	Synthetischer Kontrollarm (Synthetic Control Arm)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
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
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosinkinase Inhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
Tisa-Cel	Tisagenlecleucel
UCI	Konfidenzintervallobergrenze (Upper Confidence Interval)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse
VAD	Vincristin, Dexamethason, optional Doxorubicin
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
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**

Brexucabtagen-Autoleucel (im Folgenden bezeichnet als „Brexu-Cel“) wurde am 14. Dezember 2020 erstmals durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) 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. Am 02. September 2022 erfolgte die Erweiterung der Zulassung von Brexu-Cel auf die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL).

Brexu-Cel 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Brexu-Cel 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 Brexu-Cel bei erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Brexu-Cel in diesem neuen Anwendungsgebiet zu bewerten, sollen gemäß der VerfO des G-BA vorrangig direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trial, RCT) herangezogen werden, die Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL untersuchen. In diesen Studien soll das zu bewertende Arzneimittel mit Therapien verglichen werden, die bisher in Deutschland für die Behandlung dieser Patienten eingesetzt werden. Dabei sind Studien, die patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berichten, zu bevorzugen.

Da für Brexu-Cel bisher keine Studien durchgeführt wurden, die diese Anforderungen erfüllen, wird im Folgenden auch Evidenz für einen indirekten Vergleich zwischen der offenen einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-3 und der retrospektiven Analyse SCHOLAR-3, die als supportive Studie ebenfalls Teil der Einreichung bei der EMA war, dargestellt.

##### **Datenquellen**

Die für dieses Dossier vorgelegte Evidenz umfasst die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-3 sowie der retrospektiven Analyse SCHOLAR-3 (historische Kontrolle). SCHOLAR-3 wurde durchgeführt und als supportive Studie an die EMA übermittelt, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-3 mittels eines historischen Vergleichs auf einer soliden Datenbasis zu interpretieren. Als Datenquellen dienen die entsprechenden Studienberichte bzw. technischen Reports. Darüber hinaus wurden Zusatzanalysen durchgeführt.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Aus der oben 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	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Andere Erkrankungen Gesunde Probanden Tierexperimentelle Studien
2	<b>Intervention</b>	Behandlung mit Brexu-Cel gemäß Fachinformation	Behandlung mit Brexu-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	
4	<b>Endpunkte</b>	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	<b>Studientyp</b>	RCT	Nicht RCT
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	
7	<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>a</sup>
<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>ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucl; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); r/r: rezidiert oder refraktär; 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	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Andere Erkrankungen Gesunde Probanden Tierexperimentelle Studien
2	<b>Intervention</b>	Behandlung mit Brexu-Cel gemäß Fachinformation	Behandlung mit Brexu-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	
4	<b>Endpunkte</b>	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	<b>Studientyp</b>	Keine Einschränkung	
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	
7	<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>a</sup>
<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>ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; r/r: rezidiert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

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

Da für diese Nutzenbewertung keine RCT, sondern eine einarmige, nicht-kontrollierte Studie (ZUMA-3) und eine retrospektive Kohortenstudie (SCHOLAR-3) dargestellt werden, 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 Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studienbeschreibungen erfolgen in Anhang 4-E basierend auf dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Die Zulassung von Brexu-Cel für r/r ALL-Patienten beruht auf den Ergebnissen der einarmigen Phase 1/2-Studie ZUMA-3. Die Effektivität der Behandlung mit Brexu-Cel wurde in dieser Studie anhand verschiedener Wirksamkeitsendpunkte gezeigt. So betrug in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie (Datenschnitt 23. Juli 2021) das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) (Phase 1+2) 23,1 Monate (Full-Analysis-Set [FAS]) bzw. 26,0 Monate (Safety-Analysis-Set [SAS]) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 25,1 Monaten (FAS) bzw. 24,1 Monaten (SAS). Etwa die Hälfte der Patienten (40 von 81 Patienten im FAS, 33 von 63 Patienten im SAS) war zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben oder wurde zensiert. Das mediane Rezidivfreie Überleben (Relapse-Free Survival, RFS) betrug im FAS 3,4 Monate (gemäß zentraler Beurteilung, Phase 2) bzw. 7,0 Monate (gemäß Prüfarztbeurteilung, Phase 1+2) und im SAS 11,6 Monate (gemäß zentraler Beurteilung, Phase 1+2) bzw. 11,6 Monate (gemäß Prüfarztbeurteilung, Phase 1+2). Es wurden in beiden Analysesets hohe Ansprechraten (Vollständige Gesamtremission [Overall Complete Remission, OCR] gemäß zentraler Beurteilung, Phase 1+2) von über 50% (FAS) bzw. über 70% (SAS) erreicht, die zudem mit 12,8 bis 20,0 Monaten (Median) lange aufrechterhalten werden konnten. Der Anteil an Patienten, die eine Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität (Phase 1+2) erreichten betrug im FAS 63% und im SAS 81%. Eine allo SZT (Phase 1+2) erhielten 14% der Patienten im FAS und 17% der Patienten im SAS. Auch Ergebnisse zum patientenberichteten Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Phase 2) liegen vor: zu Monat 6, dem letzten Zeitpunkt bevor die Anzahl der evaluierbaren Patienten deutlich sinkt und die Daten somit eingeschränkter interpretierbar sind, liegt jeweils eine mittlere Veränderung zu Screening von 11,1 Punkten (FAS und SAS) vor. Auch im Folgenden lässt sich eine weitere kontinuierliche Verbesserung beobachten. Zwischen Screening und Monat 24 verbesserte sich der mittlere Wert auf der EQ-5D VAS schrittweise von 66,1 Punkten auf 96,7 Punkte im FAS und von 67,4 Punkten auf 96,7 Punkte im SAS.

Diese Ergebnisse wurden konsistent über alle betrachteten Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich Patientengruppen mit ungünstigen Prognosefaktoren wie älteren Patienten, primär refraktären Patienten, Patienten mit frühem ersten Rezidiv ( $\leq 12$  Monate), Patienten mit Rezidiv nach einer allo SZT oder mit mehreren vorangegangenen Therapielinien.

Das in der Studie ZUMA-3 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Brexu-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen unerwünschten Ereignissen (UE) gehören insbesondere das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie neurologische Ereignisse. Diese treten jedoch in der Regel in den ersten Tagen und Wochen nach Gabe auf und sind größtenteils reversibel.

Bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils ist außerdem zu berücksichtigen, dass seit der 2021 erfolgten Erstzulassung von Brexu-Cel sowie zuvor schon seit 2018 mit anderen CAR-T-Zelltherapien in den behandelnden Kliniken zunehmend Erfahrungen gesammelt und dadurch wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt worden sind. Es wurden zudem umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung etabliert, die gewährleisten, dass Brexu-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind.

Obwohl es sich bei der ZUMA-3 um eine einarmige Studie handelt, sprechen die Ergebnisse für sich genommen schon für die gute Wirksamkeit von Brexu-Cel bei Patienten mit r/r ALL. Für die Nutzenbewertung ist jedoch zusätzlich Evidenz im Vergleich zu den derzeit im Versorgungsalltag angewandten Interventionen von großem Interesse. Da eine direkt vergleichende RCT in dieser Indikation und Therapielinie nur schwer zu realisieren ist, stellt der im vorliegenden Dossier dargestellte indirekte Vergleich mit Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 die bestmögliche Evidenz dar, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-3 einzuordnen.

In der Tabelle 4-3 sind die Ergebnisse der beiden Studien sowie des indirekten Vergleichs dargestellt. Ein Vergleich zwischen der Studie ZUMA-3 und der Kohortenstudie SCHOLAR-3 kann für die Endpunkte OS, RFS, OCR, CR und Allo SZT erfolgen.

Tabelle 4-3: Ergebnisse der Studie ZUMA-3, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-3 und des indirekten Vergleichs ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
<b>FAS</b>					
<b>OS</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1 + 2	81	23,1 [13,5; NE]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 + SCA-2 <sup>a</sup>	52	17,35 [8,48; NE]	52	5,29 [4,21; 9,23]	0,48 [0,28; 0,85] 0,0157
SCA-1 <sup>b</sup>	20	NE [13,5; NE]	20	10,25 [2,23; NE]	0,32 [0,11; 0,94] 0,1010
SCA-2 <sup>c</sup>	32	9,26 [3,94; 26,78]	32	4,76 [3,52; 6,83]	0,61 [0,32; 1,14] 0,1099
<b>OCR</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	31 (53,4)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	12 (60,0)	20	5,7 (28,5)	3,8 [1,0; 14,1] 0,0449

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert
<b>CR</b>					
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	24 (41,4)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	10 (50,0)	20	4,8 (24,0)	3,2 [0,8; 12,2] 0,0886
<b>RFS</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	3,4 [0,0; 12,4]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	3,71 [0,03; 12,94]	20	0,03 [0,03; 4,63]	0,50 [0,24; 1,06] 0,0719
<b>DOR</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	12,8 [5,2; NE]			
<b>MRD- Negativität</b>		<b>n (%)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1 + 2	81	51 (63)			
<b>Allo SZT</b>		<b>n (%)</b>		<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1 + 2	81	11 (14)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	4 (20,0)	20	6,6 (32,8)	0,5 [0,1; 2,2] 0,3602
<b>EQ-5D VAS</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>MW (SD)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Veränderung von Monat 6 <sup>e</sup> zu Screening (Phase 2)	22	11,1 (24,8)			
<b>SAS</b>					
<b>OS</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2	63	26,0 [15,9; NE]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 + SCA-2 <sup>a</sup>	39	25,43 [14,23; NE]	39	6,18 [3,52; 10,48]	0,35 [0,18; 0,70] 0,0030
SCA-1 <sup>b</sup>	16	NE [16,16; NE]	16	12,09 [2,20; NE]	0,31 [0,10; 0,97] 0,1155
SCA-2 <sup>c</sup>	23	15,90 [2,66; 26,02]	23	4,53 [3,12; 6,83]	0,38 [0,18; 0,80] 0,0088

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
	N	n (%)	N	n (%)	
<b>OCR</b>					<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	46 (73,0)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	13 (81,3)	16	6,8 (42,3)	5,9 [1,2; 29,3] 0,0234
<b>CR</b>					<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	38 (60,3)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	11 (68,8)	16	6,1 (38,1)	3,6 [0,8; 15,4] 0,0825
<b>RFS</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	11,6 [5,6; 22,1]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	10,35 [2,27; NE]	16	0,03 [0,03; 4,63]	0,34 [0,14; 0,79] 0,0186
<b>DOR</b>		<b>Median Monate [95%-KI]</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	20,0 [9,4; NE]			
<b>MRD- Negativität</b>		<b>n (%)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1+2	63	51 (81)			
<b>Allo SZT</b>		<b>n (%)</b>			<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2	63	11 (17)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	5 (31,3)	16	6,2 (38,5)	0,7 [0,2; 3,1] 0,6652
<b>EQ-5D VAS</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>MW (SD)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Veränderung von Monat 6 <sup>e</sup> zu Screening (Phase 2)	22	11,1 (24,8)			



Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3	Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
	N	n (%)		
UE				
Gesamtrate UE (Phase 1+2)	63	63 (100)	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben	
Gesamtrate UE Grad $\geq 3$ (Phase 1+2)	63	61 (97)		
Gesamtrate SUE (Phase 1+2)	63	49 (78)		
<p>a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 + SCA-2 betrachtet die kombinierte Patientengruppe aus SCA-1 und SCA-2  b: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  c: Der indirekte Vergleich mit SCA-2 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 mit Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  d: Anzahl der evaluierbaren Patienten zu Monat 6  e: Nach Monat 6 sank die Anzahl der evaluierbaren Patienten deutlich, so dass die nach Monat 6 erhobenen Werte eingeschränkter interpretierbar sind. Daher wird hier nur die Veränderung von Monat 6 zu Screening dargestellt.</p> <p>CR: Komplette Remission (Complete Remission); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; MW: Mittelwert; NZ: Nicht zutreffend; OR: Odds Ratio; OCR: Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm (Synthetic Control Arm); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Im Vergleich mit den Ergebnissen der SCHOLAR-3 zeigen sich für die durchgeführten Analysen statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für die Behandlung mit Brexu-Cel. Für den Vergleich mit dem synthetischen Kontrollarm (Synthetic Control Arm, SCA)-1+ SCA-2, basierend auf dem FAS der Studie ZUMA-3, ergibt sich ein Hazard Ratio (HR) von 0,48 [0,28; 0,85] und basierend auf dem SAS ein HR von 0,35 [0,18; 0,70]. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 52% (FAS) bzw. 65% (SAS). Die Vergleiche mit den einzelnen Kontrollarmen SCA-1 bzw. SCA-2 basierend auf dem FAS sowie SAS zeigen konsistente Ergebnisse.

Für den Endpunkt RFS zeigt der indirekte Vergleich ebenso deutliche und im SAS statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit Brexu-Cel gegenüber den Ergebnissen der SCHOLAR-3 Studie. Die Analysen im Kontrollarm SCA-1 basierend auf FAS und SAS der ZUMA-3 zeigen konsistent, dass durch die Behandlung mit Brexu-Cel das Risiko für ein Rezidiv mehr als halbiert wird (HR: 0,50 [0,24; 1,06], 0,34 [0,14; 0,79]).

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Brexu-Cel ist statistisch signifikant und um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-3. Die Chancen auf eine OCR bzw. komplette Remission (Complete Remission, CR) gemessen anhand des Odds Ratios sind in den durchgeführten Analysen mindestens vervierfacht bzw. verdreifacht.

Für den Endpunkt Allo SZT zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Therapie mit Brexu-Cel und den Ergebnissen der Studie SCHOLAR-3.

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

Bei der ALL handelt es sich um eine aggressive, schnell fortschreitende Erkrankung. Bisher steht für r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren mit der allo SZT zwar bereits eine potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung, die jedoch mit ausgeprägten Nebenwirkungen einhergeht. Diese können tödlich sein oder noch Jahre oder Jahrzehnte nach der Transplantation anhalten bzw. neu auftreten. Der Einsatz der allo SZT wird dabei zusätzlich durch das Alter, den allgemeinen Gesundheitszustand und die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders begrenzt. Darüber hinaus gilt als eine Voraussetzung für die allo SZT das Erreichen einer CR. Für die Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet haben sich nach dem Versagen der wichtigsten Bestandteile der konventionellen Therapien die Behandlungsmöglichkeiten zum Erreichen einer CR weitestgehend erschöpft. In Ermangelung anderer Optionen werden schon erfolgte Therapien trotz fehlenden Ansprechens wiederholt.

Die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt daher eine besondere Herausforderung dar und die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider, welche sich mit jeder weiteren Therapielinie weiter verschlechtert. In den meisten Fällen handelt es sich bei der r/r ALL immer noch um eine tödlich verlaufende Erkrankung. Dementsprechend besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen, mit denen höhere Ansprechraten und ein längeres Gesamtüberleben bzw. eine Heilung erreicht werden können.

Mit Brexu-Cel steht nun eine neue Therapie zur Verfügung, mit der bei diesen Patienten hohe Ansprechraten und ein dauerhaftes Überleben erreicht werden können. Der präsentierte indirekte Vergleich zwischen den Ergebnissen der Studie ZUMA-3 und Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 erlaubt eine Einordnung der beobachteten Effekte und die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten.

Es zeigen sich hier insbesondere klinisch relevante Vorteile von Brexu-Cel bezüglich des Gesamtüberlebens. Das Ausmaß dieser Effekte entspricht einer deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bezüglich der Überlebensdauer. Da die Konfidenzintervall (KI)-Obergrenze in den Analysen bei  $<0,95$  liegt, kann basierend auf diesen Ergebnissen ein beträchtlicher Zusatznutzen für den Endpunkt OS abgeleitet werden. Für den Endpunkt RFS kann zusätzlich ein geringer Zusatznutzen abgeleitet werden. Auch bezüglich der Ansprechraten ergeben sich klinisch relevante Vorteile von Brexu-Cel. Trotz der kleinen Stichprobenmenge lässt sich ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachweisen, wodurch ein geringer Zusatznutzen von Brexu-Cel bezüglich des Endpunkts OCR gezeigt werden kann.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die Behandlung mit Brexu-Cel zu einem verbesserten Ansprechen und einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens von Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt.

Dem gegenüber stehen die für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen, früh auftretenden und in der Regel reversiblen Nebenwirkungen. Da verschiedene CAR-T-Zelltherapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnte bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden, und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption, beispielsweise für erwachsene Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) ab dem zweiten Rezidiv sowie für pädiatrische und junge erwachsene ALL-Patienten bis einschließlich 25 Jahre, dar.

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zelltherapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Brexu-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht in Frage. Somit kann für Brexu-Cel im Vergleich zu anderen in der Versorgung von r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren eingesetzten Behandlungsmöglichkeiten ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Brexu-Cel wurde am 14. Dezember 2020 erstmals durch die EMA zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit r/r MCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen. Am 02. September 2022 erfolgte die Erweiterung der Zulassung von Brexu-Cel auf die Behandlung von erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL. Brexu-Cel wurde durch die EMA als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ausgewiesen [1]. Dies wurde im Rahmen des Zulassungsverfahrens bestätigt [2]. Gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V und § 12 VerfO des G-BA gilt der Zusatznutzen von Brexu-Cel durch die Zulassung und die Einordnung als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden als belegt [3]. Das vorliegende Dossier dient der Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brexu-Cel bei erwachsenen Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Brexu-Cel in diesem neuen Anwendungsgebiet zu bewerten, sollen gemäß der VerfO des G-BA vorrangig direkt vergleichende RCT herangezogen werden, die Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL untersuchen. In diesen Studien soll das zu bewertende Arzneimittel mit Therapien verglichen werden, die bisher in Deutschland für die Behandlung dieser Patienten eingesetzt werden. Dabei sind Studien, die

patientenrelevante Endpunkte in den Bereichen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit berichten, zu bevorzugen.

Da für Brexu-Cel bisher keine Studien durchgeführt wurden, die diese Anforderungen erfüllen, wird im Folgenden auch Evidenz für einen indirekten Vergleich zwischen der offenen einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-3 und der retrospektiven Analyse SCHOLAR-3, die als supportive Studie ebenfalls Teil der Einreichung bei der EMA war, 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	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Andere Erkrankungen Gesunde Probanden Tierexperimentelle Studien
2	<b>Intervention</b>	Behandlung mit Brexu-Cel gemäß Fachinformation	Behandlung mit Brexu-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
4	<b>Endpunkte</b>	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	<b>Studientyp</b>	RCT	Nicht RCT
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	
7	<b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>a</sup>
<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>ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); r/r: rezidiert oder refraktär; 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	<b>Patientenpopulation</b>	Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	Andere Erkrankungen Gesunde Probanden Tierexperimentelle Studien
2	<b>Intervention</b>	Behandlung mit Brexu-Cel gemäß Fachinformation	Behandlung mit Brexu-Cel abweichend von der Fachinformation Andere Interventionen
3	<b>Vergleichstherapie</b>	Nicht zutreffend <sup>a</sup>	
4	<b>Endpunkte</b>	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	<b>Studientyp</b>	Keine Einschränkung	
6	<b>Studiendauer</b>	Keine Einschränkung	

Kriterium		Einschluss	Ausschluss
7	Publikationstyp	Vollpublikation Ergebnisse aus Studienregistern oder Studienbericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Keine Vollpublikation (z. B. Notes, News, Short Surveys, Conference Abstracts) Review-Artikel Case Reports Studienregistereintrag ohne verfügbare Ergebnisse Jeglicher Publikationstyp, in welchem keine (zu schon identifizierten Informationsquellen) zusätzlichen Informationen dargestellt werden <sup>a</sup>
<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>ALL: Akute lymphatische Leukämie; ; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; r/r: rezidiert oder refraktär; 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 durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Brexu-Cel 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 durchgeführt.

In jeder Datenbank wurde nach Brexu-Cel gesucht. Aufgrund der geringen Anzahl an Treffern wurde auf 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](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-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 der oben genannten Fragestellung wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trails Register (EU-CTR) und über das International Clinical Trials Registry Platform (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.

Die Suche nach weiteren Untersuchungen zu der oben genannten Fragestellung wurde in den Studienregistern 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 –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der 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

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

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 Internetseite 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, 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 wurden in einem ersten Schritt um etwaige Dubletten bereinigt. Die folgende Selektion der Treffer aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Registersuche (Titel und/oder Abstracts der gefundenen Publikationen bzw. die Registereinträge) erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden 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 wurden 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 keine RCT, sondern eine einarmige, nicht-kontrollierte Studie (ZUMA-3) und eine retrospektive Kohortenstudie (SCHOLAR-3) dargestellt werden, 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)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Das Design und die Methodik der Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studienbeschreibungen erfolgen in Anhang 4-E basierend auf dem CONSORT-Statement.

---

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

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

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

#### 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 Studie ZUMA-3 werden die Patienten anhand der folgenden demografischen und allgemeinen Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Abstammung
- Region
- Land
- Größe
- Gewicht
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)

- Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation
- Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab
- Blinatumomab als letzte vorangegangene Therapie
- Vorangegangene Therapie mit Inotuzumab Ozogamicin (InO)
- Vorangegangene Therapie mit allo SZT
- Vorangegangene Therapie mit auto SZT
- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- Primär refraktär
- Rezidiert oder refraktär nach mindestens zwei Therapielinien
- Rezidiert oder refraktär nach allo SZT
- Erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten
- Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapie
- Vorangegangene Radiotherapie
- Anteil der Blasten im Knochenmark beim Screening
- Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline
- Anteil der Blasten im Knochenmark nach der Brückentherapie
- Extramedulläre Erkrankung zu Baseline
- ZNS Erkrankung beim Screening
- ZNS Erkrankung zu Baseline
- Größe der extramedullären Läsion zu Baseline
- Größe der Milz zu Baseline
- Anteil der CD19<sup>+</sup> Lymphoblasten zu Baseline nach Zentrallabor
- Mixed Lineage Leukemia (MLL) Translokation t(4;11) t(8;14)
- Komplexer Karyotyp ( $\geq 5$  chromosomale Abnormalitäten)

- Niedrige Hypodiploidie (30-39 Chromosomen)
- Nahezu Triploidie (60-78 Chromosomen)

In der retrospektiven Analyse SCHOLAR-3 werden die Patienten anhand der folgenden demografischen und allgemeinen Patientencharakteristika sowie Krankheitscharakteristika beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- ECOG-PS
- Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation
- Anteil der Blasten im Knochenmark
- Anzahl vorangegangener Therapielinien
- Extramedulläre Erkrankung
- Vorangegangene Therapie mit allo SZT
- Primär refraktär

#### **Analysesets**

- Im FAS der Studie ZUMA-3 wurden alle eingeschlossenen Patienten berücksichtigt.
- In das SAS der Studie ZUMA-3 wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Brexu-Cel ( $1 \times 10^6$  Zellen/kg) behandelt wurden.

#### **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*

- Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission, OCR)
- Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival, RFS)
- Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR)
- Minimale Resterkrankung (Minimum Residual Disease, MRD)-Negativität
- Allogene Stammzelltransplantation (Allo SZT)
- 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 Gesamtüberleben war als sekundärer Endpunkt definiert. Das OS ist in der Studie ZUMA-3 abhängig vom Analyseset definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Leukapherese und somit dem Tag des Studieneinschlusses (im FAS) oder dem Tag der Infusion von Brexu-Cel (im SAS) und dem Tod jeglicher Ursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem was früher eintritt.

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 [3]. Die Operationalisierung als Tod jeglicher Ursache wurde gewählt, um einen Selektionsbias aufgrund des Ausschlusses bestimmter Todesfälle auf Basis von vermuteter Kausalität zu vermeiden.

## Morbidität

### *Vollständige Gesamtremission (OCR)*

Die OCR-Rate gemäß Bewertung durch ein unabhängiges Reviewkomitee war als primärer Endpunkt definiert. Die OCR-Rate umfasst sowohl den Anteil an Patienten mit einer CR als auch mit vollständiger Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery, CRi). Die CR wird definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von  $\leq 5\%$  bei einer absoluten Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count, ANC) von  $\geq 1.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  und einer Thrombozytenzahl von  $\geq 100.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  im Blut. Ferner muss bei Vorliegen einer extramedullären Erkrankung im bildgebenden Verfahren eine CR nach den International Working Group (IWG)-Kriterien von 2007 gezeigt werden [4]. Die CRi wird analog zur CR definiert, allerdings muss hier nur entweder die ANC von  $\geq 1.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  oder die Thrombozytenzahl von  $\geq 100.000$  Zellen/ $\mu\text{l}$  erreicht werden, während der jeweils andere Parameter kleiner als der jeweils geforderte Grenzwert ist.

Die Bewertung der OCR erfolgte in der Studie ZUMA-3 sowohl durch ein unabhängiges Reviewkomitee als auch durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse). Durch das unabhängige Reviewkomitee werden die Kriterien zentral und verblindet geprüft, weshalb dies eine neutrale und ergebnisunabhängige Beurteilung ermöglicht. Im Folgenden wird von der zentralen Beurteilung bzw. Prüfarztbeurteilung gesprochen.

Das Erreichen einer CR/CRi ist das primäre Ziel bei der Behandlung von r/r ALL-Patienten [5, 6]. Gemäß der Aussage klinischer Experten in der mündlichen Anhörung zu Blinatumomab in der Indikation Ph+ r/r ALL (Verfahren D-610) hängt das Erreichen einer CR oder CRi lediglich vom Zeitpunkt der Analyse ab (zunächst wird die CRi erreicht, nachfolgend die CR), so dass es für die weitere Behandlung des Patienten, z. B. mit einer allo SZT, unerheblich ist ob eine CR oder CRi gemessen wurde [6]. Der Endpunkt OCR ist somit von höchster Relevanz für die Beurteilung des Therapieansprechens.

Bei der ALL wird durch eine rasche Ausbreitung unreifer leukämischer Blasten das normale blutbildende Knochenmark verdrängt, so dass dessen Funktion in Folge stark eingeschränkt wird und es zur zunehmenden Insuffizienz der normalen Hämatopoese kommt. Dadurch sind lebenswichtige Funktionen wie die Immunabwehr, die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und die Blutgerinnung gestört, womit sich die typischen Krankheitszeichen einer Leukämie erklären lassen. Das Erreichen einer OCR entspricht einer Erholung der Blutwerte und geht mit einer Verringerung klinischer Symptome einer r/r ALL einher. Dies resultiert in einer deutlichen Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten. Zudem ist das Erreichen einer OCR insbesondere im Rezidiv eine Grundvoraussetzung für ein Langzeitüberleben bzw. die Heilung der Patienten, da diese vor der Durchführung einer allo SZT erreicht werden sollte [7-9]. Der prognostische Wert der CR und die Relevanz für den Patienten wurden im Rahmen von frühen Nutzenbewertungen in der Indikation ALL zudem vom G-BA bestätigt [10, 11]. Daher ist die OCR als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen.

### ***Rezidivfreies Überleben (RFS)***

Das RFS war als sekundärer Endpunkt definiert. Das RFS ist in der Studie ZUMA-3 abhängig vom Analyseset definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Leukapherese, und somit dem Tag des Studieneinschlusses (FAS) oder dem Tag der Infusion von Brexu-Cel (SAS) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Ein Rezidiv wird definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von >5% oder ein Blastenanteil von >1% im Blut oder der Nachweis einer extramedullären Erkrankung nach den IWG-Kriterien von 2007 [4]. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-off Datum kein Rezidiv erlitten hatten und am Leben waren, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-off Datum keine Komplettremission (CR oder CRi) erreicht hatten, wurden als Patienten mit RFS-Ereignis an Tag 0 gezählt. Separat wird das RFS noch ausschließlich für Patienten mit CR oder CRi sowie ausschließlich für Patienten mit CR ausgewertet. Somit werden in diesen Analysen nur Patienten mit einem Rezidiv nach OCR bzw. CR erfasst um eine potenzielle Verzerrung aufgrund der Patienten ohne jeweiliger Remission auszuschließen. Die Bewertung des RFS erfolgte in der Studie ZUMA-3 sowohl durch eine zentrale Beurteilung als auch durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse).

Bei der Behandlung der r/r ALL stellt die Induktion und anschließende Aufrechterhaltung einer CR das wichtigste Therapieziel dar. Das Erreichen einer CR ist die Voraussetzung für die Durchführung einer kurativen Konsolidierungstherapie, z. B. einer Stammzelltransplantation, durch die eine Heilung der Patienten erreicht werden kann [5]. Tritt nach dem Erreichen einer CR ein Rezidiv auf, bedeutet dies für den Patienten, dass der Versuch der Heilung gescheitert ist und sofern möglich eine erneute Therapie begonnen werden muss. In späteren Therapielinien stehen jedoch nach einem erneuten Rezidiv häufig keine weiteren Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung oder der Allgemeinzustand der Patienten ist zu schlecht, um eine erneute intensive Therapie zu beginnen. Eine Heilung ist somit nicht mehr möglich. Zudem gehen Rezidive, insbesondere Frührezidive, mit einer gravierenden Verschlechterung der Prognose einher. Aufgrund dessen werden Rezidive in der ALL generell als medizinische Notfälle betrachtet [5]. Dies unterstreicht die enorme Bedeutung von Rezidiven als einschneidende und patientenrelevante Ereignisse in der ALL und somit auch des Endpunktes RFS.

Der G-BA bewertete Rezidive bzw. das RFS „als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potenziellen Heilung der Erkrankung“ bereits 2019 im Nutzenbewertungsverfahren zu Gemtuzumab Ozogamicin in der Indikation akute myeloische Leukämie (AML) als patientenrelevant [12]. Diese Einschätzung wurde sowohl im Nutzenbewertungsverfahren von 2020 zu Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) in der Indikation ALL als auch in der Niederschrift zum Beratungsgespräch für Brexu-Cel in der Indikation ALL vom G-BA bestätigt: „Liegt ein potenziell kurativer Therapieansatz vor, so können Rezidive patientenrelevant sein.“ [13] sowie „Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der Versuch der Heilung durch den kurativen Therapieansatz nicht erfolgreich war. Daher stellen ausgehend vom einem kurativen Therapieansatz Rezidive patientenrelevante Ereignisse dar.“ [14]. Entscheidend für die Einschätzung des RFS als patientenrelevanter Endpunkt ist somit, dass es sich bei der Behandlung mit Brexu-Cel um einen potenziell kurativen Therapieansatz handelt.

***Dauer des Ansprechens (DOR)***

Die DOR war als sekundärer Endpunkt definiert. Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten Erreichen einer OCR (CR oder CRi) bis zum Rezidiv oder bis zum Tod jeglicher Ursache ohne dokumentiertes Rezidiv. OCR und Rezidiv werden dabei definiert wie oben unter den jeweiligen Abschnitten beschrieben. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine OCR zeigten. Patienten, die bis zum jeweiligen Cut-Off-Datum die Kriterien für ein Rezidiv nicht erfüllten und nicht verstorben waren, wurden zu ihrem letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung zensiert. Die Analysen der DOR wurden sowohl gemäß zentraler Beurteilung als auch gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt (Sensitivitätsanalyse) vorgenommen.

Die DOR ist gleichbedeutend mit einer krankheitsfreien Zeitspanne ohne Anzeichen und Symptome der Erkrankung. In dieser Zeit muss der Patient sich weder einer erneuten Therapie 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 [15, 16]. Somit stellt die DOR einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

***Minimale Resterkrankung (MRD) – Negativität***

Die MRD-Negativität war als sekundärer Endpunkt definiert. Dieser Endpunkt erfasst den Anteil der Patienten mit einer MRD  $<10^{-4}$  gemäß einer vom Zentrallabor durchgeführten Standarduntersuchung mittels Durchflusszytometrie. Patienten wurden als MRD-negativ betrachtet, wenn sie zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion, d.h. zu Tag 28, Woche 8 oder Monat 3, eine MRD-negative Remission erreichten.

Die MRD-Negativität gehört zu den Standard-Ansprechkriterien zur Verlaufskontrolle der r/r ALL und soll regelmäßig unter und nach der Therapie bestimmt werden [5]. Zwar ist die prognostische Bedeutung einer MRD-Negativität nach einem Rezidiv weniger eindeutig als in der Erstlinientherapie, in der Regel wird aber auch im Rezidiv idealerweise das Erreichen einer erneuten CR mit MRD-Negativität angestrebt [5, 6]. Das Erreichen einer MRD-Negativität entspricht einer weiteren Normalisierung des peripheren Blutbilds über eine CR ohne MRD-Negativität hinaus. Patienten mit persistierender MRD haben zudem eine höhere Rezidivrate als Patienten mit MRD-Negativität [5]. Aufgrund der klinischen Bedeutung des MRD-Status und seines Stellenwertes für die Therapiesteuerung ist die MRD-Negativität als hochrelevanter Endpunkt zu betrachten.

***Allogene Stammzelltransplantation (Allo SZT)***

Der Endpunkt Allo SZT war als sekundärer Endpunkt definiert und erfasst den Anteil der Patienten mit einer allo SZT nach der Brexu-Cel-Infusion an allen transplantationsfähigen Patienten mit passendem Spender.

Die allo SZT stellt bisher für erwachsene Patienten mit r/r ALL den einzigen potenziell kurativen Behandlungsansatz dar und nimmt daher einen besonderen Stellenwert ein [5, 17, 18]. Durch die Einführung der CAR T-Zelltherapie in die Behandlung der ALL könnte sich dies in Zukunft ändern. Sowohl Tisa-Cel (zugelassen für Patienten bis 25 Jahre) als auch Brexu-Cel (zugelassen für Patienten ab 26 Jahren) haben die Heilung der Patienten als Therapieziel. Langzeitdaten zum Überleben werden zeigen ob dieses Ziel für einen Großteil der Patienten tatsächlich erreicht wird. Jedoch ist gemäß der aktuellen Leitlinien das primäre Therapieziel derzeit weiterhin die Durchführung einer allo SZT nach Erreichen einer Remission und bei individueller Eignung des Patienten und Verfügbarkeit eines passenden Spenders [5]. Die Durchführung einer allo SZT bietet den r/r ALL-Patienten die erneute Chance auf eine potenzielle Heilung und ist somit von hoher Patientenrelevanz. Dies wurde vom G-BA bereits im Rahmen des 2021 durchgeführten Nutzenbewertungsverfahrens zu Blinatumomab im Anwendungsgebiet r/r ALL bestätigt [19].

### ***EQ-5D VAS***

Die EQ-5D VAS wurde als sekundärer Endpunkt definiert. 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 [20]. 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 [20, 21]. 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 [13, 22].

Im Dossier werden die mittleren Werte der EQ-5D VAS zu Studienbeginn sowie zu den Nachbehandlungsvisiten (Tag 28, Monat 3, 6, 9, 12, 15, 18 und 24) dargestellt. Außerdem wird der Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung der EQ-5D VAS um  $\geq 7$  Punkte sowie  $\geq 15$  Punkte dargestellt. Der Schwellenwert 7 war als etablierter Schwellenwert für eine relevante klinische Veränderung (Minimal Important Difference, MID) der EQ-5D VAS präspezifiziert und wird daher ebenso wie der Schwellenwert von 15 Punkten, welcher den vom IQWiG vorgeschlagenen 15% der Skalenspannweite entspricht, für die Responderanalysen gewählt [23, 24].

## Sicherheit

### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

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.

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. ALL) 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 Brexu-Cel tödlich endete, wurde das Ereignis als SUE Grad 5 gemäß der National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) Version 4.03 erfasst.

### *Erhebung UE*

Die UE werden von Studieneinschluss (d. h. ab der Leukapherese) bis 3 Monate nach der Infusion von Brexu-Cel erhoben. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach Behandlung mit Brexu-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische UE berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Graft-versus-host Erkrankung, Autoimmunerkrankungen sowie neue/sekundäre Malignitäten. Für Patienten, welche in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Brexu-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z. B. Leukapherese, konditionierende Chemotherapie) oder mit dem Beginn einer gegebenenfalls anschließenden Antikrebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt.

Zudem sollten alle während der Studie aufgetretenen Todesfälle berichtet werden

Die UE werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 oder höher kodiert. Der Schweregrad der UE wird nach NCI-CTCAE Version 4.03 erhoben. Ereignisse im Zusammenhang mit dem CRS werden als Syndrom mit Hilfe einer für das CRS spezifischen Bewertungsskala klassifiziert [25]. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit dem CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UE berichtet und ihr Schweregrad nach NCI-CTCAE bestimmt. Alle UE werden anhand der MedDRA SOC sowie der PT und dem

höchsten Schweregrad erfasst. Insgesamt wird die oben beschriebene Erhebung über MedDRA als hinreichend spezifisch und sensitiv für das Auftreten des jeweiligen UE angesehen.

### ***Schwerwiegende UE (SUE)***

Ein SUE ist ein UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt [26]:

- 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

Ein UE erfüllt das Kriterium „erfordert stationären Krankenhausaufenthalt“ wenn das auftretende Ereignis die Aufnahme in eine medizinische Einrichtung (z. B. Aufenthalt über Nacht) notwendig macht. Ereignisse, die eine Ausweitung der Versorgung eines bereits hospitalisierten Patienten notwendig machen, werden als SUE erfasst. Wenn ein Prüfarzt ein Ereignis als klinisch wichtig einstuft, kann dieses Ereignis über das Kriterium „aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis“ als SUE eingestuft werden, auch wenn es keines der anderen Kriterien erfüllt.

Der Prüfarzt sollte alle SUE berichten, die zwischen dem Screening und dem Zeitpunkt drei Monate nach der Infusion von Brexu-Cel oder dem Beginn einer gegebenenfalls anschließenden Antikrebstherapie auftraten, je nachdem was früher eintritt. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach der Infusion von Brexu-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische SUE berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Graft-versus-host Erkrankung, Autoimmunerkrankungen sowie neue/sekundäre Malignitäten. Für Patienten, die eine allo SZT erhielten, werden nur SUE, die mit Brexu-Cel in Verbindung stehen, erhoben. Diese SUE werden vom Beginn der vorbereitenden Behandlung für die SZT bis 24 Monate nach der Infusion mit Brexu-Cel oder bis zur Progression, je nachdem was zuerst eintritt, berichtet. Alle SUE, die als mit Brexu-Cel in Verbindung stehend betrachtet werden, sollten unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens berichtet werden. Für Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder die in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Brexu-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für SUE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z.B. Screening, Leukapherese, Lymphodepletion) oder wenn eine gegebenenfalls anschließende Antikrebstherapie begonnen wird, je nachdem was zuerst eintritt.

### ***Therapieabbruch aufgrund eines UE***

Die Infusion mit Brexu-Cel wird einmalig verabreicht. Ein Therapieabbruch aufgrund eines UE 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 Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

---

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

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



Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. 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 jeweils eine Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. der Vergleichstherapie 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.

*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.*

Gemäß Statistischem Analyseplan (SAP) der ZUMA-3 basiert die primäre Analyse für OCR auf dem zentralen radiologischen Review der Krankheitsbeurteilungen. Hier erfolgen Sensitivitätsanalysen basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes. Für die Wirksamkeitsendpunkte CR, CRi, RFS, DOR und MRD-Negativität erfolgen primäre Analyse und Sensitivitätsanalyse analog.

---

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

#### 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 Vorgabe 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 unterschiedlichen 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.

### ZUMA-3

Für Orphan Drugs ist gemäß VerfO des G-BA prinzipiell keine Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen erforderlich [3]. Dennoch werden im Folgenden die im Rahmen der Studie ZUMA-3 betrachteten Subgruppen für alle dargestellten Wirksamkeitsendpunkte sowie für die Sicherheitsendpunkte dargestellt. Dabei werden die Subgruppenanalysen ausschließlich für das größte Patientenkollektiv dargestellt. Das heißt sofern Ergebnisse für die beiden Studienphasen der ZUMA-3 (Phase 1 + 2) zusammen vorliegen werden für diese Ergebnisse Subgruppenanalysen dargestellt. Für den Endpunkt EQ-5D VAS werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Phase 2 dargestellt, da dieser nur in Phase 2 erhoben wurde. Für Sensitivitätsanalysen (Prüfarztbeurteilung) werden keine Subgruppenanalysen durchgeführt. Folgende Subgruppenvariablen mit den jeweiligen Trennpunkten werden analysiert:

- Geschlecht (männlich vs. Weiblich)
- Alter kategorial 1 (18 bis 39 Jahre vs. 40 bis 64 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Alter kategorial 2 (18 bis 39 Jahre vs. 40 bis 59 Jahre vs.  $\geq 60$  Jahre)
- Alter kategorial 3 (18 bis 25 Jahre vs.  $> 25$  Jahre)
- Alter kategorial 4 ( $< 65$  Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Abstammung (Indoamerikanisch oder Alaskanativ vs. Asiatisch vs. Schwarz oder Afroamerikanisch vs. Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner vs. Weiß vs. Andere)
- Land (Kanada vs. Deutschland vs. Frankreich vs. Niederlande vs. USA)
- Region (Nordamerika vs. Europa)
- Extramedulläre Erkrankung ( ja vs. nein)
- ZNS Erkrankung beim Screening (CNS-1 vs. CNS-2)
- Anteil der CD19<sup>+</sup> Lymphoblasten zu Baseline nach Zentrallabor ( $\geq 95\%$  vs.  $< 95\%$ )
- Anteil der Blasten im Knochenmark beim Screening kategorial 1 ( $\leq 5\%$  vs.  $> 5\%$  bis 25% vs.  $> 25\%$  bis 50% vs.  $> 50\%$  bis 75% vs.  $> 75\%$  bis 100%)
- Anteil der Blasten im Knochenmark beim Screening kategorial 2 (0% bis  $\leq 25\%$  vs.  $> 25\%$  bis 100%)

- Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline kategorial 1 ( $\leq 5\%$  vs.  $>5\%$  bis  $25\%$  vs.  $>25\%$  bis  $50\%$  vs.  $>50\%$  bis  $75\%$  vs.  $>75\%$  bis  $100\%$ )
- Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline kategorial 2 ( $0\%$  bis  $\leq 25\%$  vs.  $>25\%$  bis  $100\%$ )
- Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation (ja vs. nein)
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien kategorial 1 (1 vs. 2 vs. 3 vs.  $\geq 4$ )
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien kategorial 2 (1 vs.  $>1$ )
- Nachfolgende Therapie mit allo SZT (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit allo SZT (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab (ja vs. nein)
- Blinatumomab als letzte vorangegangene Therapie (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit InO (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab und allo SZT (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit allo SZT und InO (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab und InO (ja vs. nein)
- Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab, allo SZT und InO (ja vs. nein)
- Erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten (ja vs. nein)
- Primär refraktär (ja vs. nein)
- Rezidiviert oder refraktär nach allo SZT (ja vs. nein)
- Rezidiviert oder refraktär nach mindestens zwei Therapielinien (ja vs. nein)
- ECOG-PS (0 vs. 1)

### **SCHOLAR-3 und indirekter Vergleich**

Da der indirekte Vergleich als solcher bereits ein erhöhtes Verzerrungspotential aufweist, wird die weitergehende Untersuchung von Effektmodifikatoren im Rahmen der SCHOLAR-3 sowie des damit verbunden indirekten Vergleichs als nicht sinnvoll erachtet.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Benennung aller potenziellen 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.*

### **Propensity-Score-Matching**

Bei der einzigen eingeschlossenen Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3) handelt es sich um eine einarmige Studie, weshalb kein adjustierter Vergleich mit Brückenkomparator durchgeführt werden kann. Um dennoch die Ergebnisse der Studie ZUMA-3 besser einordnen zu können, wird ein synthetischer Kontrollarm (Synthetic Control Arm, SCA) mittels Propensity-Score-Matchings erzeugt. Dazu werden die gesammelten Daten der historischen klinischen Studien aus der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 auf Patientenebene verwendet.

Im Kontext von randomisierten klinischen Studien wird davon ausgegangen, dass aufgrund der Randomisierung die Behandlungsgruppen bezüglich der Baselinecharakteristika vergleichbar sind. Da den Patienten aus den beiden Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 die Behandlungen nicht durch Randomisierung zufällig zugeordnet wurden, wird die Methode des Propensity-Score-Matchings angewendet, um die Baselinecharakteristika zwischen den zu vergleichenden Behandlungsgruppen zu balancieren. Damit soll sichergestellt werden, dass die zu beobachtenden Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen der Intervention Brexu-Cel zugeschrieben werden können.

Dabei wird gemäß SAP der Studie SCHOLAR-3 folgendermaßen vorgegangen. In einem ersten Schritt wird der SCA erzeugt, im zweiten Schritt wird dieser angewandt und es erfolgt eine Schätzung des Behandlungseffekts anhand der Analysen der Endpunkte (z.B. Überlebenszeitanalysen).

Bei der Erzeugung des SCA müssen vier Schritte durchlaufen werden, welche im Folgenden näher erläutert werden:

1. Schritt: Datenaufbereitung (Verfügbarkeit und Qualität, Mapping, Standardisierung, Kovariablen)
2. Schritt: Schätzen des Propensity-Scores (statistisches Modell)
3. Schritt: Propensity-Score Algorithmus zur Balancierung (Matching)
4. Schritt: Evaluierung der Ähnlichkeit der Baselinecharakteristika

Anschließend wird der resultierende Kontrollarm für die Analysen verwendet.

### ***Datenaufbereitung***

Als erstes werden für die retrospektive Kohortenstudie historische klinische Studien gesucht, die sich bezüglich Studiendesign, Behandlung, Ort und Zeitpunkt der Studie und erhobene Endpunkte für einen indirekten Vergleich eignen. Anschließend wird auf Patientenebene nach passenden Patienten aus den vorher identifizierten Studien gesucht. Dafür werden Einschlusskriterien bezüglich Indikation, Vortherapien, Status der Erkrankung, Gesundheitszustand und demografische Merkmale festgelegt. Für die spätere Berechnung des Propensity-Scores werden ausschließlich Baselinevariablen berücksichtigt, die keine oder nur wenige fehlende Werte (<15%) aufweisen. Die Schwelle von 15% soll als Kompromiss zwischen dem Wunsch nach möglichst vielen Patienten für den SCA und dem nach möglichst wenig fehlenden Werten dienen. Für kategoriale Baselinevariablen werden fehlende Werte als unbekannt kodiert und entweder einer bereits bestehenden Kategorie für nicht-fehlende Werte hinzugefügt oder in einer eigenen Kategorie zusammengefasst. Fehlende Werte bei stetigen Baselinevariablen werden durch eine einfache Imputation ersetzt. Dafür werden die fehlenden Werte anhand von Schätzungen aus Regressionsmodellen unter Verwendung einer aus einer Complete Case Analyse geschätzten Mittelwert- und Kovarianzmatrix ersetzt.

### ***Schätzen des Propensity-Scores***

Der Propensity-Score wird anhand einer logistischen Regression als Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zur Studie ZUMA-3 gehört und die Intervention Brexu-Cel erhält in Abhängigkeit der Baselinecharakteristika, definiert:

$$p(x) = P(T = 1 | X = x)$$

wobei  $T=1$  gilt, wenn ein Patient zur Studie ZUMA-3 gehört und mit Brexu-Cel behandelt wird, andernfalls gilt  $T=0$ .  $X$  stellt einen Vektor von Kovariablen dar, der mit in das Modell eingeht. Dabei werden demografische Merkmale wie Alter und Baselinecharakteristika, die in allen

Studien vorkommen und als potenzielle Confounder eingeschätzt werden, wie ECOG-PS und Anzahl vorangegangener Therapielinien, berücksichtigt. Es erfolgt keine weitere Variablenselektion der Kovariablen, um die beste Vergleichbarkeit der Behandlungsarme zu erzielen.

### ***Propensity-Score Algorithmus***

Bei ausreichenden Patientenzahlen sollen die prognostischen Faktoren Anzahl vorangegangener Therapielinien und vorherige allo SZT exakt gematcht werden. Für die Kovariablen Alter, Geschlecht, ECOG-PS, Philadelphia Chromosom, Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline und Extramedulläre Erkrankung zu Baseline soll das Propensity-Score-Matching verwendet werden. Sollten die Patientenzahlen zu klein sein, soll ausschließlich das Propensity-Score-Matching zur Erstellung des SCA verwendet werden. Es wird das Greedy Nearest-Neighbor Matching ohne Zurücklegen und mit festem Matchingverhältnis 1:1, orientiert an dem bei RCT gängigen Randomisierungsverhältnis von 1:1, angewendet.

Beim Greedy Nearest-Neighbor Matching Algorithmus wird folgendermaßen vorgegangen. Nachdem für alle Patienten, die aus den beiden Studien in die Analyse eingeschlossen werden sollen, der Propensity-Score berechnet wurde, werden die Patienten des Interventionsarms aus der Studie ZUMA-3 in eine zufällige Reihenfolge gebracht. Dann wird der erste Patient des Interventionsarms mit dem Patienten aus der Studie SCHOLAR-3 gematcht, der den ähnlichsten Propensity-Score hat. Dabei muss ein vorher definierter maximaler Abstand, Caliper genannt, eingehalten werden. Hierbei wird ein Caliper von 0,25 der gepoolten Standardabweichung des Logit des Propensity-Scores der beiden Gruppen festgelegt. Nachdem das Matchingverfahren ohne Zurücklegen gewählt wurde, bedeutet das, dass der ausgewählte Matchingpartner der Studie SCHOLAR-3 für die nächsten zu matchenden Patienten des Interventionsarms nicht mehr zur Auswahl steht. Wenn dieses Vorgehen für alle Patienten der Intervention abgeschlossen wurde, resultiert der SCA, bestehend aus allen Patienten der Studie SCHOLAR-3, die mit einem Patienten des Interventionsarms der Studie ZUMA-3 gematcht wurden.

Wenn für weniger als 20% der Patienten aus der Studie ZUMA-3 keine geeigneten oder ausreichenden Patienten aus der Studie SCHOLAR-3 gefunden werden, werden diese ZUMA-3-Patienten aus den Analysen ausgeschlossen. Wenn für mehr als 20% der Patienten aus der Studie ZUMA-3 keine geeigneten oder ausreichenden Patienten aus der Studie SCHOLAR-3 gefunden werden, werden alternative Matching-Verfahren, sogenannte Full Matching Verfahren, angewendet. Beim Full Matching werden gematchte Patienten in Gruppen zusammengefasst, wobei jede Gruppe aus einem Patienten der Studie ZUMA-3 und mindestens einem Patienten der Studie SCHOLAR-3 oder umgekehrt besteht.

### ***Evaluierung der Ähnlichkeit der Baselinecharakteristika***

Nach der Erstellung des SCA soll überprüft werden, ob das Propensity-Score-Matching zu dem gewünschten Ergebnis geführt hat und die Verteilungen der gemessenen Baselinecharakteristika vergleichbar sind. Dazu werden die absoluten standardisierten



Mittelwertdifferenzen der Kovariablen berechnet und verglichen. Für eine stetige Kovariable ist die standardisierte Differenz folgendermaßen definiert:

$$d = \frac{\bar{x}_t - \bar{x}_c}{\sqrt{(s_t^2 + s_c^2)/2}}$$

wobei  $\bar{x}_t$  den Mittelwert der Patienten des Interventionsarms aus der Studie ZUMA-3,  $\bar{x}_c$  den Mittelwert der Patienten des SCA aus der Studie SCHOLAR-3 und  $s_t^2$  und  $s_c^2$  die zugehörigen Varianzen bezeichnen. Sowohl die Mittelwerte als auch die Varianzen werden ungewichtet geschätzt.

Für dichotome oder kategoriale Variablen ist die standardisierte Differenz wie folgt definiert:

$$d = \frac{\hat{p}_t - \hat{p}_c}{\sqrt{\{\hat{p}_t(1 - \hat{p}_t) + \hat{p}_c(1 - \hat{p}_c)\}/2}}$$

wobei  $\hat{p}_t$  und  $\hat{p}_c$  die Prävalenz der Kovariable (oder einer Kategorie der Kovariable) für die Patienten des Interventionsarms bzw. für die Patienten des SCA bezeichnet. Für Kovariablen mit mehr als zwei Kategorien wird die standardisierte Differenz für jede Kategorie berechnet.

Sollte das Matchingverhältnis nicht 1:1 sein, zum Beispiel wenn ein Full Matching Verfahren angewendet wird, werden gewichtete absolute standardisierte Differenzen berechnet, um die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen zu überprüfen. Jeder Schätzer ist somit durch sein gewichtetes Pendant zu ersetzen. Der gewichtete Mittelwert ist definiert als  $\bar{x}_{WT} = \frac{\sum w_i x_i}{\sum w_i}$  und die gewichtete Varianz ist definiert als  $s_{WT}^2 = \frac{\sum w_i}{(\sum w_i)^2 - \sum w_i^2} \sum w_i (x_i - \bar{x}_{WT})^2$ , wobei  $w_i$  das Gewicht des i-ten Patienten ist. Diese standardisierte Differenz wurde für stetige Variablen entwickelt, kann aber auch für dichotome Variablen angewendet werden.

Die absolute standardisierte Differenz sollte unter 0,25 liegen. Bei einer absoluten standardisierten Differenz unter 0,10 wird der Unterschied zwischen den Mittelwerten oder Prävalenzen der Kovariablen der beiden Behandlungsgruppen als unerheblich angesehen [27, 28].

### **Analysen**

Für die Behandlungsgruppen werden zusammenfassende deskriptive Analysen dargestellt. Die deskriptive Statistik für stetige Variablen enthält die Anzahl an Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum und 95%-KI. Für dichotome Variablen werden absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Alle statistischen Tests sind zweiseitig mit einem Alphaniveau von 0,05. Für alle statistischen Analysen wird die Software SAS (mindestens Version 9.4) verwendet.

### 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					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-6 ist der 05. Juli 2022.

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	
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

Der Verlauf der am 05. Juli 2022 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 1 dokumentiert. Die Recherche ergab 272 Treffer, darunter waren 65 Duplikate. Alle verbleibenden 207 Treffer wurden anhand des Titel-/Abstractscreenings ausgeschlossen, dementsprechend wurden keine Volltexte gesichtet. Es konnte somit keine relevante Publikation identifiziert werden.

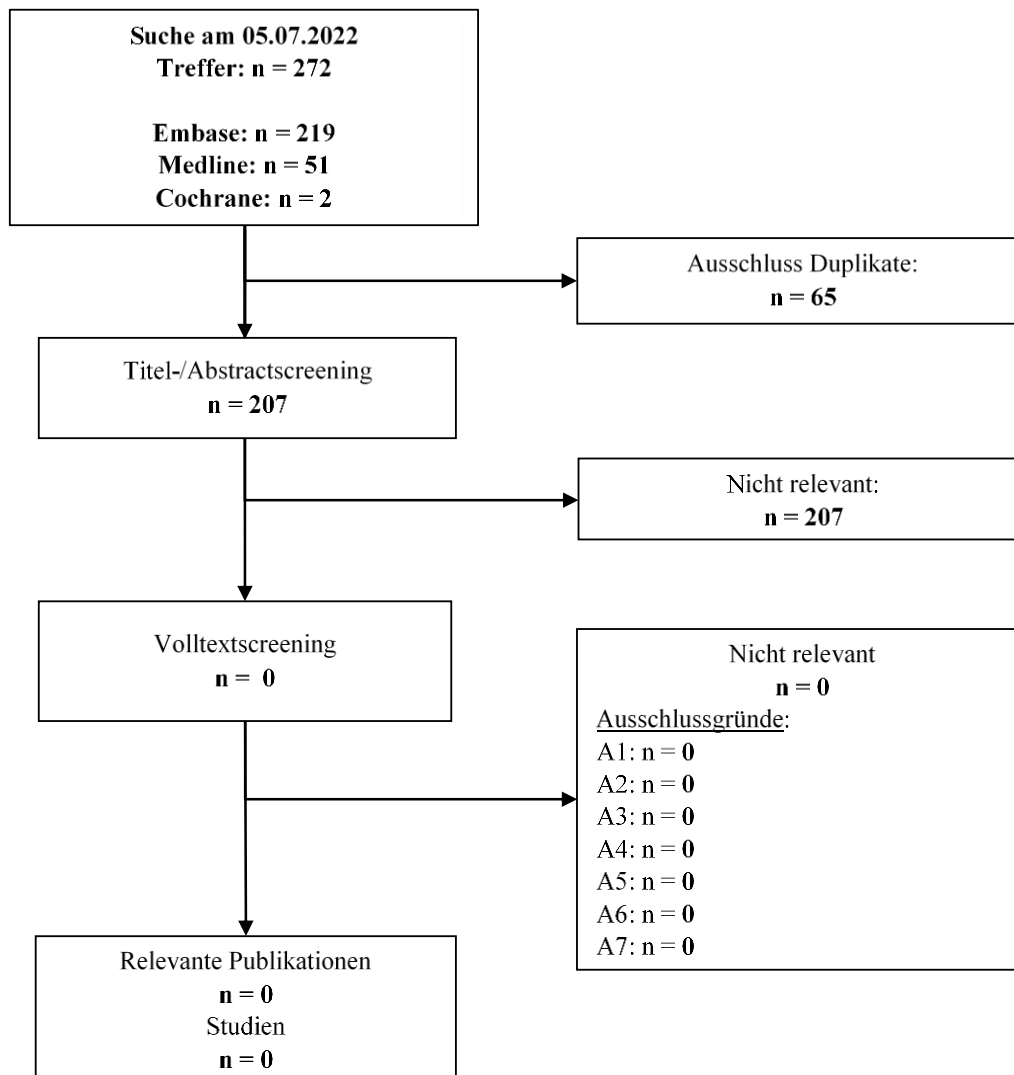


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
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. RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

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 Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist der 05. Juli 2022.

#### 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 <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial);				

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 Dokuments 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 <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>placebokontrolliert</b>						
Nicht zutreffend						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</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

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

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

<b>Studie</b>	<b>&lt;Gruppe 1&gt;</b>	<b>&lt;Gruppe 2&gt;</b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</b>
Nicht zutreffend			
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)			

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

<b>Studie Gruppe</b>	<b>N</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Geschlecht w/m (%)</b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</b>
Nicht zutreffend				
N: Anzahl der Patienten in der Studie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-14: 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							
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann

sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	Nicht zutreffend					
ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.

Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.

Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

---

<sup>16</sup> unbesetzt



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.

*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>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	ND	ND	ND
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. ND: 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 &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

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

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

*Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

*Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

*Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

*Studien aus der Suche auf der 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>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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

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

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

Tabelle 4-22: 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 &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>
	Nicht zutreffend					
	ITT: Intention to treat; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend
	RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)

Nicht zutreffend.

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

*Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*

*Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*

*Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

*Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

*Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

*Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

*Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

*Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-28: 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 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>
ITT: Intention to treat				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

*Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

*Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

*Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*

*Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

*Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

##### 4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-30: 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 ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ZUMA-3	ja	ja	laufend	Die Studiendauer ist für einzelne Patienten unterschiedlich. Die Studie gilt als abgeschlossen, wenn alle Patienten	Phase 1: Brexu-Cel (0,5x10 <sup>6</sup> oder 1x10 <sup>6</sup> oder 2x10 <sup>6</sup> Zellen/kg)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				<p>mindestens die Visite zu Monat 24 abgeschlossen haben, als Lost-to-follow-up gelten, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder verstorben sind. Die anschließende Nachbeobachtung der Patienten, die eine Infusion mit Brexu-Cel erhalten haben, in einer separaten Long-term Follow-up Studie (KT-US-982-5968) kann bis zu 15 Jahre betragen.</p> <p>Datenschnitt für die primäre Analyse: 09.09.2020</p> <p>Datenschnitt zur medianen Follow-up Zeit 21 Monate: 23.07.2021</p>	Phase 2: Brexu-Cel ( $1 \times 10^6$ Zellen/kg)
ZUMA-4	nein	ja	laufend	<p>Die Studiendauer ist für einzelne Patienten unterschiedlich und kann einschließlich der Langzeit-Nachbeobachtungsperiode bis zu 15 Jahre betragen.</p> <p>Datenschnitt für die primäre Analyse (ALL-Kohorte): Wenn alle r/r ALL-Patienten im mITT-Set die Möglichkeit hatten, die Krankheitsbeurteilung zu Monat 6 abzuschließen</p>	<p>Phase 1: Brexu-Cel (<math>1 \times 10^6</math> oder <math>2 \times 10^6</math> Zellen/kg)</p> <p>Phase 2: Brexu-Cel (<math>1 \times 10^6</math> Zellen/kg)</p>

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NCT05041309 (KT-US-982-5968)	nein	ja	geplant	Die Studiendauer ist für einzelne Patienten unterschiedlich. Die Nachbeobachtung kann bis zu 15 Jahre (ab dem Zeitpunkt der initialen Infusion mit genetisch modifizierten Zellen) betragen.	Nicht zutreffend <sup>a</sup>
SCHOLAR-3 <sup>b</sup>	ja (supportive Studie)	ja	abgeschlossen	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

a: Studie zur Langzeitnachbeobachtung von Patienten, die im Rahmen einer von Kite gesponsorten Studie eine Infusion mit genetisch modifizierten Zellen (u.a. Brexu-Cel) erhalten haben

b: Die retrospektive Analyse SCHOLAR-3 enthält keine mit Brexu-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens als supportive Studie zur Einordnung der Ergebnisse der Studie ZUMA-3 an die EMA übermittelt

ALL: Akute lymphatische Leukämie; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); ITT: Intention to treat; r/r: rezidiert oder refraktär

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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 4-30 ist der 05. Juli 2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-30 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: 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-4	Andere Patientenpopulation ( $\leq 21$ Jahre)
NCT05041309 (KT-US-982-5968)	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 05. Juli 2022 durchgeführten bibliografischen Recherche nach Publikationen zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ist in Abbildung 2 dokumentiert. Die Recherche ergab 272 Treffer, darunter waren 65 Duplikate. Unter den verbleibenden 207 Treffern wurden im Rahmen des Titel-/Abstractscreenings zwei Treffer als möglicherweise relevant identifiziert und jeweils als Volltext gesichtet. Beide Treffer wurden eingeschlossen, da es sich um Publikationen mit Resultaten zur Studie ZUMA-3 handelt [29, 30].

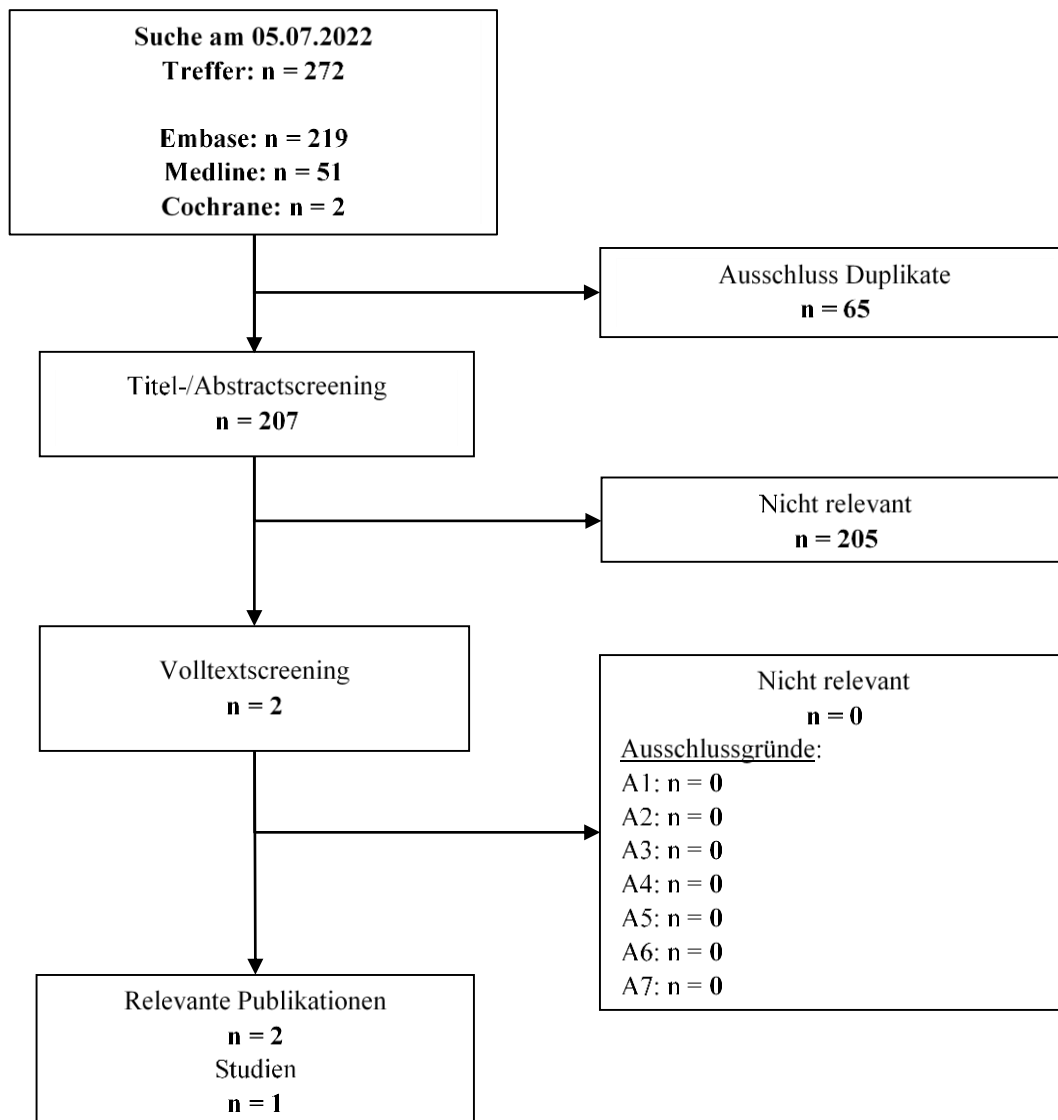


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**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 4-30) 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 4-32: 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 <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ZUMA-3	clinicaltrials.gov [31] EU-CTR [32] ICTRP [33]	ja	ja	laufend
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 4-32 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 05. Juli 2022.

#### 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 4-30) 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 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 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 zwei relevante Studien, die ZUMA-3 und die SCHOLAR-3, enthält und auch keine weiteren Studien in der bibliografischen Literaturrecherche und der Studienregistersuche identifiziert wurden, wurde auf der Internetseite des G-BA nur nach diesen Studien gesucht. Die Suche ergab keine Treffer.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 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 4-33 ist der 07. Juli 2022.



#### 4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
ZUMA-3	ja	ja	nein	ja [34, 35]	ja [31-33]	ja [29, 30]
SCHOLAR-3 <sup>e</sup>	ja (supportive Studie)	ja	nein	ja [36, 37]	nein	nein

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.

e: Die retrospektive Analyse SCHOLAR-3 enthält keine mit Brexu-Cel behandelten Patienten. Sie wurde dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens als supportive Studie zur Einordnung der Ergebnisse der Studie ZUMA-3 an die EMA übermittelt.

EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); 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.*

### 4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Tabelle 4-35: 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-3	Multizentrische, offene, einarmige Phase 1/2-Studie	Erwachsene mit r/r ALL  Relevante Teilpopulation: Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL (Zieldosis: 1x10 <sup>6</sup> Anti-CD19- CAR-T-Zellen/kg)	Eingeschlossen: Phase 1: n=54 Phase 2: n=71  Behandelt mit Brexu-Cel (0,5x10 <sup>6</sup> oder 1x10 <sup>6</sup> oder 2x10 <sup>6</sup> Anti-CD19- CAR-T-Zellen/kg) aus Phase 1: n=16 (0,5x10 <sup>6</sup> ) n=23 (1x10 <sup>6</sup> ) n=6 (2x10 <sup>6</sup> )  Behandelt mit Brexu-Cel (1x10 <sup>6</sup> Anti-CD19-CAR- T-Zellen/kg) aus Phase 2: n=55	Jeder Patient durchläuft folgende Studienabschnitte (unabhängig der Phase):  - Screening - Enrollment/ Leukapherese - CSF-Prophylaxe und ggf. Brückentherapie - Konditionierende Chemotherapie - Behandlung mit der Studienmedikation - Auswertung nach der Behandlung - Langzeit Follow-up- Periode (bis jeder Patient mindestens 24 Monate potenziell unter Beobachtung stehen konnte)	32 Zentren in Kanada, Frankreich, Deutschland, den Niederlanden und USA  7. März 2016 – 12. Juli 2018: Einschluss des ersten bzw. letzten Patienten in Phase 1  1. Oktober 2018 – 9. Oktober 2019: Einschluss des ersten bzw. letzten Patienten in Phase 2  9. September 2020: letzte Beobachtung und Cut-off-Datum für die primäre Analyse	<u>Phase 1:</u> <u>Primärer Endpunkt:</u> <u>UE (dosislimitierende Toxizitäten im Rahmen der Dosisfindung)</u> <u>Phase 2:</u> <u>Primärer Endpunkt:</u> OCR (CR + CRi, zentrale Beurteilung)  <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> OS OCR (CR + CRi, Prüfartbeurteilung) RFS DOR MRD-Negativität Allo SZT 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
			Relevante Teilpopulation (zugelassene Population): Phase 1: n=23 (FAS) n=20 (SAS) Phase 2: n=58 (FAS) n=43 (SAS)	<u>Geplante Analysen der Phase 2:</u> - Interimanalyse nachdem 20 Patienten behandelt und für 30 Tage beobachtet wurden - Primäre Analyse nachdem alle Patienten eingeschlossen wurden und der letzte behandelte Patient die Möglichkeit hatte, die Krankheitsbeurteilung zu Monat 6 abzuschließen - Finale Analyse nachdem alle Patienten die Studie abgeschlossen haben  Phase 1 hatte zum Ziel die Dosisfindung, die bereits abgeschlossen ist und daher hier nicht weiter beschrieben wird. Lediglich die Patienten mit der finalen Zieldosis (1x10 <sup>6</sup> ) werden für die Nutzenbewertung herangezogen.	23. Juli 2021: Cut-off Datum für Follow-up Analyse zu Monat 21	

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

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer/ Datenschnitte</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
SCHOLAR-3	Retrospektive Kohortenstudie	Erwachsene mit r/r ALL (aus historischen klinischen Studien)  Relevante Teilpopulation: Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL (aus historischen klinischen Studien)	65 Patienten nach aktuellem Behandlungsstandard therapiert (einschließlich Blinatumomab und InO vorbehandelte Patienten und Blinatumomab und InO naive Patienten)  Mit der relevanten Teilpopulation gematcht (zugelassene Population): n=52 (FAS) n=39 (SAS)	Studienschema zur Erstellung des SCA: - Umfassende Datenbanksuche in MEDS - Review und Harmonisierung der Daten - Zwei Vergleichsarme (Blinatumomab und InO naive Patienten und mit Blinatumomab und InO vorbehandelte Patienten)	Keine direkt involvierten Studienzentren, da patienten-individuelle Daten aus historischen klinischen Studien in MEDS verwendet wurden  Historische klinische Studien aus dem Zeitraum 2010-2017  7. Mai 2021: finaler Report der Ergebnisse  30. November 2021: Addendum des Reports	<u>Primärer Endpunkt:</u> OCR  <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> CR CRi OS RFS Allo SZT
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie (Acute Lymphoblastic Leukemia); Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); CSF: Cerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal fluid); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; MEDS: Medidata Datenbank (Medidata Enterprise Data Store); MRD: Minimale Resterkrankung (Minimum Residual Disease); n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OCR: Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SCA: Synthetischer Kontrollarm (Synthetic Control Arm); SAS: Safety-Analysis-Set; UE: Unerwünschte Ereignisse; VAS: Visuelle Analogskala</p>						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen 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>
ZUMA-3	Einmalige Infusion von Brexu-Cel, 1x10 <sup>6</sup> anti-CD19 CAR T-Zellen/kg	-	<p>Alle eingeschlossenen Patienten wurden einer Leukapherese unterzogen. Im Anschluss daran erfolgte eine CSF-Prophylaxe, ggf. eine Brückentherapie<sup>a</sup> und eine konditionierende intravenöse Chemotherapie (Fludarabin 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag für 3 Tage an den Studientagen -4 bis -2; Cyclophosphamid 900 mg/m<sup>2</sup> am letzten Tag der Behandlung mit Fludarabin). Eine Stunde vor der Behandlung mit Brexu-Cel an Studientag 0 erhielten die Patienten folgende Medikamente oder äquivalente Alternativen: Acetaminophon 650 mg oral und Diphenhydramin 12,5 mg intravenös. Nach der Behandlung blieben die Patienten für mindestens sieben Tage zur Beobachtung im Krankenhaus.</p> <p><u>Zweite Behandlung mit Brexu-Cel</u> Für Patienten, die bei der Krankheitsbeurteilung zu Monat 3 eine CR, CRi oder CRh aufwiesen und danach eine Progression hatten, bestand bis zum Inkrafttreten von Protokollamendment 7 die Option einer zweiten konditionierenden Chemotherapie und einer zweiten Behandlung mit Brexu-Cel. Diese Möglichkeit wurde im Protokollamendment 7 gestrichen, da sich bei Patienten mit einer zweiten Behandlung nur ein begrenzter klinischer Nutzen gezeigt hatte.</p> <p><u>Begleitmedikation und Folgetherapien</u> Eine ausführliche Auflistung der Begleitmedikation<sup>b</sup> und der Folgetherapien<sup>c</sup> in der ZUMA-3 ist in Anhang 4-G1 bzw. Anhang 4-G2 zu finden.</p>

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
SCHOLAR-3	Jeweilige Behandlung aus den historischen klinischen Studien des passenden Behandlungs- oder Kontrollarms, der dem aktuellen Behandlungsstandard entspricht	-	Folgende Behandlungen waren für den SCA zugelassen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blinatumomab</li> <li>• InO</li> <li>• Standard of Care (einschließlich HiDAC, FLAG-Regime, Mitoxantron, Methotrexat oder Clofarabin)</li> </ul>
<p>a: Eine Brückentherapie wurde für alle Studienteilnehmer empfohlen, insbesondere solchen mit hoher Krankheitslast zu Studienbeginn [M3 Knochenmark (&gt;25% leukämische Blasten) oder <math>\geq 1.000</math> Blasten/mm<sup>3</sup> im peripheren Blut]. Folgende Chemotherapieregime konnten als Brückentherapie eingesetzt werden: Attenuated VAD, Mercaptopurin, Hydroxyurea, DOMP, Attenuated FLAG/FLAG-IDA, Mini-Hyper CVAD (Details siehe Anhang 4-E bzw. Studienprotokoll der ZUMA-3 [38]). Die Regime konnten bei Ph+ ALL und Ph-like ALL mit einem TKI kombiniert werden.</p> <p>b: Die erlaubte Begleitmedikation umfasste Medikamente und Behandlungen, die notwendig für eine adäquate supportive Behandlung sind, einschließlich Wachstumsfaktoren wie G-CSF und routinemäßiger antiemetischer Prophylaxe und Behandlung. Bei Patienten mit Ph+ ALL, die eine CR erreichten, konnte eine TKI-Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit den institutionellen Richtlinien zwei Monate nach der Infusion von Brexu-Cel wieder aufgenommen werden.</p> <p>c: Folgetherapien wie nicht in der Studie spezifizierte Chemotherapien, Immuntherapien, zielgerichtete Therapien, sowie SZT und Strahlentherapie werden für alle eingeschlossenen Patienten dokumentiert bis eines der folgenden Ereignisse eintritt: Abschluss der Langzeitnachbeobachtungsperiode, Lost-to-follow-up, Rücknahme der Einwilligung, Tod, oder Übergang in die Langzeitnachbeobachtungsstudie mit Weiterführung der Dokumentation in dieser Studie. Für alle eingeschlossenen Patienten ohne Infusion mit Brexu-Cel werden alle zusätzlichen Antikrebstherapien dokumentiert bis der Patient die Studie abschließt, als Lost-to-follow-up angesehen wird, seine Einwilligung zurücknimmt oder stirbt, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; Ara-C: Cytarabin; Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; CSF: Cerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal Fluid); CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery); CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematologic Recovery); CVAD: Cyclophosphamid, Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin; DOMP: Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Mercaptopurin; FLAG: Fludarabin, hochdosiertes Ara-C, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; IDA: Idarubicin; InO: Inotuzumab Ozogamicin; HiDAC: High-dose Ara-C; SCA: Synthetischer Kontrollarm (Synthetic Control Arm); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; VAD: Vincristin, Dexamethason, optional Doxorubicin</p>			

### Charakterisierung der Studienpopulation von ZUMA-3

Tabelle 4-37: Demographie der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

	Phase 1, 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 (N=81)
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	23	58	81
MW (SD)	51,2 (15,5)	49,2 (13,6)	49,8 (14,1)
Median	53,0	48,5	49,0
Min; Max	26; 77	27; 84	26; 84
<b>Alter kategorial, n (%)</b>			
< 65 Jahre	17 (74)	47 (81)	64 (79)
≥ 65 Jahre	6 (26)	11 (19)	17 (21)

	<b>Phase 1, 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=23)</b>	<b>Phase 2 (N=58)</b>	<b>Phase 1+2 (N=81)</b>
<b>Alter kategorial 2, n (%)</b>			
18-39 Jahre	7 (30)	17 (29)	24 (30)
40-59 Jahre	8 (35)	25 (43)	33 (41)
≥ 60 Jahre	8 (35)	16 (28)	24 (30)
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	10 (43)	29 (50)	39 (48)
Weiblich	13 (57)	29 (50)	42 (52)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Hispanisch oder Latino	9 (39)	9 (16)	18 (22)
Nicht Hispanisch oder Latino	14 (61)	48 (83)	62 (77)
Fehlend	0	1 (2)	1 (1)
<b>Abstammung, n (%)</b>			
Indoamerikanisch oder Alaskanativ	0	1 (2)	1 (1)
Asiatisch	2 (9)	3 (5)	5 (6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	2 (3)	2 (2)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner	1 (4)	0	1 (1)
Kaukasisch	19 (83)	43 (74)	62 (77)
Andere	1 (4)	6 (10)	7 (9)
Fehlend	0	3 (5)	3 (4)
<b>Region, n (%)</b>			
Europa	0	15 (26)	15 (19)
Nordamerika	23 (100)	43 (74)	66 (81)
<b>Land, n (%)</b>			
Kanada	0	1 (2)	1 (1)
Deutschland	0	4 (7)	4 (5)
Frankreich	0	10 (17)	10 (12)
Niederlande	0	1 (2)	1 (1)
USA	23 (100)	42 (72)	65 (80)
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
FAS: Full-Analysis-Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)			

Tabelle 4-38: Demographie der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

	<b>Phase 1; 1x10<sup>6</sup>Dosis (N=20)</b>	<b>Phase 2 (N=43)</b>	<b>Phase 1+2 (N=63)</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			
n	20	43	63
MW (SD)	49,4 (15,7)	47,7 (13,6)	48,2 (14,2)
Median	49,0	47,0	47,0
Min; Max	26; 77	27; 84	26; 84
<b>Alter kategorial, n (%)</b>			
< 65 Jahre	16 (80)	35 (81)	51 (81)
≥ 65 Jahre	4 (20)	8 (19)	12 (19)

	<b>Phase 1; 1x10<sup>6</sup>Dosis (N=20)</b>	<b>Phase 2 (N=43)</b>	<b>Phase 1+2 (N=63)</b>
<b>Alter kategorial 2, n (%)</b>			
18-39 Jahre	7 (35)	14 (33)	21 (33)
40-59 Jahre	7 (35)	20 (47)	27 (43)
≥ 60 Jahre	6 (30)	9 (21)	15 (24)
<b>Geschlecht, n (%)</b>			
Männlich	8 (40)	22 (51)	30 (48)
Weiblich	12 (60)	21 (49)	33 (52)
<b>Ethnie, n (%)</b>			
Hispanisch oder Latino	9 (45)	8 (19)	17 (27)
Nicht Hispanisch oder Latino	11 (55)	34 (79)	45 (71)
Fehlend	0	1 (2)	1 (2)
<b>Abstammung, n (%)</b>			
Indoamerikanisch oder Alaskanativ	0	1 (2)	1 (2)
Asiatisch	2 (10)	2 (5)	4 (6)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	1 (2)	1 (2)
Hawaiianische Ureinwohner oder andere Pazifikinsulaner	1 (5)	0	1 (2)
Kaukasisch	16 (80)	30 (70)	46 (73)
Andere	1 (5)	6 (14)	7 (11)
Fehlend	0	3 (7)	3 (5)
<b>Region, n (%)</b>			
Europa	0	11 (26)	11 (17)
Nordamerika	20 (100)	32 (74)	52 (83)
<b>Land, n (%)</b>			
Deutschland	0	2 (5)	2 (3)
Frankreich	0	8 (19)	8 (13)
Niederlande	0	1 (2)	1 (2)
USA	20 (100)	32 (74)	52 (83)
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SAS: Safety-Analysis-Set; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)			

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

	<b>Phase 1; 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=23)</b>	<b>Phase 2 (N=58)</b>	<b>Phase 1+2 (N=81)</b>
<b>Größe (cm)</b>			
n	23	57	80
MW (SD)	166,4 (9,8)	170,5 (10,6)	169,3 (10,5)
Median	167,9	170,2	170,0
Min; Max	152; 183	142; 190,5	142; 190,5
<b>Gewicht (kg)</b>			
n	23	58	81
MW (SD)	81,7 (21,9)	80,0 (28,4)	80,5 (26,6)
Median	82,4	73,7	75,3
Min; Max	45,2; 131,9	41; 203,9	41; 203,9



	<b>Phase 1; 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=23)</b>	<b>Phase 2 (N=58)</b>	<b>Phase 1+2 (N=81)</b>
<b>ECOG-PS, n (%)</b>			
0	8 (35)	14 (24)	22 (27)
1	15 (65)	44 (76)	59 (73)
<b>Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation, n (%)</b>			
Ja	1 (4)	19 (33)	20 (25)
Nein	22 (96)	39 (67)	61 (75)
<b>Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab, n (%)</b>			
Ja	12 (52)	27 (47)	39 (48)
Nein	11 (48)	31 (53)	42 (52)
<b>Blinatumomab als letzte vorangegangene Therapie, n (%)</b>			
Ja	6 (26)	10 (17)	16 (20)
Nein	17 (74)	48 (83)	65 (80)
<b>Vorangegangene Therapie mit InO, n (%)</b>			
Ja	6 (26)	13 (22)	19 (23)
Nein	17 (74)	45 (78)	62 (77)
<b>Vorangegangene Therapie mit allo SZT, n (%)</b>			
Ja	5 (22)	24 (41)	29 (36)
Nein	18 (78)	34 (59)	52 (64)
<b>Vorangegangene Therapie mit auto SZT, n (%)</b>			
Ja	0	3 (5)	3 (4)
Nein	23 (100)	55 (95)	78 (96)
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>			
>1	18 (78)	51 (88)	69 (85)
1	5 (22)	7 (12)	12 (15)
2	8 (35)	22 (38)	30 (37)
3	6 (26)	15 (26)	21 (26)
4	0	9 (16)	9 (11)
5	2 (9)	3 (5)	5 (6)
6	0	1 (2)	1 (1)
7	2 (9)	0	2 (2)
8	0	1 (2)	1 (1)
Median	2,0	2,5	2,0
Min; Max	1; 7	1; 8	1; 8
<b>Primär refraktär<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Ja	7 (30)	14 (24)	21 (26)
Nein	16 (70)	44 (76)	60 (74)
<b>Rezidiert oder refraktär nach mindestens zwei Therapielinien, n (%)</b>			
Ja	16 (70)	45 (78)	61 (75)
Nein	7 (30)	13 (22)	20 (25)
<b>Rezidiert oder refraktär nach allo SZT, n (%)</b>			
Ja	5 (22)	25 (43)	30 (37)
Nein	18 (78)	33 (57)	51 (63)
<b>Erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, n (%)</b>			
Ja	8 (35)	18 (31)	26 (32)
Nein	15 (65)	40 (69)	55 (68)

	<b>Phase 1; 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=23)</b>	<b>Phase 2 (N=58)</b>	<b>Phase 1+2 (N=81)</b>
<b>Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapie, n (%)</b>			
CR	8 (35)	19 (33)	27 (33)
CRi	0	1 (2)	1 (1)
PR	0	2 (3)	2 (2)
NR	6 (26)	14 (24)	20 (25)
PD	9 (39)	12 (21)	21 (26)
Nicht ausgewertet	0	10 (17)	10 (12)
<b>Vorangegangene Radiotherapie, n (%)</b>			
Ja	5 (22)	14 (24)	19 (23)
Nein	18 (78)	44 (76)	62 (77)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark beim Screening</b>			
n	23	57	80
MW (SD)	60,2 (28,1)	56,6 (32,1)	57,7 (30,8)
Median	63,0	65,5	64,0
Min; Max	5; 97	5; 100	5; 100
≤ 5	1 (4)	1 (2)	2 (2)
> 5 bis 25	3 (13)	14 (24)	17 (21)
> 25 bis 50	3 (13)	10 (17)	13 (16)
> 50 bis 75	7 (30)	9 (16)	16 (20)
> 75 bis 100	9 (39)	23 (40)	32 (40)
Fehlend	0	1 (2)	1 (1)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline</b>			
n	23	57	80
MW (SD)	54,5 (35,8)	57,1 (33,2)	56,4 (33,7)
Median	64,0	65,0	65,0
Min; Max	0; 97	0; 98	0; 98
≤ 5	3 (13)	6 (10)	9 (11)
> 5 bis 25	4 (17)	9 (16)	13 (16)
> 25 bis 50	2 (9)	8 (14)	10 (12)
> 50 bis 75	4 (17)	11 (19)	15 (19)
> 75 bis 100	10 (43)	23 (40)	33 (41)
Fehlend	0	1 (2)	1 (1)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark nach der Brückentherapie</b>			
n	16	38	54
MW (SD)	61,8 (34,9)	53,3 (33,6)	55,8 (33,9)
Median	80,0	62,5	65,0
Min; Max	2; 97	0; 98	0; 98
≤ 5	2 (9)	5 (9)	7 (9)
> 5 bis 25	2 (9)	6 (10)	8 (10)
> 25 bis 50	1 (4)	6 (10)	7 (9)
> 50 bis 75	2 (9)	8 (14)	10 (12)
> 75 bis 100	9 (39)	13 (22)	22 (27)
Fehlend	7 (30)	20 (34)	27 (33)
<b>Extramedulläre Erkrankung zu Baseline, n (%)</b>			
Ja	4 (17)	5 (9)	9 (11)
Nein	19 (83)	53 (91)	72 (89)

	<b>Phase 1; 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=23)</b>	<b>Phase 2 (N=58)</b>	<b>Phase 1+2 (N=81)</b>
<b>ZNS Erkrankung beim Screening, n (%)</b>			
CNS-1	21 (91)	47 (81)	68 (84)
CNS-2	2 (9)	6 (10)	8 (10)
Fehlend	0	5 (9)	5 (6)
<b>ZNS Erkrankung zu Baseline, n (%)</b>			
CNS-1	22 (96)	56 (97)	78 (96)
CNS-2	1 (4)	2 (3)	3 (4)
<b>Größe der extramedullären Läsion zu Baseline. (SPD) (mm<sup>2</sup>)</b>			
n	2	2	4
MW (SD)	750,5 (908,6)	47.304,5 (66.603,1)	24.027,5 (46.918,6)
Median	750,5	47.304,5	801,0
Min; Max	108; 1393	209; 94.400	108; 94.400
<b>Größe der Milz zu Baseline (LVD) (mm)</b>			
n	1	1	2
MW (SD)	161,0 (NA)	140,0 (NA)	150,5 (14,8)
Median	161,0	140,0	150,5
Min; Max	161; 161	140; 140	140; 161
<b>Anteil der CD19<sup>+</sup> Lymphoblasten zu Baseline nach Zentrallabor</b>			
n	21	54	75
MW (SD)	93,3 (22,1)	91,2 (21,6)	91,8 (21,6)
Median	100,0	100,0	100,0
Min; Max	0; 100	0; 100	0; 100
≥ 95	18 (78)	41 (71)	59 (73)
< 95	3 (13)	13 (22)	16 (20)
Fehlend	2 (9)	4 (7)	6 (7)
<b>MLL Translokation t(4;11) t(8;14), n (%)</b>			
Ja	0	3 (5)	3 (4)
Nein	23 (100)	54 (93)	77 (95)
Fehlend	0	1 (2)	1 (1)
<b>Komplexer Karyotyp (≥5 chromosomale Abnormalitäten), n (%)</b>			
Ja	1 (4)	15 (26)	16 (20)
Nein	22 (96)	42 (72)	64 (79)
Fehlend	0	1 (2)	1 (1)
<b>Niedrige Hypodiploidie (30-39 Chromosomen), n (%)</b>			
Ja	0	0	0
Nein	23 (100)	57 (98)	80 (99)
Fehlend	0	1 (2)	1 (1)

	<b>Phase 1; 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=23)</b>	<b>Phase 2 (N=58)</b>	<b>Phase 1+2 (N=81)</b>
<b>Nahezu Triploidie (60-78 Chromosomen), n (%)</b>			
Ja	1 (4)	1 (2)	2 (2)
Nein	22 (96)	56 (97)	78 (96)
Fehlend	0	1 (2)	1 (1)
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
a: Ein Patient wird als primär refraktär bezeichnet, wenn er unter der Erstlinientherapie keine komplette Remission erreicht hat			
CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; LVD: Längste vertikale Dimension; Max: Maximum; Min: Minimum; MLL: Mixed Lineage Leukemia; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NR: Nicht erreicht (Not Reached); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SD: Standardabweichung; SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); SZT: Stammzelltransplantation; ZNS: Zentrales Nervensystem			

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulation – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

	<b>Phase 1, 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=20)</b>	<b>Phase 2 (N=43)</b>	<b>Phase 1+2 (N=63)</b>
<b>Größe (cm)</b>			
n	20	43	63
MW (SD)	165,7 (9,8)	170,8 (10,3)	169,1 (10,3)
Median	167,0	170,5	170,0
Min; Max	152; 182,98	142; 188	142; 188
<b>Gewicht (kg)</b>			
n	20	43	63
MW (SD)	81,4 (22,1)	80,9 (30,3)	81,1 (27,8)
Median	81,0	73,1	74,3
Min; Max	45,2; 131,9	41; 203,9	41; 203,9
<b>ECOG-PS, n (%)</b>			
0	6 (30)	12 (28)	18 (29)
1	14 (70)	31 (72)	45 (71)
<b>Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation, n (%)</b>			
Ja	1 (5)	15 (35)	16 (25)
Nein	19 (95)	28 (65)	47 (75)
<b>Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab, n (%)</b>			
Ja	11 (55)	19 (44)	30 (48)
Nein	9 (45)	24 (56)	33 (52)
<b>Blinatumomab als letzte vorangegangene Therapie, n (%)</b>			
Ja	5 (25)	9 (21)	14 (22)
Nein	15 (75)	34 (79)	49 (78)
<b>Vorangegangene Therapie mit InO, n (%)</b>			
Ja	4 (20)	10 (23)	14 (22)
Nein	16 (80)	33 (77)	49 (78)

	<b>Phase 1, 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=20)</b>	<b>Phase 2 (N=43)</b>	<b>Phase 1+2 (N=63)</b>
<b>Vorangegangene Therapie mit allo SZT, n (%)</b>			
Ja	5 (25)	19 (44)	24 (38)
Nein	15 (75)	24 (56)	39 (62)
<b>Vorangegangene Therapie mit auto SZT, n (%)</b>			
Ja	0	2 (5)	2 (3)
Nein	20 (100)	41 (95)	61 (97)
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>			
>1	15 (75)	37 (86)	52 (83)
1	5 (25)	6 (14)	11 (17)
2	6 (30)	17 (40)	23 (37)
3	5 (25)	10 (23)	15 (24)
4	0	8 (19)	8 (13)
5	2 (10)	1 (2)	3 (5)
7	2 (10)	0	2 (3)
8	0	1 (2)	1 (2)
Median	2,0	2,0	2,0
Min; Max	1; 7	1; 8	1; 8
<b>Primär refraktär<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Ja	6 (30)	11 (26)	17 (27)
Nein	14 (70)	32 (74)	46 (73)
<b>Rezidiert oder refraktär nach mindestens zweit Therapielinien, n (%)</b>			
Ja	14 (70)	35 (81)	49 (78)
Nein	6 (30)	8 (19)	14 (22)
<b>Rezidiert oder refraktär nach allo SZT, n (%)</b>			
Ja	5 (25)	20 (47)	25 (40)
Nein	15 (75)	23 (53)	38 (60)
<b>Erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, n (%)</b>			
Ja	6 (30)	14 (33)	20 (32)
Nein	14 (70)	29 (67)	43 (68)
<b>Ansprechen auf die letzte vorangegangene Therapie, n (%)</b>			
CR	8 (40)	15 (35)	23 (37)
CRi	0	1 (2)	1 (2)
PR	0	2 (5)	2 (3)
NR	3 (15)	11 (26)	14 (22)
PD	9 (45)	8 (19)	17 (27)
Nicht ausgewertet	0	6 (14)	6 (10)
<b>Vorangegangene Radiotherapie, n (%)</b>			
Ja	5 (25)	11 (26)	16 (25)
Nein	15 (75)	32 (74)	47 (75)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark beim Screening</b>			
n	20	43	63
MW (SD)	60,0 (28,4)	52,1 (31,9)	54,6 (30,8)
Median	63,0	50,0	61,0
Min; Max	5; 97	5,01; 100	5; 100

	<b>Phase 1, 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=20)</b>	<b>Phase 2 (N=43)</b>	<b>Phase 1+2 (N=63)</b>
≤ 5	1 (5)	0	1 (2)
> 5 bis 25	3 (15)	13 (30)	16 (25)
> 25 bis 50	2 (10)	9 (21)	11 (17)
> 50 bis 75	6 (30)	7 (16)	13 (21)
> 75 bis 100	8 (40)	14 (33)	22 (35)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline</b>			
n	20	43	63
MW (SD)	53,2 (36,9)	51,1 (33,7)	51,8 (34,4)
Median	58,5	58,0	58,0
Min; Max	0; 97	0; 98	0; 98
≤ 5	3 (15)	5 (12)	8 (13)
> 5 bis 25	4 (20)	9 (21)	13 (21)
> 25 bis 50	1 (5)	7 (16)	8 (13)
> 50 bis 75	3 (15)	9 (21)	12 (19)
> 75 bis 100	9 (45)	13 (30)	22 (35)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark nach der Brückentherapie</b>			
n	15	37	52
MW (SD)	59,6 (35,0)	52,5 (33,7)	54,6 (33,9)
Median	80,0	60,0	65,0
Min; Max	2; 97	0; 98	0; 98
≤ 5	2 (10)	5 (12)	7 (11)
> 5 bis 25	2 (10)	6 (14)	8 (13)
> 25 bis 50	1 (5)	6 (14)	7 (11)
> 50 bis 75	2 (10)	8 (19)	10 (16)
> 75 bis 100	8 (40)	12 (28)	20 (32)
Fehlend	5 (25)	6 (14)	11 (17)
<b>Extramedulläre Erkrankung zu Baseline, n (%)</b>			
Ja	3 (15)	4 (9)	7 (11)
Nein	17 (85)	39 (91)	56 (89)
<b>ZNS Erkrankung beim Screening, n (%)</b>			
CNS-1	19 (95)	35 (81)	54 (86)
CNS-2	1 (5)	5 (12)	6 (10)
Fehlend	0	3 (7)	3 (5)
<b>ZNS Erkrankung zu Baseline, n (%)</b>			
CNS-1	20 (100)	43 (100)	63 (100)
<b>Größe der extramedullären Läsion zu Baseline. (SPD) (mm<sup>2</sup>)<sup>c</sup></b>			
n	2	1	3
MW (SD)	750,5 (908,6)	94.400,0 (NA)	31.967,0 (54.072,4)
Median	750,5	94.400,0	1.393,0
Min; Max	108; 1.393	94.400; 94.400	108; 94.400
<b>Größe der Milz zu Baseline (LVD) (mm)</b>			
n	1	1	2
MW (SD)	161,0 (NA)	140,0 (NA)	150,5 (14,8)
Median	161,0	140,0	150,5
Min; Max	161; 161	140; 140	140; 161

	<b>Phase 1, 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=20)</b>	<b>Phase 2 (N=43)</b>	<b>Phase 1+2 (N=63)</b>
<b>Anteil der CD19<sup>+</sup> Lymphoblasten zu Baseline nach Zentrallabor</b>			
n	18	41	59
MW (SD)	92,2 (23,8)	93,6 (13,3)	93,1 (17,0)
Median	100,0	100,0	100,0
Min; Max	0; 100	45; 100	0; 100
≥ 95	15 (75)	31 (72)	46 (73)
< 95	3 (15)	10 (23)	13 (21)
Missing	2 (10)	2 (5)	4 (6)
<b>MLL Translokation t(4;11) t(8;14), n (%)</b>			
Ja	0	1 (2)	1 (2)
Nein	20 (100)	42 (98)	62 (98)
<b>Komplexer Karyotyp (≥5 chromosomale Abnormalitäten), n (%)</b>			
Ja	0	12 (28)	12 (19)
Nein	20 (100)	31 (72)	51 (81)
<b>Niedrige Hypodiploidie (30-39 Chromosome), n (%)</b>			
Ja	0	0	0
Nein	20 (100)	43 (100)	63 (100)
<b>Nahezu Triploidie (60-78 Chromosome), n (%)</b>			
Ja	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Nein	19 (95)	42 (98)	61 (97)
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
a: Ein Patient wird als primär refraktär bezeichnet, wenn er unter der Erstlinientherapie keine komplette Remission erreicht hat			
CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LVD: Längste vertikale Dimension; Max: Maximum; Min: Minimum; MLL: Mixed Lineage Leukemia; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen (Partial Response); SAS: Safety-Analysis-Set; SD: Standardabweichung (Standard Deviation); SPD: Summe der Produkte der Durchmesser (Sum of Products of Diameters); SZT: Stammzelltransplantation; ZNS: Zentrales Nervensystem			

**ZUMA-3 und SCHOLAR-3: Vergleich der Studienpopulationen**

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab/InO-naive Patienten, Matched ZUMA-3 (FAS) und SCA 1)

	<b>ZUMA-3 Matched FAS (N=20)</b>	<b>SCHOLAR-3 SCA-1 (N=20)</b>	<b>Standardisierte Differenz</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			0,043
n	20,0	20,0	
MW (SD)	50,2 (10,79)	49,7 (7,89)	
Median	47,5	46,0	
Min; Max	36; 68	26; 76	

	ZUMA-3 Matched FAS (N=20)	SCHOLAR-3 SCA-1 (N=20)	Standardisierte Differenz
<b>Geschlecht, n (%)</b>			-0,104
Männlich	11,0 (55,0)	12,0 (60,2)	
Weiblich	9,0 (45,0)	8,0 (39,8)	
<b>ECOG-PS, n (%)</b>			-0,172
0	5,0 (25,0)	6,6 (33,0)	
1 / Unbekannt	15,0 (75,0)	13,4 (67,0)	
<b>Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation, n (%)</b>			0,000
Positiv	6,0 (30,0)	6,0 (30,0)	
Negativ / Unbekannt	14,0 (70,0)	14,0 (70,0)	
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark</b>			0,178
n	20,0	20,0	
MW (SD)	59,93 (34,808)	54,28 (16,828)	
Median	68,50	55,00	
Min; Max	0,0; 95,0	6,0; 98,0	
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>			0,088
≤ 2	15,0 (75,0)	14,2 (71,0)	
> 2	5,0 (25,0)	5,8 (29,0)	
<b>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</b>			-0,022
Ja	1,0 (5,0)	1,1 (5,5)	
Nein / Unbekannt	19,0 (95,0)	18,9 (94,5)	
<b>Vorangegangene Therapie mit allo SZT, n (%)</b>			0,132
Ja	8,0 (40,0)	6,7 (33,5)	
Nein / Unbekannt	12,0 (60,0)	13,3 (66,5)	
<b>Primär refraktär<sup>a</sup>, n (%)</b>			0,198
Ja	3,0 (15,0)	1,7 (8,5)	
Nein / Unbekannt	17,0 (85,0)	18,3 (91,5)	
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
Eine entsprechende Tabelle, in der auch die Patienten vor dem Matching enthalten sind, findet sich in Anhang 4-G1.			
a: Ein Patient wird als primär refraktär bezeichnet, wenn er unter der Erstlinientherapie keine komplette Remission erreicht hat			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SCA: Synthetischer Kontrollarm;			
SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation			



Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Blinatumomab/InO-vortherapierte Patienten, Matched ZUMA-3 (FAS) und SCA-2)

	ZUMA-3 Matched FAS (N=32)	SCHOLAR-3 SCA-2 (N=32)	Standardisierte Differenz
<b>Alter (Jahre)</b>			0,043
n	32,0	32,0	
MW (SD)	48,1 (15,09)	47,5 (15,81)	
Median	48,5	49,0	
Min; Max	27; 84	26; 70	
<b>Geschlecht, n (%)</b>			-0,125
Männlich	18,0 (56,3)	20,0 (62,5)	
Weiblich	14,0 (43,8)	12,0 (37,5)	
<b>ECOG-PS, n (%)</b>			-0,065
0	10,0 (31,3)	11,0 (34,4)	
1 / Unbekannt	22,0 (68,8)	21,0 (65,6)	
<b>Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation, n (%)</b>			0,000
Positiv	8,0 (25,0)	8,0 (25,0)	
Negativ / Unbekannt	24,0 (75,0)	24,0 (75,0)	
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark</b>			-0,093
n	32,0	32,0	
MW (SD)	59,27 (28,826)	61,96 (33,757)	
Median	62,00	69,20	
Min; Max	5,0; 96,0	2,0; 95,0	
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>			0,000
≤ 2	12,0 (37,5)	12,0 (37,5)	
> 2	20,0 (62,5)	20,0 (62,5)	
<b>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</b>			0,098
Ja	4,0 (12,5)	3,0 (9,4)	
Nein / Unbekannt	28,0 (87,5)	29,0 (90,6)	
<b>Vorangegangene Therapie mit allo SZT, n (%)</b>			0,063
Ja	13,0 (40,6)	12,0 (37,5)	
Nein / Unbekannt	19,0 (59,4)	20,0 (62,5)	

	<b>ZUMA-3 Matched FAS (N=32)</b>	<b>SCHOLAR-3 SCA-2 (N=32)</b>	<b>Standardisierte Differenz</b>
<b>Primär refraktär<sup>a</sup>, n (%)</b>			0,067
Ja	10,0 (31,3)	9,0 (28,1)	
Nein / Unbekannt	22,0 (68,8)	23,0 (71,9)	
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
Eine entsprechende Tabelle, in der auch die Patienten vor dem Matching enthalten sind, findet sich in Anhang 4-G1.			
a: Ein Patient wird als primär refraktär bezeichnet, wenn er unter der Erstlinientherapie keine komplette Remission erreicht hat			
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SCA: Synthetischer Kontrollarm; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Matched ZUMA-3 (FAS), SCA-1 + SCA-2)

	<b>ZUMA-3 Matched FAS (N=52)</b>	<b>SCHOLAR-3 SCA 1 + SCA 2 (N=52)</b>	<b>Standardisierte Differenz</b>
<b>Alter (Jahre)</b>			0,043
n	52,0	52,0	
MW (SD)	48,9 (13,53)	48,3 (10,88)	
Median	48,0	48,0	
Min; Max	27; 84	26; 76	
<b>Geschlecht, n (%)</b>			-0,118
Männlich	29,0 (55,8)	32,0 (61,6)	
Weiblich	23,0 (44,2)	19,9 (38,4)	
<b>ECOG-PS, n (%)</b>			-0,107
0	15,0 (28,8)	17,6 (33,8)	
1 / Unbekannt	37,0 (71,2)	34,4 (66,2)	
<b>Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation, n (%)</b>			0,000
Positiv	14,0 (26,9)	14,0 (26,9)	
Negativ / Unbekannt	38,0 (73,1)	38,0 (73,1)	
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark</b>			0,017
n	52,0	52,0	
MW (SD)	59,52 (30,928)	59,00 (23,340)	
Median	63,00	62,90	
Min; Max	0,0; 96,0	2,0; 98,0	
<b>Anzahl vorangegangener Therapielinien, n (%)</b>			0,030
≤ 2	27,0 (51,9)	26,2 (50,4)	
> 2	25,0 (48,1)	25,8 (49,6)	

	ZUMA-3 Matched FAS (N=52)	SCHOLAR-3 SCA 1 + SCA 2 (N=52)	Standardisierte Differenz
<b>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</b>			0,061
Ja	5,0 (9,6)	4,1 (7,9)	
Nein / Unbekannt	47,0 (90,4)	47,9 (92,1)	
<b>Vorangegangene Therapie mit allo SZT, n (%)</b>			0,090
Ja	21,0 (40,4)	18,7 (36,0)	
Nein/Unbekannt	31,0 (59,6)	33,3 (64,0)	
<b>Primär refraktär<sup>a</sup>, n (%)</b>			0,104
Ja	13,0 (25,0)	10,7 (20,6)	
Nein/Unbekannt	39,0 (75,0)	41,3 (79,4)	
Datenschnitt: 23. Juli 2021a: Ein Patient wird als primär refraktär bezeichnet, wenn er unter der Erstlinientherapie keine komplette Remission erreicht hat			
CD: Cluster of Differentiation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group; FAS: Full-Analysis-Set;			
Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SCA: Synthetischer Kontrollarm; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation			

*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-3

ZUMA-3 ist eine prospektive, multizentrische, offene, einarmige Phase 1/2-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Brexu-Cel bei erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit r/r ALL untersucht.

Die Patienten wurden in zwei separaten Phasen eingeschlossen und behandelt. In Phase 1, die zum Ziel die Dosisfindung hatte, wurden die Patienten einer der drei Dosierungen  $0,5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6$  und  $2 \times 10^6$  Zellen/kg zugeteilt. In der Phase 2 erhielten alle behandelten Patienten die aus der Phase 1 empfohlene Dosierung von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg. Für die Nutzenbewertung sind ausschließlich Patienten aus Phase 2 und Patienten aus Phase 1, die der Gruppe mit der gleichen Dosierung von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg zugeteilt wurden, sowie gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet von Brexu-Cel nur Patienten  $\geq 26$  Jahre relevant. Daher werden ausschließlich diese Patienten im Folgenden weiter dargestellt. Dabei werden die Ergebnisse für die beiden Phasen sowohl einzeln als auch gemeinsam betrachtet. Um die Lesbarkeit zu verbessern, werden im Weiteren, wenn nicht ausdrücklich anders beschrieben, für die Phase 1 nur die Patienten beschrieben, die der Dosierung  $1 \times 10^6$  Zellen/kg zugeteilt wurden und somit in dieser Nutzenbewertung von Interesse sind. In Phase 1 wurden 54 Patienten eingeschlossen, von denen 28 Patienten in der Gruppe mit der Dosis von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg waren. Von diesen waren wiederum 23 Patienten  $\geq 26$  Jahre und sind somit relevant für das vorliegende Dossier. Mit Brexu-Cel behandelt wurden 20 dieser 23 Patienten. In Phase 2 wurden 71 Patienten

eingeschlossen, davon waren 58 Patienten  $\geq 26$  Jahre und sind somit relevant für das vorliegende Dossier. Von diesen 58 Patienten wurden 43 Patienten mit Brexu-Cel behandelt.

Geeignete Patienten hatten eine r/r ALL. Dabei musste eine der folgenden Definitionen zutreffen:

- Primär refraktäre Erkrankung
- Erstes Rezidiv, wenn die erste Remission kürzer als 12 Monate war
- Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien
- Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach einer allo SZT, die mindestens 100 Tage vor Studieneinschluss stattfand und sofern mindestens vier Wochen zuvor die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten eingestellt wurde

Außerdem mussten die Patienten eine morphologische Erkrankung im Knochenmark ( $>5\%$  Blasten) aufweisen. Patienten mit Ph<sup>+</sup>-Erkrankung konnten eingeschlossen werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber Tyrosinkinase Inhibitoren (TKI) bestand oder wenn trotz Behandlung mit mindestens zwei unterschiedlichen TKI eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung vorlag. Bis auf Blinatumomab waren keine vorherigen gegen CD19 gerichteten Therapien erlaubt. Alle Patienten wiesen einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf.

Die erlaubte Begleitmedikation in der Studie ZUMA-3 umfasste Medikamente und Behandlungen, die notwendig für eine adäquate supportive Behandlung sind, einschließlich Wachstumsfaktoren wie G-CSF und routinemäßiger antiemetischer Prophylaxe und Behandlung. Bei Patienten mit Ph<sup>+</sup> ALL, die eine CR erreichten, konnte eine TKI-Behandlung nach Ermessen des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit den institutionellen Richtlinien zwei Monate nach der Infusion von Brexu-Cel wieder aufgenommen werden.

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden folgende Analysesets dargestellt:

- Full-Analysis-Set (FAS)

Im FAS wurden alle eingeschlossenen Patienten d.h. Patienten mit Leukapherese berücksichtigt (N=23 für Phase 1, N=58 für Phase 2 und N=81 für Phase 1+2).

- Safety-Analysis-Set (SAS)

In das SAS wurden alle Patienten eingeschlossen, die mit Brexu-Cel behandelt wurden (dargestellt werden die Patienten, die mit der Zieldosis von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg behandelt wurden: N=20 für Phase 1, N=43 für Phase 2 und N=63 für Phase 1+2).

Die folgenden Analysesets der Studie ZUMA-3 werden im Ergebnisteil nicht explizit dargestellt, da sie bereits in obigen Sets enthalten sind:

- Modified Intention-to-Treat-Analysis-Set (mITT)

In das mITT wurden alle Patienten der Phase 2, die mit Brexu-Cel behandelt wurden, eingeschlossen (N=43). Dieses Analyseset entspricht dem SAS der Phase 2.

- All dosed Subjects-Analysis Set

Das All dosed Subject-Analysis-Set besteht aus allen eingeschlossenen Patienten, die mit einer Dosis von  $1 \times 10^6$  Zellen/kg behandelt wurden unabhängig von der Studien-Phase (N=63, Phase 1 + 2). Dieses Analyseset entspricht dem dargestellten SAS ohne die Aufteilung in Phase 1 und Phase 2.

Für die weiteren prädefinierten Analysesets (Modified Intention-to-Treat-Re-treatment-Analysis-Set, Safety-Re-treatment-Analysis-Set, Dose-Limiting-Toxicity-Analysis-Set) werden keine Daten vorgelegt, da diese für das vorliegende Nutzendossier nicht relevant sind.

Abbildung 3 veranschaulicht den Studienaufbau (Phase 1 und 2) mit den einzelnen Phasen von Screening über Studieneinschluss mit Leukapherese, CSF-Prophylaxe und Brückentherapie, gefolgt von einer lymphodepletierenden Chemotherapie und der Behandlung (Infusion von Brexu-Cel) bis zur Post-treatment Periode und schließlich der Long-term Follow-up Periode. Nach der Infusion mit Brexu-Cel und der Entlassung aus dem Krankenhaus werden die Patienten in der Post-treatment Periode an Tag 14 ( $\pm 2$  Tage), Tag 28 ( $\pm 3$  Tage), zu Woche 8 ( $\pm 1$  Woche) und zu Monat 3 ( $\pm 2$  Wochen) nachbeobachtet. Nach Abschluss der Visite zu Monat 3 beginnt die Long-term Follow-up Periode. Patienten mit Progression vor der Visite zu Monat 3 gehen direkt in die Long-term Follow-up Periode über.

Alle eingeschlossenen Patienten sollen in der Long-term Follow-up Periode bezüglich Sicherheit, Überleben und gegebenenfalls Krankheitsstatus nachbeobachtet werden. Wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten 24 Monate nachbeobachtet zu werden und damit die Studie ZUMA-3 beendet wird, erhalten alle mit Brexu-Cel behandelten Patienten die Möglichkeit in eine separate Long-term Follow-up Studie (KT-US-982-5968) überzugehen. Insgesamt sind dabei in den folgenden Intervallen Visiten vorgesehen: alle drei Monate ( $\pm 2$  Wochen) bis Monat 18 und alle sechs Monate ( $\pm 1$  Monat) zwischen Monat 24 und Monat 60; beginnend mit Monat 72 ( $\pm 3$  Monate) werden die Patienten bis zu 15 Jahre nachdem der letzte Patient die Infusion mit Brexu-Cel erhalten hat ein Mal pro Jahr nachbeobachtet. Die Studie ZUMA-3 gilt als abgeschlossen, wenn alle Patienten mindestens die Visite zu Monat 24 abgeschlossen haben, als Lost-to-follow-up gelten, ihre Einwilligung zurückgezogen haben oder verstorben sind.

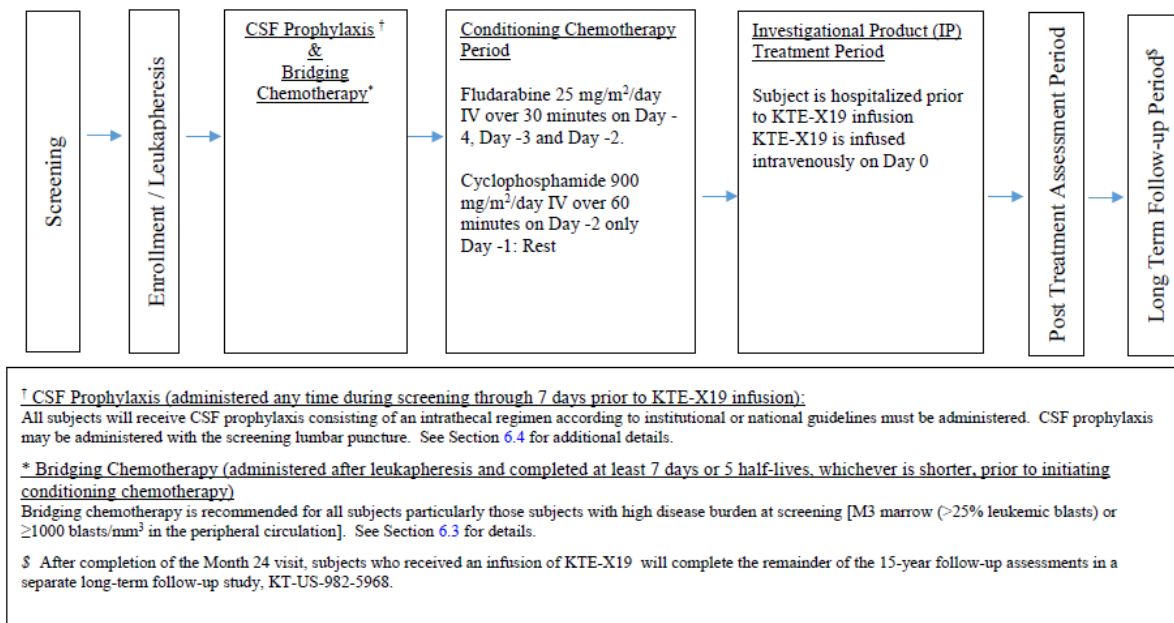


Abbildung 3: Studienaufbau (Phase 1 und 2)

Tabelle 4-44 beschreibt den Patientenfluss von Phase 1 und 2, sowie die Follow-up Zeiten. Es ist zu erkennen, dass alle 81 eingeschlossenen Patienten sich einer Leukapherese unterzogen. 65 Patienten davon haben eine lymphodepletierende Chemotherapie erhalten, wovon 63 Patienten mit Brexu-Cel behandelt wurden. 60 Patienten dieser mit Brexu-Cel behandelten Patienten erhielten zwischen Studieneinschluss und der lymphodepletierende Chemotherapie eine Brückentherapie. Von den behandelten Patienten haben bisher 34 Patienten die Studie abgebrochen. 30 Patienten sind verstorben, drei Patienten haben ihre Einwilligung zurückgezogen und ein Patient ist Lost-to-follow-up. Von den 18 nicht behandelten Patienten haben bereits 15 Patienten die Studie abgebrochen (11 Patienten sind verstorben, drei Patienten durch die Entscheidung des Prüfarztes und ein Patient aus anderen Gründen). Somit befanden sich zum Datenschnitt noch 32 Patienten unter Beobachtung, da bisher kein Patient die Studie abgeschlossen hat.

Die mediane Follow-up-Zeit aller 81 eingeschlossenen Patienten ab Screening betrug 16,8 Monate (Q1 – Q3: 4,1 – 25,6 Monate). Die mediane Follow-up Zeit aller 63 behandelten Patienten ab Screening betrug 23,3 Monate (Q1 – Q3: 8,8 – 26,8 Monate).

Bis zum Datenschnitt sind 64 Patienten in die Post-treatment Phase übergegangen, davon alle 63 im Rahmen der ZUMA-3 mit Brexu-Cel behandelten Patienten, sowie ein zusätzlicher außerhalb der Studie mit Brexu-Cel behandelter Patient, dessen Post-treatment Daten im Rahmen des Compassionate Use von Brexu-Cel gesammelt wurden. Die mediane Post-treatment Follow-up Zeit ab Screening dieser 64 Patienten betrug 4,3 Monate (Q1 – Q3: 3,9 – 4,9). Bei Betrachtung der 63 im Rahmen der ZUMA-3 behandelten Patienten ergibt sich eine mediane Post-treatment Follow-up Zeit ab Screening von 4,3 Monaten (Q1 – Q3: 3,8 – 4,9).

Jeweils 15 behandelte und 15 nicht behandelte Patienten haben die Studie vor Eintritt in die Long-term Follow-up Periode beendet. Somit sind bis zum Datenschnitt bisher 51 Patienten in die Long-term Follow-up Periode übergegangen, davon 48 mit Brexu-Cel behandelte Patienten sowie drei nicht behandelte Patienten. Die mediane Long-term Follow-up Zeit ab Screening dieser 51 Patienten betrug 24,9 Monate (Q1 – Q3: 16,8 – 30,7). Bei Betrachtung der 48 behandelten Patienten ergibt sich eine mediane Long-term Follow-up Zeit von 24,9 Monaten (Q1 – Q3: 16,6 – 28,7). Bisher haben 19 behandelte und keiner der nicht behandelten Patienten die Long-term Follow-up Periode abgebrochen (18 Patienten sind verstorben und einer hat seine Einwilligungserklärung zurückgezogen), kein Patient hat die Studie bisher abgeschlossen, somit befinden sich 32 Patienten noch in der Long-term Follow-up Periode.

Informationen zum Patientenfluss und zu den Follow-up Zeiten zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 sind im Anhang 4-G2 zu finden.

Tabelle 4-44: Patientenfluss und Follow-up Zeiten – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

	<b>Phase 1</b> <b>1x10<sup>6</sup> Dosis</b> (N=23)	<b>Phase 2</b> (N=58)	<b>Gesamt</b> (N=81)
Patienten mit Leukapherese, n (%)	23 (100)	58 (100)	81 (100)
Patienten mit CSF-Prophylaxe, n (%)	22 (96)	54 (93)	76 (94)
Patienten mit Brückentherapie, n (%)	22 (96)	53 (91)	75 (93)
Patienten mit lymphodepletierender Chemotherapie, n (%)	21 (91)	44 (76)	65 (80)
Patienten weder mit lymphodepletierender Chemotherapie noch mit Brexu-Cel Infusion - Hauptgründe, n (%)	2 (9)	14 (24)	16 (20)
- Unerwünschtes Ereignis	1 (4)	7 (12)	8 (10)
- Produkt nicht verfügbar	0	1 (2)	1 (1)
- Teilweise Einwilligung zurückgezogen	0	1 (2)	1 (1)
- Andere	1 (4)	5 (9)	6 (7)
o Davon Einschlusskriterien nicht erfüllt	1 (4)	3 (5)	4 (5)

	<b>Phase 1 1x10<sup>6</sup> Dosis (N=23)</b>	<b>Phase 2 (N=58)</b>	<b>Gesamt (N=81)</b>
Patienten mit lymphodepletierender Chemotherapie aber ohne Brexu-Cel Infusion - Hauptgründe, n (%)	1 (4)	1 (2)	2 (2)
- Unerwünschtes Ereignis	1 (4)	0	1 (1)
- Andere	0	1 (2)	1 (1)
o Davon Einschlusskriterien nicht erfüllt	0	1 (2)	1 (1)
Patienten mit Brexu-Cel Infusion, n (%)	20 (87)	43 (74)	63 (78)
Patienten mit Brückentherapie, n (%)	19 (83)	41 (71)	60 (74)
Patienten, die die Infusion abgeschlossen haben, n (%)	20 (87)	43 (74)	63 (78)
Patienten mit Wiederbehandlung mit Brexu-Cel, n (%)	0	2 (3)	2 (2)
Hauptgründe für Studienende, n (%)	14 (61)	35 (60)	49 (60)
Patienten ohne Brexu-Cel Infusion, n (%)	2 (9)	13 (22)	15 (19)
- Tod	1 (4)	10 (17)	11 (14)
- Entscheidung des Prüfarztes	0	3 (5)	3 (4)
- Anderer	1 (4)	0	1 (1)
Patienten mit Brexu-Cel Infusion, n (%)	12 (52)	22 (38)	34 (42)
- Tod	11 (48)	19 (33)	30 (37)
- Einwilligung zurückgezogen	0	3 (5)	3 (4)
- Lost-to-follow-up	1 (4)	0	1 (1)
<b>Follow-up Zeit für alle eingeschlossenen Patienten</b>			
Tatsächliche Follow-up Zeit ab Screening (Monate) <sup>a</sup>			
n	23	58	81
MW (SD)	25,5 (20,1)	15,0 (10,8)	18,0 (14,7)
Median (Q1; Q3)	17,5 (5,0; 48,6)	16,1 (3,9; 25,1)	16,8 (4,1; 25,6)
Min; Max	1,8; 56,4	1,1; 33,8	1,1; 56,4
Potenzielle Follow-up Zeit ab Screening (Monate) <sup>b</sup>			
n	23	58	81
MW (SD)	47,6 (9,3)	28,8 (3,2)	34,1 (10,2)
Median (Q1; Q3)	51,5 (37,8; 57,9)	28,6 (25,6; 31,8)	30,9 (27,0; 37,2)
Min; Max	36,9; 59,5	24,0; 34,1	24,0; 59,5
Tatsächliche post-treatment Follow-up Zeit ab Screening (Monate) <sup>c</sup>			
n	21	43	64 <sup>d</sup>
MW (SD)	4,3 (0,8)	4,4 (1,3)	4,4 (1,1)
Median (Q1; Q3)	4,3 (4,0; 4,7)	4,3 (3,6; 5,1)	4,3 (3,9; 4,9)
Min; Max	2,6; 6,4	1,7; 8,0	1,7; 8,0



	<b>Phase 1</b> <b>1x10<sup>6</sup> Dosis</b> (N=23)	<b>Phase 2</b> (N=58)	<b>Gesamt</b> (N=81)
<b>Tatsächliche Long-term Follow-up Zeit ab Screening (Monate)<sup>e</sup></b>			
n	16	35	51
MW (SD)	32,9 (17,5)	21,2 (6,9)	24,9 (12,4)
Median (Q1; Q3)	32,7 (14,8; 48,8)	24,0 (16,9; 25,5)	24,9 (16,8; 30,7)
Min; Max	8,0; 56,4	6,4; 31,9	6,4; 56,4
<b>Follow-up Zeit für Patienten mit Brexu-Cel Infusion</b>			
<b>Tatsächliche Follow-up Zeit ab Infusion (Monate)<sup>f</sup></b>			
n	20	43	63
MW (SD)	24,9 (19,1)	16,6 (10,0)	19,2 (14,0)
Median (Q1; Q3)	19,3 (6,8; 47,2)	21,2 (7,5; 24,1)	21,2 (7,5; 24,8)
Min; Max	1,7; 54,8	0,3; 32,6	0,3; 54,8
<b>Potenzielle Follow-up Zeit ab Infusion (Monate)<sup>g</sup></b>			
n	20	43	63
MW (SD)	46,6 (9,3)	26,9 (3,3)	33,1 (10,9)
Median (Q1; Q3)	50,3 (36,2; 54,3)	26,8 (23,5; 29,7)	29,6 (25,0; 35,9)
Min; Max	34,9; 58,3	20,7; 32,6	20,7; 58,3
<b>Tatsächliche Follow-up Zeit ab Screening (Monate)<sup>a</sup></b>			
n	20	43	63
MW (SD)	26,3 (19,1)	18,3 (9,8)	20,8 (13,8)
Median (Q1; Q3)	20,7 (8,4; 48,3)	23,3 (8,8; 25,5)	23,3 (8,8; 26,8)
Min; Max	3,0; 56,4	1,9; 33,8	1,9; 56,4
<b>Potenzielle Follow-up Zeit ab Screening (Monate)<sup>b</sup></b>			
n	20	43	63
MW (TD)	48,0 (9,1)	28,6 (3,2)	34,8 (10,7)
Median (Q1; Q3)	51,5 (37,9; 55,6)	28,2 (25,6; 31,1)	30,9 (26,9; 37,8)
Min; Max	36,9; 59,5	24,0; 33,8	24,0; 59,5
<b>Tatsächliche post-treatment Follow-up Zeit ab Screening (Monate)<sup>c</sup></b>			
n	20	43	63
MW (SD)	4,2 (0,8)	4,4 (1,3)	4,3 (1,1)
Median (Q1; Q3)	4,3 (4,0; 4,6)	4,3 (3,6; 5,1)	4,3 (3,8; 4,9)
Min; Max	2,6; 6,4	1,7; 8,0	1,7; 8,0

	<b>Phase 1</b> <b>1x10<sup>6</sup> Dosis</b> (N=23)	<b>Phase 2</b> (N=58)	<b>Gesamt</b> (N=81)
Tatsächliche Long-term Follow-up Zeit ab Screening (Monate) <sup>e</sup>			
n	15	33	48
MW (SD)	31,4 (17,0)	21,2 (7,0)	24,4 (11,9)
Median (Q1; Q3)	31,8 (13,2; 48,8)	24,0 (19,3; 25,5)	24,9 (16,6; 28,7)
Min; Max	8,0; 56,4	6,4; 31,9	6,4; 56,4
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
a. Die tatsächliche Follow-up Zeit ab Screening ist definiert als (Datum des Todes oder des letzten bekannten Zeitpunkts, an dem der Patient am Leben war – Datum des Screenings + 1)/30.4375			
b. Die potenzielle Follow-up Zeit ab Screening ist definiert als (Datum des Datenschnitts – Datum des Screenings + 1)/30.4375			
c. Die tatsächliche post-treatment Follow-up Zeit ab Screening ist definiert als (Datum des Todes oder des letzten bekannten Zeitpunkts, an dem der Patient am Leben war – Datum des Screenings + 1)/30.4375 wenn das Datum des Todes oder des letzten bekannten Zeitpunkts, an dem der Patient am Leben war vor dem Ende von Monat 3 war; es ist definiert als (Datum von Ende von Monat 3 – Datum des Screenings + 1)/30.4375 wenn das Datum des Todes oder des letzten bekannten Zeitpunkts, an dem der Patient am Leben war nach dem Ende von Monat 3 war			
d. Ein Patient, der eine Brexu-Cel Infusion außerhalb der ZUMA-3 erhalten hatte, wurde berücksichtigt, da die Post-treatment Daten im Rahmen des Compassionate Use von Brexu-Cel gesammelt wurden			
e. Die tatsächliche Long-term Follow-up Zeit ab Screening ist definiert als (Datum des Todes oder des letzten bekannten Zeitpunkts, an dem der Patient am Leben war – Datum des Screenings + 1)/30.4375 wenn das Datum des Todes oder des letzten bekannten Zeitpunkts, an dem der Patient am Leben war nach dem Ende von Monat 3 war; Patienten, die die Long-term Follow-up Periode nicht begonnen haben, wurden aus der Analyse ausgeschlossen			
f. Die tatsächliche Follow-up Zeit ab Infusion ist definiert als (Datum des Todes oder des letzten bekannten Zeitpunkts, an dem der Patient am Leben war – Datum der Infusion mit Brexu-Cel + 1)/30.4375. Für Patienten mit Wiederbehandlung gilt das Datum der ersten Infusion			
g. Die potenzielle Follow-up Zeit ab Infusion ist definiert als (Datum des Datenschnitts – Datum der Infusion mit Brexu-Cel + 1)/30.4375. Für Patienten mit Wiederbehandlung gilt das Datum der ersten Infusion. Die relativen Häufigkeiten basieren auf den behandelten Patienten			
Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CSF: Cerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal fluid); FAS: Full-Analysis-Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung			

Der primäre Endpunkt der Studie ZUMA-3 war die OCR (CR + CRi) gemäß der Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee. Sekundäre Endpunkte waren OS, OCR gemäß Krankheitsbeurteilung durch den Prüfarzt, DOR, RFS, MRD-Negativität, und Allo SZT. Die Endpunkte OCR, CR, CRi, DOR und RFS wurden sowohl gemäß der Beurteilung durch ein unabhängiges Review-Komitee als auch gemäß 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.

Im Rahmen dieses Nutzendossiers werden zwei Datenschnitte dargestellt, die beide im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA eingereicht wurden: die primäre Analyse vom 9. September 2020 und eine weitere Analyse des aktuellsten Datenschnitts vom 23. Juli 2021. Die spätere Analyse stellt die derzeit aktuellste und über den längsten Zeitraum betrachtete Evidenz dar und wird daher als relevant erachtet. Da es sich bei dieser weiteren Analyse aber

um eine nicht präspezifizierte Analyse handelt, wird die geplante primäre Analyse zusätzlich dargestellt.

### **SCHOLAR-3**

SCHOLAR-3 ist eine retrospektive Kohortenstudie, die erwachsene Patienten mit r/r ALL aus historischen klinischen Studien untersucht. Um sicherzustellen, dass die Baseline Charakteristika der ausgewählten externen Patienten ausgewogen und mit den Baseline Charakteristika der Patienten in der Studie ZUMA-3 vergleichbar sind, wurde aus den auf individueller Patientenebene basierenden gesammelten Daten der historischen klinischen Studien mittels Propensity-Score-Matching ein SCA erzeugt. Dieser SCA dient als Kontrollarm für den Interventionsarm der einarmigen Studie ZUMA-3.

Für die Studie SCHOLAR-3 wurde zunächst nach historischen klinischen Studien gesucht, dessen Studiendesign offen sein musste und die sich in Phase eins, zwei oder drei befanden. Sowohl einarmige als auch randomisierte parallele Studien waren erlaubt. Die Studien konnten länderspezifisch oder multinational sein. Das Startdatum der Studien wurde auf den Zeitraum von 2010-2017 eingeschränkt. In mindestens einem der Studienarme sollte Blinatumomab, InO oder Standard of Care (einschließlich High-dose Ara-C [HiDAC], Fludarabin, hochdosiertes Ara-C, Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [FLAG]-Regime, Mitoxantron, Methotrexat oder Clofarabin) verabreicht werden. Als Endpunkte von Interesse wurden CR, CR mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematologic Recovery, CRh), CRi, RFS, DOR, MRD-Negativität und OS definiert.

In der Datenbank Medidata Enterprise Data Store (MEDS) wurde schließlich nach Patienten aus den resultierenden Studien gesucht, die folgende Eigenschaften haben mussten. Geeignete Patienten für die Studie SCHOLAR-3 waren  $\geq 18$  Jahre alt und hatten die Diagnose einer r/r ALL erhalten. Dabei musste eine der folgenden Definitionen zutreffen:

- Primär refraktäre Erkrankung
- Erstes Rezidiv, wenn die erste Remission kürzer als 12 Monate war
- Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien
- Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach einer allo SZT, die mindestens 100 Tage vor Studieneinschluss stattfand

Zudem mussten die Patienten eine morphologische Erkrankung im Knochenmark ( $>5\%$  Blasten) und einen ECOG-PS von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit Ph<sup>+</sup> konnten eingeschlossen werden, wenn eine Unverträglichkeit gegenüber TKI bestand oder trotz Behandlung mit mindestens zwei unterschiedlichen TKI eine rezidierte oder refraktäre Erkrankung vorlag. Im Folgenden wird für den indirekten Vergleich mit der ZUMA-3 (Datenschnitt 23. Juli 2021) die für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation der erwachsenen Patienten  $\geq 26$  Jahre herangezogen.

Es wird davon ausgegangen, dass eine vorangegangene Therapie mit Blinatumomab oder mit InO ein wichtiger prädiktiver Faktor für die Behandlung mit einer CAR-T-Zell-Therapie bei r/r ALL sein könnte. In der Studie ZUMA-3 hatte etwas mehr als die Hälfte der Patienten eine Vortherapie mit Blinatumomab und/oder InO erhalten. Da es sich bei Blinatumomab und InO um relativ neu zugelassene Therapien handelt, gab es in den historischen klinischen Studien nur wenige Patienten mit einer derartigen Vortherapie. Damit trotzdem eine ausreichende Anzahl an solchermaßen vortherapierten Patienten aus den historischen klinischen Studien für das Matching zur Verfügung steht, wurden auch Patienten, die zu Baseline einer Behandlung mit Blinatumomab oder InO zugeteilt wurden und später zu einer anderen Behandlung wechselten, für das Matching der Blinatumomab oder InO vortherapierten Patienten herangezogen. Für diese Patienten wurden somit die Baselinewerte neu definiert und auf den Zeitpunkt des Behandlungswechsels verschoben. Der Großteil der Daten der Blinatumomab oder InO vortherapierten Patienten aus den historischen klinischen Studien stammten daher aus den Langzeitperioden der Studien, nachdem die Patienten von Blinatumomab zu anderen Therapien gewechselt sind, in denen der Krankheitsstatus oftmals nicht mehr so rigoros erhoben wurde wie in der Hauptphase. Aufgrund dieser Einschränkung der Daten wurde für diese Teilpopulation lediglich der Endpunkt OS ausgewertet.

In der Studie SCHOLAR-3 wurden somit folgende SCA aus den historischen klinischen Studien für den Vergleich mit der Studie ZUMA-3 erzeugt:

- SCA-1

Bei der Erstellung des SCA-1 wurden aus den historischen klinischen Studien alle zu Studieneinschluss Blinatumomab/InO-naïven Patienten verwendet, die eine Standard of Care-Behandlung oder eine anfängliche InO-Behandlung erhielten und 20% zufällig ausgewählte Patienten, die zu Studieneinschluss Blinatumomab/InO-naïv waren und eine anfängliche Behandlung mit Blinatumomab erhielten. Von diesen Patienten gehen alle in den SCA-1 ein, die mit einem passenden Blinatumomab/InO-naïven Patienten aus der Studie ZUMA-3 gematcht werden konnten. Der indirekte Vergleich mit SCA-1 umfasst den so beschriebenen Kontrollarm der SCHOLAR-3 sowie die dazu gematchten Patienten der Studie ZUMA-3.

- SCA-2

Bei der Erstellung des SCA-2 wurden aus den historischen klinischen Studien alle zu Studieneinschluss Blinatumomab/InO-vortherapierten Patienten verwendet, die eine Standard of Care-Behandlung oder eine anfängliche InO-Behandlung erhielten und alle Patienten der übrigen 80% der zu Studieneinschluss Blinatumomab/InO-naïven Patienten, die nach der zufälligen Selektion der 20% von Patienten aus dem Datenpool für SCA-1 verbleiben, eine anfängliche Behandlung mit Blinatumomab erhielten und einen Behandlungswechsel von Blinatumomab zu Standard of Care Behandlung hatten. Von diesen Patienten gehen alle in den SCA-2 ein, die mit einem passenden Blinatumomab/InO-vortherapierten Patienten aus der Studie ZUMA-3 gematcht werden konnten. Der indirekte Vergleich mit SCA-2 umfasst den so beschriebenen

Kontrollarm der SCHOLAR-3 sowie die dazu gematchten Patienten der Studie ZUMA-3.

- SCA-1 + SCA-2

Die Bezeichnung SCA-1 + SCA-2 beschreibt einen kombinierten Vergleichsarm, bei dem SCA-1 und SCA-2 der Studie SCHOLAR-3 sowie die zugehörigen gematchten Patienten aus der Studie ZUMA-3 zusammen betrachtet werden.

Dabei wurden auf Seite der Studie ZUMA-3 ausschließlich Patienten der Phase 2 berücksichtigt und entweder das FAS oder das SAS zu Grunde gelegt.

Im folgenden Ergebnisteil wird für jede Analyse angegeben auf welchem Analyseset der Studie ZUMA-3 sie basiert und welche Art des Kontrollarms betrachtet wird

Beim indirekten Vergleich werden für SCA-1 die Endpunkte OCR, CR, RFS, Allo SZT und OS betrachtet und für SCA-2 sowie SCA-1+SCA-2 der Endpunkt OS.

Da es sich bei der Studie SCHOLAR-3 um eine retrospektive Studie handelt, gibt es keine geplanten Datenschnitte. Für den indirekten Vergleich werden auf Seiten der Studie ZUMA-3 dieselben Datenschnitte dargestellt wie oben beschrieben.

## Demografische und Baseline Charakteristika

### ZUMA-3

In der Studie ZUMA-3 (Patienten aus Phase 1 mit einer Dosis von  $1 \times 10^6$  und Patienten aus Phase 2) lag das mittlere Alter bei 49,8 Jahren im FAS und bei 48,2 Jahren im SAS. Der Großteil der Patienten war zu Studienbeginn jünger als 65 Jahre (79% im FAS und 81% im SAS). Etwas mehr als die Hälfte der Patienten war weiblich (52% im FAS und im SAS). Der Großteil der Patienten war nicht hispanisch oder Latino (77% im FAS und 71% im SAS), von der Ethnie her kaukasisch (77% im FAS und 73% im SAS) und kam aus den USA (80% im FAS und 83% im SAS).

Die Patienten waren im Mittel 169,3 cm (FAS) bzw. 169,1 cm (SAS) groß und 80,5 kg (FAS) bzw. 81,1 kg (SAS) schwer. Der Großteil der Patienten hatte einen ECOG-PS von 1 (73% im FAS und 71% im SAS). Eine Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation hatten 25% der Patienten im FAS und 25% der Patienten im SAS.

Etwa die Hälfte der Patienten (48% im FAS und im SAS) hatte eine vorangegangene Therapie mit Blinatumomab erhalten, dies war allerdings nur bei 20% (FAS) bzw. 22% (SAS) der Patienten die letzte vorangegangene Therapie. Eine vorangegangene Therapie mit InO hatten 23% der Patienten im FAS und 22% der Patienten im SAS erhalten. Der Anteil an Patienten mit vorangegangener allo SZT (36% im FAS und 38% im SAS) war in beiden Analysesets deutlich höher als der Anteil an Patienten mit vorangegangener autologer SZT (4% im FAS und 3% im SAS). Die Patienten hatten in beiden Analysesets im Median zwei vorangegangene Therapielinien erhalten.

Primär refraktär waren lediglich 26% (FAS) bzw. 27% (SAS) der Patienten. Ein Großteil der Patienten war rezidiert oder refraktär nach mindestens zwei Therapielinien (75% im FAS, 78% im SAS). Rezidiert oder refraktär nach allo SZT waren 37% der Patienten im FAS und 40% der Patienten im SAS. Etwa ein Drittel der Patienten (32% im FAS und im SAS) erlitt das erste Rezidiv innerhalb von 12 Monaten. Bezüglich des Ansprechens auf die letzte vorangegangene Therapie zeigte sich bei 33% (FAS) bzw. 37% (SAS) der Patienten ein CR und bei 1% (FAS) bzw. 2% (SAS) ein CRi. Eine vorangegangene Radiotherapie hatten 23% der Patienten im FAS und 25% der Patienten im SAS erhalten.

Im Mittel betrug der Anteil der Blasten im Knochenmark beim Screening 57,7% (FAS) bzw. 54,6% (SAS) und zu Baseline 56,4% (FAS) bzw. 51,8% (SAS). Nach der Brückentherapie betrug der Anteil der Blasten im Knochenmark im Mittel 55,8% (FAS) bzw. 54,6% (SAS). Die meisten Patienten hatten keine extramedulläre Erkrankung zu Baseline (89% im FAS und im SAS) sowie keine ZNS-Erkrankung (CNS-1) beim Screening (84% im FAS und 86% im SAS) oder zu Baseline (96% im FAS und 100% im SAS). Die Größe der extramedullären Läsion zu Baseline wurde bei vier (FAS) bzw. drei (SAS) Patienten gemessen und betrug im Mittel 24.027,5 mm<sup>2</sup> im FAS und 31.967,0 mm<sup>2</sup> im SAS. Die Größe der Milz zu Baseline wurde bei 2 Patienten gemessen und betrug im Mittel 150,5 mm (im FAS und im SAS). Der Anteil der CD19<sup>+</sup> Lymphblasten zu Baseline betrug im Mittel 91,8% (FAS) bzw. 93,1% (SAS).

Eine MLL Translokation t(4;11) t(8;14) hatten nur 4% der Patienten im FAS und 2% der Patienten im SAS. Ein komplexer Karyotyp ( $\geq 5$  chromosomale Abnormalitäten) wurde im FAS 20% und im SAS bei 19% der Patienten festgestellt. Die meisten Patienten in beiden Analysesets hatte weder eine niedrige Hypodiploidie mit 30-39 Chromosomen (99% im FAS und 100% im SAS) noch nahezu eine Triploidie mit 60-78 Chromosomen (96% im FAS und 97% im SAS).

### **SCHOLAR-3**

Die demografischen und Baselinecharakteristika der gematchten Studienpopulationen von ZUMA-3 und SCHOLAR-3 sind in Tabelle 4-41 (Blinatumomab/InO-naive Patienten, Matched ZUMA-3 (FAS) und SCA-1), Tabelle 4-42 (Blinatumomab/InO-vortherapierte Patienten, Matched ZUMA-3 (FAS) und SCA-2) und Tabelle 4-43 (Matched ZUMA-3 (FAS) und SCA-1 + SCA-2) dargestellt.

#### *SCA-1 vs. Matched ZUMA-3 (FAS): Blinatumomab/InO-naive Patienten (N=20)*

Im SCA-1 Vergleichsarm betrug das mittlere Alter der Patienten 49,7 Jahre, vergleichbar mit dem mittleren Alter von 50,2 Jahren der entsprechend gematchten Patienten aus der ZUMA-3. Auch der Anteil männlicher Patienten ist mit 60,2% (SCA-1) und 55,0% (ZUMA-3) gut vergleichbar. Die meisten Patienten in beiden Armen hatten einen ECOG-PS von 1 (SCA-1: 67,0%; ZUMA-3: 75,0%). Sowohl im SCA-1 Vergleichsarm als auch im ZUMA-3 Arm hatten 30,0% der Patienten eine Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation. Der mittlere Anteil der Blasten im Knochenmark war mit 54,28% (SCA-1) und 59,93% (ZUMA-3) ebenfalls sehr ähnlich. In beiden Armen hatten die meisten Patienten  $\leq 2$  vorangegangene Therapielinien erhalten (SCA-1: 71,0%; ZUMA-3: 75,0%). In beiden Armen gab es kaum Patienten (SCA-1: 5,5%; ZUMA-3: 5,0%) mit einer extramedullären Erkrankung. Eine vorangegangene allo SZT

hatten 33,5% der Patienten im SCA-1 Arm und 40,0% der Patienten im ZUMA-3 Arm erhalten. Der Anteil der primär refraktären Patienten lag im SCA-1 Arm bei 8,5% und im ZUMA-3 Arm bei 15,0%.

Die Standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) liegt bei fast allen betrachteten Variablen unter 0,1, somit wurde durch das Propensity Score Matching eine gute Vergleichbarkeit des Vergleichsarms SCA-1 mit der gematchten Patientenpopulation der ZUMA-3 erreicht.

*SCA-2 vs. Matched ZUMA-3 (FAS): Blinatumomab/InO-vortherapierte Patienten (N=32)*

Auch für den Vergleichsarm SCA-2 liegt eine gute Vergleichbarkeit mit der gematchten Patientenpopulation der ZUMA-3 vor. So betrug das mittlere Alter der Patienten im SCA-2 Vergleichsarm 47,5 Jahre, vergleichbar mit dem mittleren Alter von 48,1 Jahren der entsprechend gematchten Patienten aus der ZUMA-3. Auch der Anteil männlicher Patienten ist mit 62,5% (SCA-2) und 56,3% (ZUMA-3) gut vergleichbar. Die meisten Patienten in beiden Armen hatten einen ECOG-PS von 1 (SCA-2: 65,5%; ZUMA-3: 68,8%). Sowohl im SCA-2 Vergleichsarm als auch im ZUMA-3 Arm hatten 25,0% der Patienten eine Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation. Der mittlere Anteil der Blasten im Knochenmark war mit 61,96% (SCA-2) und 59,27% (ZUMA-3) ebenfalls sehr ähnlich. In beiden Armen hatten 62,5% der Patienten > 2 vorangegangene Therapielinien erhalten. Eine extramedulläre Erkrankung wurde bei 9,4% der Patienten im SCA-2 Arm und bei 12,5% der Patienten im ZUMA-3 Arm nachgewiesen. Eine vorangegangene allo SZT hatten 37,5% der Patienten im SCA-2 Arm und 40,6% der Patienten im ZUMA-3 Arm erhalten. Auch der Anteil der primär refraktären Patienten war gut vergleichbar mit 28,1% (SCA-2) und 31,3% (ZUMA-3).

Analog zum SCA-1 liegt die SMD bei fast allen betrachteten Variablen unter 0,1, was für eine gute Vergleichbarkeit spricht.

*SCA-1 + SCA-2 vs. Matched ZUMA-3 (FAS) (N=52)*

Bei Betrachtung aller gematchten Patienten gemeinsam wird die gute Vergleichbarkeit der Vergleichsarme ebenfalls ersichtlich. So betrug das mittlere Alter der Patienten im SCA Vergleichsarm 48,3 Jahre, vergleichbar mit dem mittleren Alter von 48,9 Jahren der entsprechend gematchten Patienten aus der ZUMA-3. Auch der Anteil männlicher Patienten ist mit 61,6% (SCA) und 55,8% (ZUMA-3) gut vergleichbar. Die meisten Patienten in beiden Armen hatten einen ECOG-PS von 1 (SCA-2: 66,2%; ZUMA-3: 71,2%). Sowohl im SCA Vergleichsarm als auch im ZUMA-3 Arm hatten 26,9% der Patienten eine Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation. Der mittlere Anteil der Blasten im Knochenmark war mit 59,0% (SCA) und 59,52% (ZUMA-3) ebenfalls sehr ähnlich. In beiden Armen hatte etwa die Hälfte der Patienten > 2 vorangegangene Therapielinien erhalten (SCA-2: 49,6%; ZUMA-3: 48,1%). Eine extramedulläre Erkrankung wurde bei 7,9% der Patienten im SCA Arm und bei 9,6% der Patienten im ZUMA-3 Arm nachgewiesen. Eine vorangegangene allo SZT hatten 36,0% der Patienten im SCA Arm und 40,4% der Patienten im ZUMA-3 Arm erhalten. Auch der Anteil der primär refraktären Patienten war gut vergleichbar mit 20,6% (SCA) und 25,0% (ZUMA-3).

Insgesamt ergibt sich ein ähnliches Bild wie für die einzelnen Arme SCA-1 und SCA-2, die SMD liegt bei fast allen betrachteten Variablen unter 0,1, somit wurde durch das Propensity Score Matching eine gute Vergleichbarkeit mit der gematchten Patientenpopulation der ZUMA-3 erreicht.

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

Die dargestellten nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulationen der Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 decken die vorgesehene Zielpopulation ab und erfüllen deren demografische und krankheitsspezifische Charakteristika. Die ALL ist eine extrem bösartige Erkrankung, die Patienten jeden Alters treffen kann, darunter sehr häufig auch junge Patienten. Die Patienten in der Studie ZUMA-3 waren dementsprechend im Durchschnitt 49,8 Jahre alt, mit einer großen Gesamtspanne von 26-84 Jahren. Die Patienten in der Studie SCHOLAR-3 waren im Durchschnitt 49,7 Jahre (SCA-1) bzw. 47,5 Jahre (SCA-2) alt, ebenfalls mit einer großen Gesamtspanne von 26-76 Jahren. Im Vergleich zur Altersverteilung der ALL bei Erwachsenen in Deutschland, welche gemäß Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) einen Anstieg ab einem Alter von 50 Jahren und einen Häufigkeitsgipfel bei Patienten über 80 Jahren zeigt, entspricht dies einer etwas jüngeren jedoch insgesamt vergleichbaren Patientenpopulation [5]. Bezüglich der Geschlechterverteilung sind sowohl in der ZUMA-3 als auch in der SCHOLAR-3 Männer leicht überrepräsentiert, was der Verteilung in der deutschen Versorgung entspricht. Gemäß der DGHO-Leitlinie findet man hier eine leichte Prädominanz des männlichen Geschlechts (1,4:1,0) [5].

Auch sonst konnten keine maßgeblichen Einflussfaktoren gefunden werden, die gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von ZUMA-3 und SCHOLAR-3 auf den deutschen Versorgungskontext sprechen.

#### **4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene**

Da es sich bei den Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3 um einarmige Studien handelt, die somit nicht randomisiert sind, gelten diese aufgrund ihres Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt.



#### 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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	OS	OCR (CR+CRi)	RFS	DOR	MRD- Negativität	Allo SZT	EQ-5D VAS	UE
ZUMA-3	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
SCHOLAR-3	ja	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein

Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplettes Ansprechen (Complete Remission); CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); EQ-5D VAS: EuroQoL-5 Dimensions visuelle Analogskala; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimum Residual Disease); OCR: Objektive Ansprechrates (Overall Complete Remission); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); UE: Unerwünschte Ereignisse

#### 4.3.2.3.3.1 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 4-46: Operationalisierung von OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-3	<p>Das Gesamtüberleben (OS) ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>im FAS definiert als die Zeit zwischen dem Tag des Studieneinschlusses und dem Tod jeglicher Ursache.</li> <li>im SAS definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Brexu-Cel-Infusion und dem Tod jeglicher Ursache.</li> </ul> <p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts (09. September 2020 bzw. 23. Juli 2021) noch nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts oder zum Zeitpunkt des Datenschnitts zensiert, je nachdem was früher eintritt.</p> <p>Ab dem Studieneinschluss finden an den Studientagen -4 bis -2, 0 bis 7, sowie an Tag 14 (<math>\pm 2</math> Tage) und 28 (+3 Tage), zu Woche 8 (<math>\pm 1</math> Woche) und zu Monat 3 (<math>\pm 2</math> Wochen) Visiten statt. Im Anschluss wird der Überlebensstatus bis einschließlich Monat 18 alle drei Monate, ab Monat 24 alle sechs Monate und ab Monat 60 bis zu 15 Jahre jährlich überprüft. Wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten 24 Monate nachbeobachtet zu werden und die Studie ZUMA-3 damit beendet wird, erhalten alle mit Brexu-Cel behandelten Patienten die Möglichkeit für die weitere Nachbeobachtung in eine separate Long-term Follow-up Studie (KT-US-982-5968) überzugehen.</p> <p>Für eingeschlossene Patienten, die keine Brexu-Cel Infusion erhalten haben, wird der Überlebensstatus nur bis zum Ende der Studie ZUMA-3 erhoben.</p> <p>Die Analysen zu OS wurden basierend auf dem FAS und auf dem SAS durchgeführt. Für nicht behandelte Patienten im FAS werden die Ergebnisse zusätzlich in einer separaten Tabelle dargestellt.</p> <p>Es werden KM-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt. Außerdem werden die Überlebensraten in dreimonatigen Intervallen und die Anzahlen an zensierten Patienten mit den Gründen zusammengefasst. Zur Schätzung der medianen Follow-up-Zeit</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>für OS wurde die reverse KM-Methode verwendet. Alle Todesfälle inklusive der Gründe sind im Anhang 4-G1 bzw. Anhang 4-G2 zu finden.</p> <p>Die Analysen zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 befinden sich im Anhang 4-G2, die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 werden im Folgenden dargestellt.</p>
SCHOLAR-3	<p>Das OS ist analog definiert und die Zensierungsregeln folgen ebenfalls der ZUMA-3.</p> <p>Die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane Überlebenszeit einschließlich 95 %-KI wird für beide Studien einzeln dargestellt.</p> <p>Die vergleichenden Analysen zwischen der SCHOLAR-3 und der ZUMA-3 werden mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Es werden Hazard Ratios, 95%-KI und ein zweiseitiger Log-Rank-Test dargestellt.</p> <p>Vergleichende Analysen werden sowohl basierend auf dem FAS als auch basierend auf dem SAS der ZUMA-3 durchgeführt, jeweils getrennt für Blinatumomab/InO-naive (SCA-1<sup>a</sup>) und Blinatumomab/InO-erfahrene (SCA-2<sup>b</sup>) Patienten, sowie für beide Patientengruppen zusammen (SCA-1 + SCA-2<sup>c</sup>). Dabei wird eine ungewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis 1:1 ist) oder eine gewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis nicht 1:1 ist) durchgeführt.</p> <p>Die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 verwenden (präspezifizierte Studienpopulation von <math>\geq 18</math> Jährigen), befinden sich im Anhang 4-G1, die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 verwenden, werden im Folgenden dargestellt.</p>
	<p>a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO</p> <p>b: Der indirekte Vergleich mit SCA-2 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 mit Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO</p> <p>c: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 + SCA-2 betrachtet die kombinierte Patientengruppe aus SCA-1 und SCA-2</p> <p>Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucl; FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm</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 pivotalen Studie ZUMA-3 und der aus historischen klinischen Studien entstammenden retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien 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.*

**ZUMA-3**

Tabelle 4-47: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

OS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 (N=81)
Anzahl Patienten	23	58	81
Tod jeglicher Ursache, n (%)	12 (52,2)	29 (50,0)	41 (50,6)
Zensuren, n (%)	11 (47,8)	29 (50,0)	40 (49,4)
Tod nach DCO, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Am Leben an oder nach DCO, n (%)	9 (39,1)	26 (44,8)	35 (43,2)
Wiederuf der Einwilligung, n (%)	1 (4,3)	3 (5,2)	4 (4,9)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (4,3)	0 (0)	1 (1,2)
KM Median [95%-KI], OS (Monate)	23,5 [9,4; NE]	23,1 [9,3; NE]	23,1 [13,5; NE]
Min; Max, OS (Monate)	[0,95+; 55,98+]	[0,69+; 33,51+]	[0,69+; 55,98+]
Überlebensrate % [95%-KI] nach KM-Schätzer			
3 Monate	90,9 [68,3; 97,6]	85,5 [73,1; 92,5]	87,0 [77,2; 92,8]
6 Monate	81,6 [58,0; 92,7]	66,6 [52,3; 77,5]	70,9 [59,2; 79,8]
9 Monate	76,8 [52,8; 89,6]	64,7 [50,3; 75,8]	68,1 [56,3; 77,4]
12 Monate	72,0 [47,9; 86,3]	60,7 [46,3; 72,4]	64,0 [52,0; 73,7]
15 Monate	62,4 [38,6; 79,1]	58,8 [44,4; 70,7]	59,8 [47,7; 69,9]
18 Monate	52,8 [30,0; 71,2]	52,8 [38,5; 65,2]	52,7 [40,7; 63,4]
24 Monate	48,0 [26,0; 67,0]	48,4 [34,2; 61,2]	48,2 [36,3; 59,1]
30 Monate	48,0 [26,0; 67,0]	34,6 [16,9; 53,1]	42,5 [29,9; 54,6]
36 Monate	48,0 [26,0; 67,0]	NE [NE; NE]	42,5 [29,9; 54,6]
42 Monate	48,0 [26,0; 67,0]	NE [NE; NE]	42,5 [29,9; 54,6]
48 Monate	41,1 [19,6; 61,6]	NE [NE; NE]	36,5 [21,6; 51,5]
54 Monate	41,1 [19,6; 61,6]	NE [NE; NE]	36,5 [21,6; 51,5]
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)	48,4 [36,5; 49,9]	24,7 [23,9; 25,1]	25,1 [24,7; 30,2]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
Im FAS ist OS definiert als die Zeit zwischen dem Tag des Studieneinschlusses und dem Tod jeglicher Ursache.			
+' markiert Zensierungen.			
DCO: Datenschnitt (Data Cutoff); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)			

Tabelle 4-48: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

OS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
Anzahl Patienten	20	43	63
Tod jeglicher Ursache, n (%)	11 (55,0)	19 (44,2)	30 (47,6)
Zensuren, n (%)	9 (45,0)	24 (55,8)	33 (52,4)
Tod nach DCO, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Am Leben an oder nach DCO, n (%)	8 (40,0)	21 (48,8)	29 (46,0)

OS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
Wiederuf der Einwilligung, n (%)	0 (0)	3 (7,0)	3 (4,8)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (5,0)	0 (0)	1 (1,6)
KM Median [95%-KI], OS (Monate)	22,4 [8,2; NE]	25,4 [15,9; NE]	26,0 [15,9; NE]
Min; Max, OS (Monate)	[1,68; 54,83+]	[0,30; 32,56+]	[0,30; 54,83+]
Überlebensrate % [95%-KI] nach KM-Schätzer			
3 Monate	90,0 [65,6; 97,4]	83,1 [67,8; 91,6]	85,3 [73,7; 92,1]
6 Monate	79,4 [54,0; 91,7]	80,7 [65,0; 89,8]	80,3 [67,9; 88,3]
9 Monate	74,1 [48,5; 88,3]	73,1 [56,7; 84,1]	73,5 [60,4; 82,8]
12 Monate	68,8 [43,3; 84,6]	73,1 [56,7; 84,1]	71,8 [58,6; 81,4]
15 Monate	58,2 [33,5; 76,5]	68,1 [51,4; 80,1]	64,9 [51,4; 75,6]
18 Monate	52,9 [29,0; 72,1]	63,0 [46,3; 75,8]	59,8 [46,2; 71,0]
24 Monate	47,6 [24,7; 67,5]	57,5 [40,7; 71,2]	54,2 [40,7; 66,0]
30 Monate	47,6 [24,7; 67,5]	38,4 [15,8; 60,7]	47,0 [32,1; 60,6]
36 Monate	47,6 [24,7; 67,5]	NE [NE; NE]	47,0 [32,1; 60,6]
42 Monate	47,6 [24,7; 67,5]	NE [NE; NE]	47,0 [32,1; 60,6]
48 Monate	39,7 [17,3; 61,5]	NE [NE; NE]	39,2 [21,2; 56,8]
54 Monate	39,7 [17,3; 61,5]	NE [NE; NE]	39,2 [21,2; 56,8]
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)	47,6 [30,2; 48,6]	23,9 [23,3; 24,6]	24,1 [23,8; 29,8]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
Im SAS ist OS definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Brexu-Cel-Infusion und dem Tod jeglicher Ursache.			
'+' markiert Zensierungen.			
DCO: Datenschnitt (Data Cutoff); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; N:Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); SAS: Safety-Analysis-Set; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).			

Tabelle 4-49: Ergebnisse für OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, eingeschlossene Patienten ohne Infusion)

OS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Phase 1 + 2 (N = 18)
Anzahl Patienten	3	15	18
Tod jeglicher Ursache, n (%)	1 (33,3)	10 (66,7)	11 (61,1)
Zensuren, n (%)	2 (66,7)	5 (33,3)	7 (38,9)
Tod nach DCO, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Am Leben an oder nach DCO, n (%)	1 (33,3)	5 (33,3)	6 (33,3)
Wiederuf der Einwilligung, n (%)	1 (33,3)	0 (0)	1 (5,6)
Lost-to-follow-up, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KM Median [95%-KI], OS (Monate)	NE [3,5; NE]	3,3 [1,1; 4,7]	3,5 [1,1; 4,7]
Min; Max, OS (Monate)	[0,95+; 55,46+]	[0,69+; 28,52+]	[0,69+; 55,46+]

OS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Phase 1 + 2 (N = 18)
Überlebensrate % [95%-KI] nach KM-Schätzer			
3 Monate	100 [100; 100]	61,4 [30,2; 81,9]	67,2 [37,8; 85,0]
6 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	17,5 [2,8; 42,8]	22,4 [5,5; 46,2]
9 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	17,5 [2,8; 42,8]	22,4 [5,5; 46,2]
12 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	17,5 [2,8; 42,8]	22,4 [5,5; 46,2]
15 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	17,5 [2,8; 42,8]	22,4 [5,5; 46,2]
18 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	17,5 [2,8; 42,8]	22,4 [5,5; 46,2]
24 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	17,5 [2,8; 42,8]	22,4 [5,5; 46,2]
30 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	NE [NE; NE]	22,4 [5,5; 46,2]
36 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	NE [NE; NE]	22,4 [5,5; 46,2]
42 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	NE [NE; NE]	22,4 [5,5; 46,2]
48 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	NE [NE; NE]	22,4 [5,5; 46,2]
54 Monate	50,0 [0,6; 91,0]	NE [NE; NE]	22,4 [5,5; 46,2]
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)	55,5 [1,0; NE]	16,4 [1,5; NE]	16,4 [1,5; NE]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
Im FAS ist OS definiert als die Zeit zwischen dem Tag des Studieneinschlusses und dem Tod jeglicher Ursache.			
'+' markiert Zensierungen.			
DCO: Datenschnitt (data cutoff); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)			

Die mediane Dauer des OS im FAS betrug in Phase 1 + 2 (N=81) 23,1 Monate (95%-KI: [13,5; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 3, 12 und 30 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 87,0%, 64,0% und 42,5%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 25,1 Monate. Insgesamt wurden 41 (50,6%) Todesfälle verzeichnet.

Die mediane Dauer des OS im SAS betrug in Phase 1+2 (N=63) 26,0 Monate (95%-KI: [15,9; NE]). Die Wahrscheinlichkeit, nach 3, 12 und 30 Monaten noch am Leben zu sein, betrug 85,3%, 71,8% und 47,0%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 24,1 Monate. Insgesamt wurden 30 (47,6) Todesfälle verzeichnet.

Die mediane Überlebenszeit bei eingeschlossenen Patienten, die keine Infusion erhielten (Phase 1+2, N=18), lag bei 3,5 Monaten (95%-KI: [1,1; 4,7]).

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

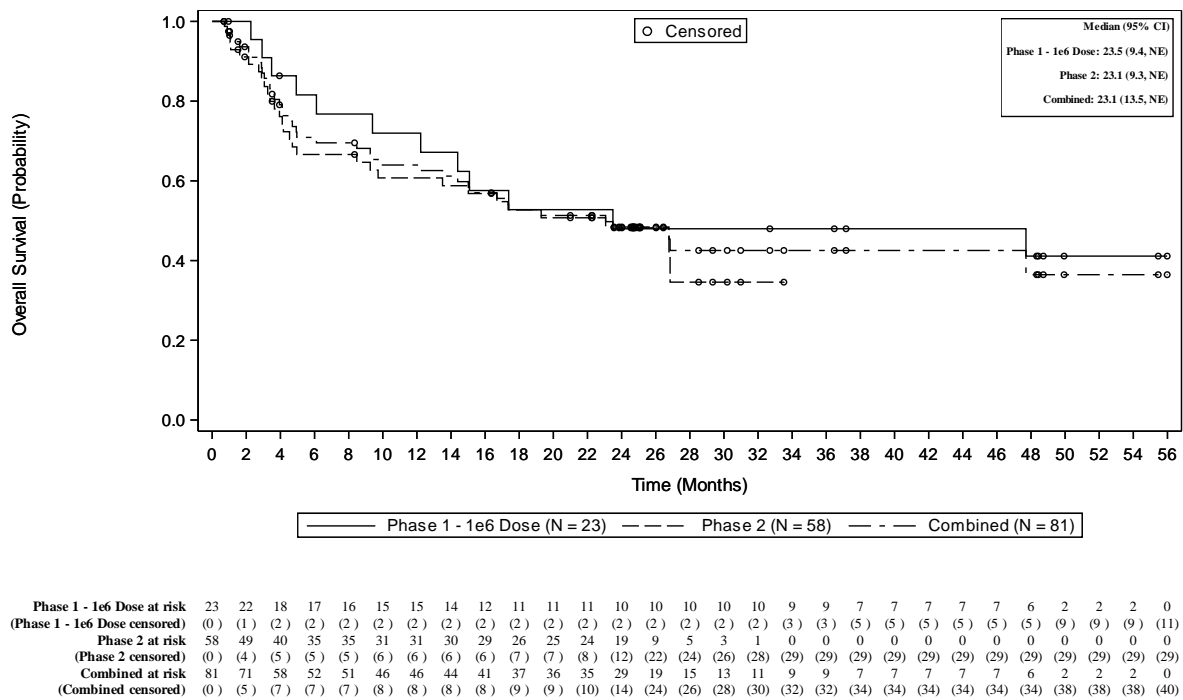


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS)

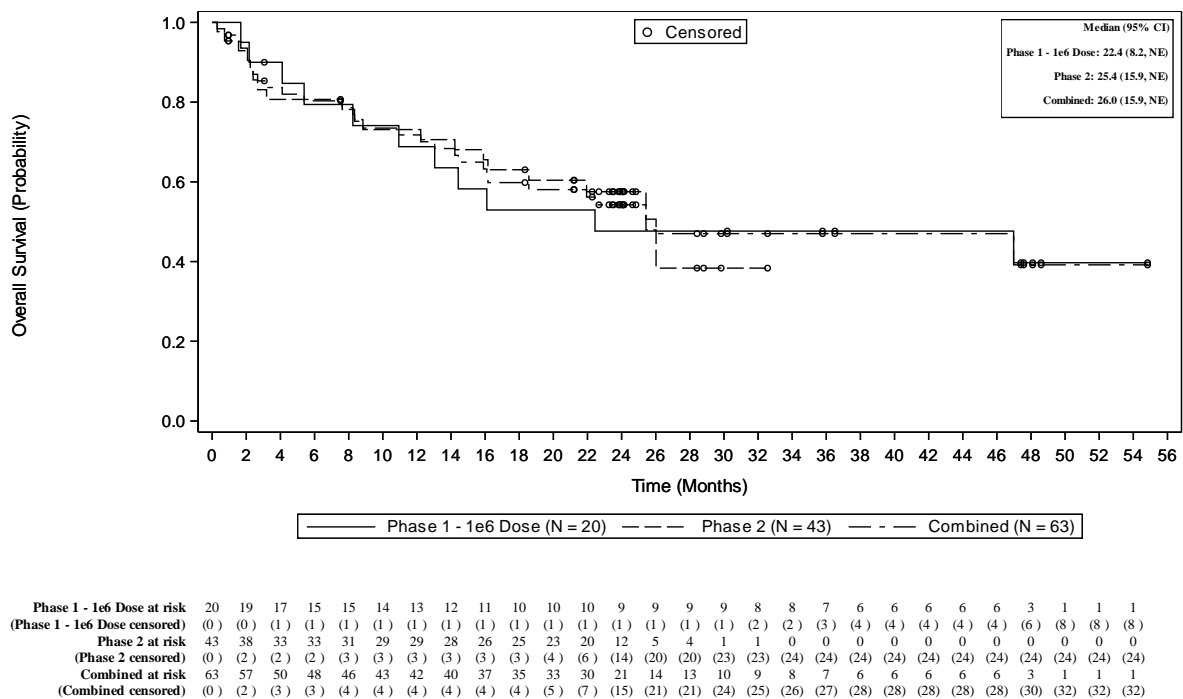


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS)

**SCHOLAR-3 und indirekter Vergleich**

Tabelle 4-50: Ergebnisse für OS (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen

	ZUMA-3		SCHOLAR-3		HR [95% KI] p-Wert
	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	
SCA-1 + SCA-2 <sup>b</sup>	27/52 (51,9)	17,35 [8,48; NE]	38,6/52 (74,3)	5,29 [4,21; 9,23]	0,48 [0,28; 0,85] 0,0157
SCA-1 <sup>c</sup>	6/20 (30,0)	NE [13,50; NE]	12,6/20 (63,2)	10,25 [2,23; NE]	0,32 [0,11; 0,94] 0,1010
SCA-2 <sup>d</sup>	21/32 (65,6)	9,26 [3,94; 26,78]	26/32 (81,3)	4,76 [3,52; 6,83]	0,61 [0,32; 1,14] 0,1099

Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3)  
a: in Monaten; Der indirekte Vergleich mit SCA-1 + SCA-2 betrachtet die kombinierte Patientengruppe aus SCA-1 und SCA-2  
c: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  
d: Der indirekte Vergleich mit SCA-2 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 mit Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  
HR <1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3)  
FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); SCA: Synthetischer Kontrollarm

Tabelle 4-51: Ergebnisse für OS (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen

	ZUMA-3		SCHOLAR-3		HR [95% KI] p-Wert
	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	
SCA-1 + SCA-2 <sup>b</sup>	19/39 (48,7)	25,43 [14,23; NE]	30,2/39 (77,5)	6,18 [3,52; 10,48]	0,35 [0,18; 0,70] 0,0030
SCA-1 <sup>c</sup>	5/16 (31,3)	NE [16,16; NE]	10,2/16 (64,0)	12,09 [2,20; NE]	0,31 [0,10; 0,97] 0,1155
SCA-2 <sup>d</sup>	14/23 (60,9)	15,90 [2,66; 26,02]	20/23 (87,0)	4,53 [3,12; 6,83]	0,38 [0,18; 0,80] 0,0088

Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3)  
a: in Monaten  
b: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 + SCA-2 betrachtet die kombinierte Patientengruppe aus SCA-1 und SCA-2  
c: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  
d: Der indirekte Vergleich mit SCA-2 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 mit Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  
HR <1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3)  
HR: Hazard Ratio; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); SCA: Synthetischer Kontrollarm

Die mediane Überlebensdauer im indirekten Vergleich mit dem FAS der ZUMA-3 betrug bei SCA-1 + SCA-2 17,35 Monate im ZUMA-3 Behandlungsarm (95%-KI: [8,48; NE]). Damit war

die Dauer um etwa 12 Monate verlängert gegenüber dem entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3 (5,29; 95%-KI: [4,21; 9,23]). Der Unterschied gemessen anhand des HR war dabei statistisch signifikant zugunsten der ZUMA-3 (HR; 95%-KI; p-Wert: 0,48; [0,28; 0,85]; 0,0157). Eine Betrachtung des Vergleichs mit den Kontrollarmen SCA-1 bzw. SCA-2 einzeln genommen zeigte konsistente Ergebnisse.

Die mediane Überlebensdauer im indirekten Vergleich mit dem SAS der ZUMA-3 betrug bei SCA-1 + SCA-2 25,43 Monate im ZUMA-3 Behandlungsarm (95%-KI: [14,23; NE]). Damit war die Dauer um knapp 20 Monate verlängert gegenüber dem entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3 (6,18; 95%-KI: [3,52; 10,48]). Der Unterschied gemessen anhand des HR war dabei statistisch signifikant zugunsten der ZUMA-3 (HR; 95%-KI; p-Wert: 0,35; [0,18; 0,70]; 0,0030). Eine Betrachtung des Vergleichs mit den Kontrollarmen SCA-1 bzw. SCA-2 einzeln genommen zeigte konsistente Ergebnisse.

Die vollständigen Ergebnistabellen einschließlich Überlebensraten nach Erhebungszeitpunkten finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G1.

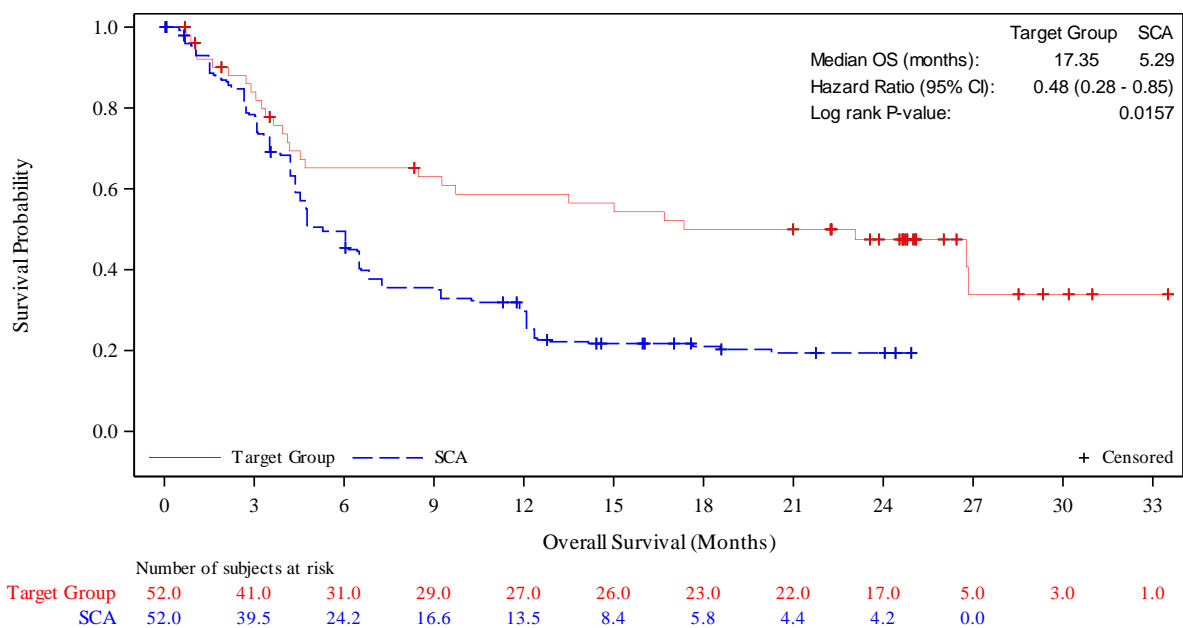


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 + SCA-2 - FAS)



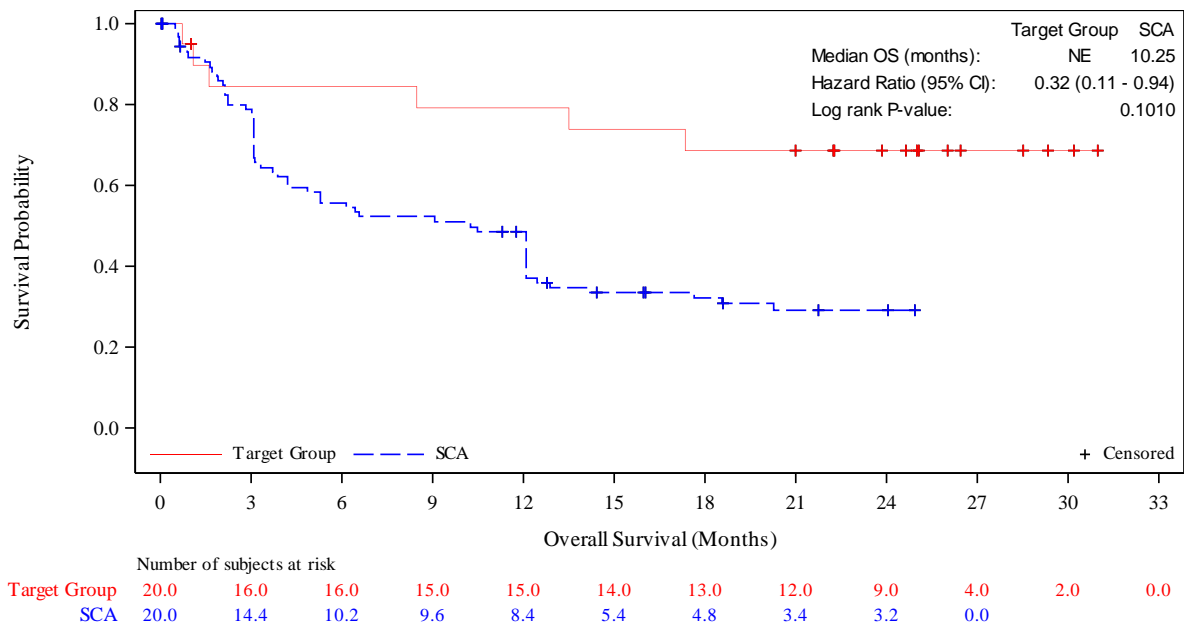


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – FAS)

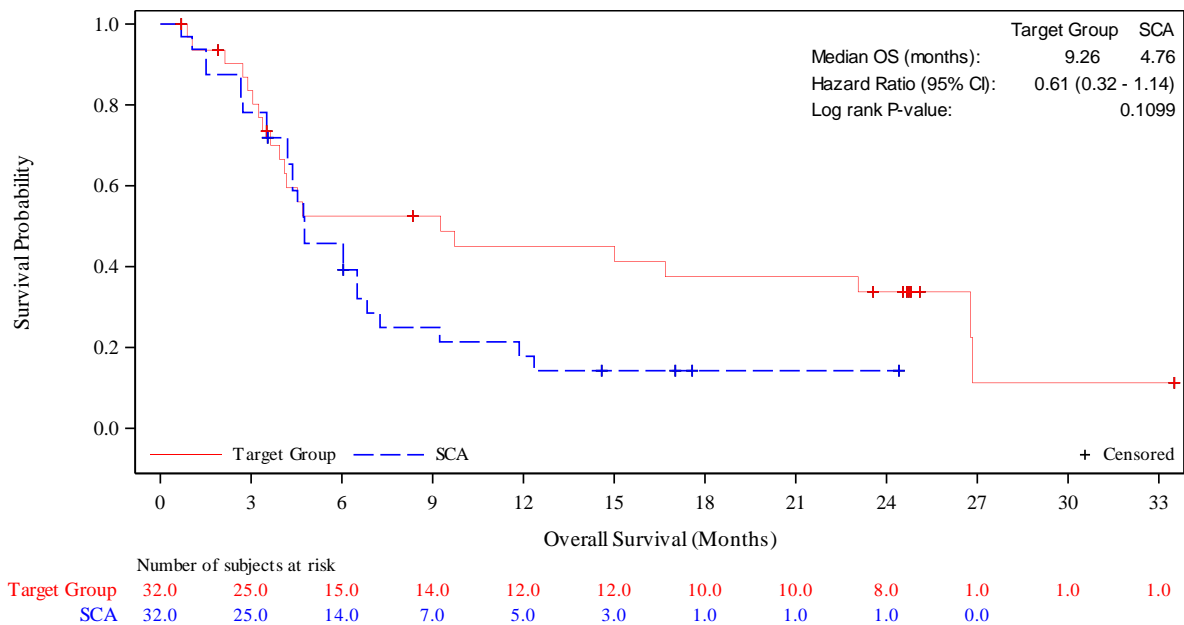


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-2 – FAS)

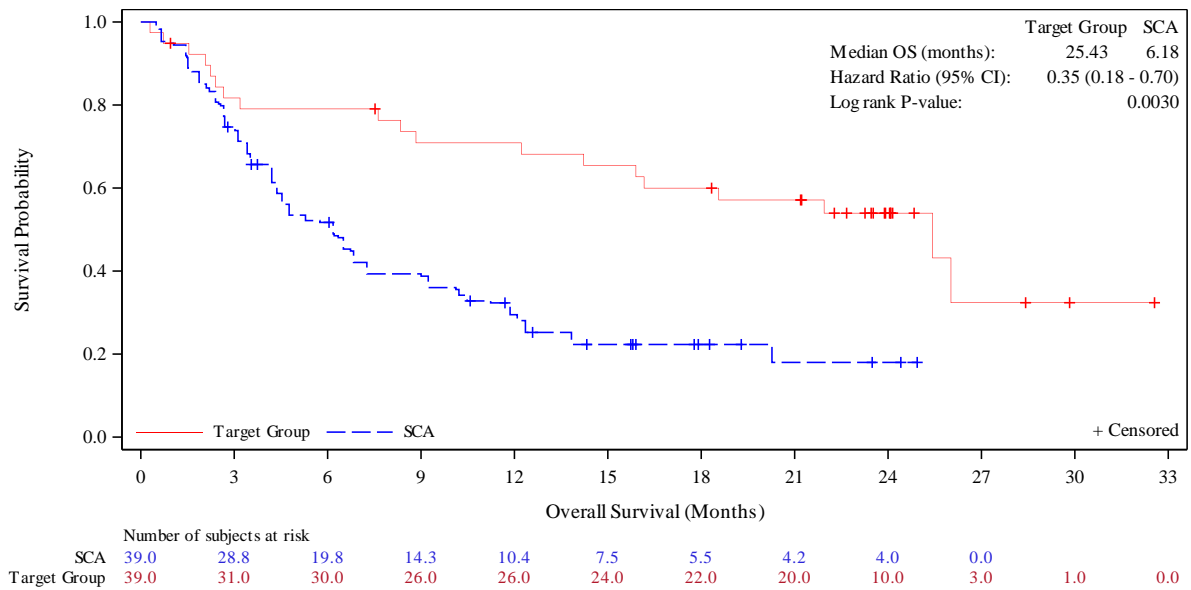


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 + SCA-2 – SAS)

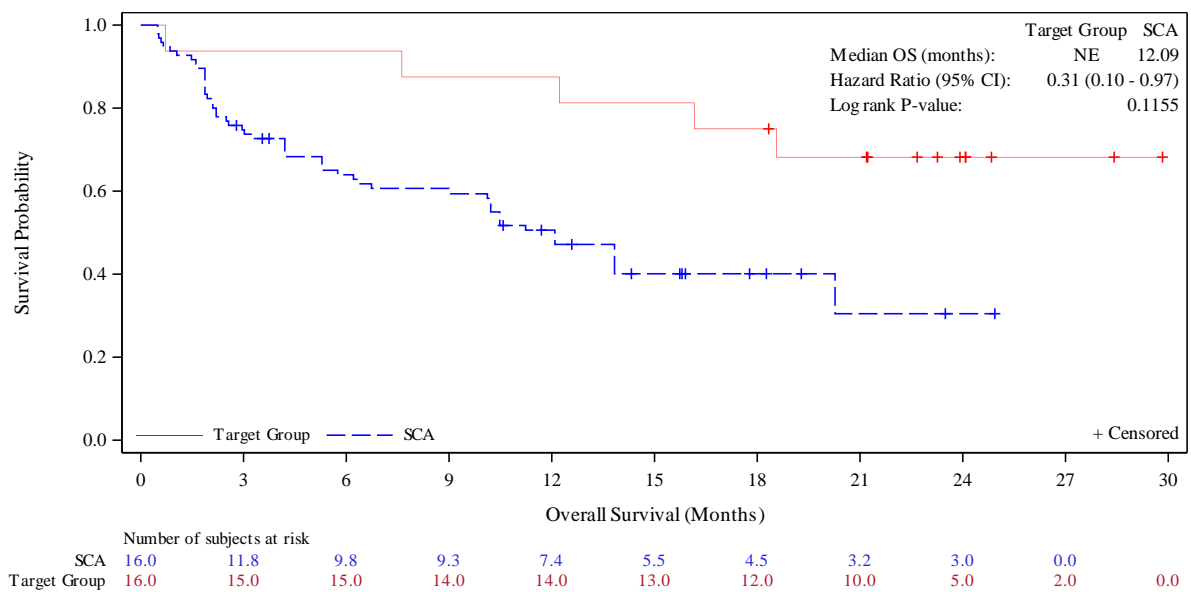


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – SAS)

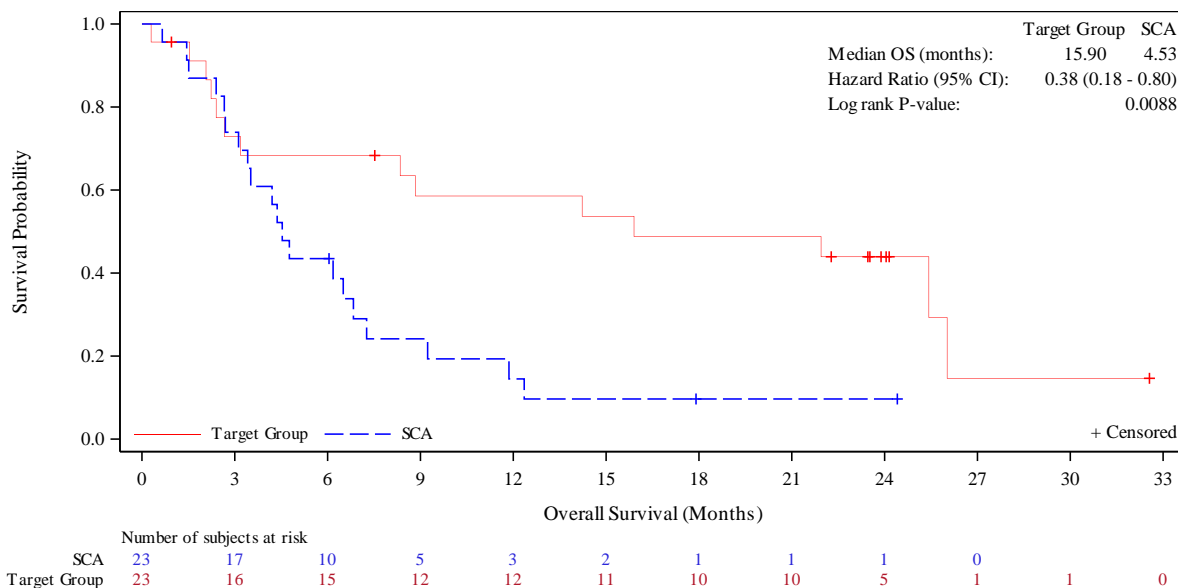


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot zu Gesamtüberleben (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-2 – SAS)

#### 4.3.2.3.3.2 Vollständige Gesamtremission (OCR) – 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 4-52: Operationalisierung von OCR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-3	<p>Die Rate der vollständigen Gesamtremission (Overall Complete Remission, OCR) ist der primäre Endpunkt der Studie. Die OCR Rate erfasst den Anteil der Patienten mit einer kompletten Remission (CR)<sup>a</sup> oder einer kompletten Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi)<sup>b</sup>, welche vor einer gegebenenfalls anschließenden Antikrebstherapie oder allo SZT gemessen wurde.</p> <p>Alle Patienten, die bis zum Cut-Off-Datum (09. September 2020 bzw. 23. Juli 2021) die Kriterien für eine OCR nicht erfüllt hatten, wurden als Non-Responder eingestuft.</p> <p>Beurteilungen des Ansprechens fanden beim Screening, an Tag 4, Tag 7 (optional) und Tag 28 (+3 Tage), zu Woche 8 (±1 Woche), sowie ab Monat 3 (±2 Wochen) alle drei Monate bis einschließlich Monat 18 und zu Monat 24 statt.</p> <p>Die Analyse der OCR Rate wurde anhand des FAS und des SAS durchgeführt.</p> <p>Es wurde ein Vergleich mit der historischen Kontrollrate von 40% unter Verwendung eines exakten Binomial-Tests vorgenommen. Diese Kontrollrate wurde vor Studienbeginn basierend auf den zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten zum Ansprechen aus klinischen Studien mit Blinatumomab festgelegt, da diese eine ähnliche Patientenpopulation einschlossen wie die ZUMA-3 Studie [39]. Zweiseitige 95%-KI wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson Methode berechnet. Außerdem werden die absoluten und relativen Häufigkeiten der Patienten mit OCR, CR und CRi dargestellt. Eine Zusammenfassung des besten Ansprechens ist in Anhang 4-G1 zu finden.</p> <p>Die Analysen der OCR Rate erfolgten sowohl gemäß zentraler Beurteilung als auch gemäß Prüfarztbeurteilung (Sensitivitätsanalyse).</p>

Studie	Operationalisierung
	Die Analysen zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 befinden sich im Anhang 4-G2, die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 werden im Folgenden dargestellt.
SCHOLAR-3	<p>Die Rate der OCR ist analog zur ZUMA-3 definiert.</p> <p>Für die vergleichende Analyse zwischen SCHOLAR-3 und ZUMA-3 wird das Odds Ratio (OR) zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI und einem 2-seitigen p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit der Behandlungsgruppe (ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3) als einzelne Kovariate geschätzt. Zudem werden das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Vergleichende Analysen werden sowohl basierend auf dem FAS als auch basierend auf dem SAS der ZUMA-3 für Blinatumomab/InO-naive Patienten (SCA-1<sup>c</sup>) durchgeführt. Dabei wird eine ungewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis 1:1 ist) oder eine gewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis nicht 1:1 ist) durchgeführt.</p> <p>Die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 verwenden (präspezifizierte Studienpopulation von <math>\geq 18</math> Jährigen), befinden sich im Anhang 4-G1, die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 verwenden, werden im Folgenden dargestellt.</p>
	<p>a: Die CR wird definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von <math>\leq 5\%</math> bei einer ANC von <math>\geq 1.000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> und einer Thrombozytenzahl von <math>\geq 100.000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> im Blut. Bei Vorliegen einer extramedullären Erkrankung muss im bildgebenden Verfahren eine CR nach den IWG-Kriterien von 2007 gezeigt werden</p> <p>b: Die CRi wird definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von <math>\leq 5\%</math> und entweder eine ANC von <math>\geq 1.000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> oder eine Thrombozytenzahl von <math>\geq 100.000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> im Blut.</p> <p>c: Patientengruppe ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO</p> <p>ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); OR: Odds Ratio; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm</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 pivotalen Studie ZUMA-3 und der aus historischen klinischen Studien entstammenden retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt OCR 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.*

**ZUMA-3**

Tabelle 4-53: Ergebnisse für OCR (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

OCR	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
Rate der OCR (CR + CRi), n (%)		31 (53,4)	
95%-KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)		[40; 67]	
P-Wert des exakten Tests, OCR ≤40%		0,0262	
CR, n (%)		24 (41,4)	
95%-KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)		[29; 55]	
CRi, n (%)		7 (12,1)	
95%-KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)		[5; 23]	
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
Rate der OCR (CR + CRi), n (%)	15 (65,2)	32 (55,2)	47 (58,0)
95% KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[43; 84]	[42; 68]	[47; 69]
P-Wert des exakten Tests, OCR ≤ 40%	0,0128	0,0138	0,0008
CR, n (%)	14 (60,9)	25 (43,1)	39 (48,1)
95% KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[39; 80]	[30; 57]	[37; 60]
CRi, n (%)	1 (4,3)	7 (12,1)	8 (9,9)
95% KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[0; 22]	[5; 23]	[4; 19]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
* Manche Daten waren nicht verfügbar, da die zentrale Beurteilung für fünf Patienten, die in die Phase 1 eingeschlossen aber nicht behandelt wurden, nicht vorlagen.			
CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission)			

Tabelle 4-54: Ergebnisse für OCR (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

OCR	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
Rate der OCR (CR + CRi), n (%)	15 (75,0)	31 (72,1)	46 (73,0)
95% KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[51; 91]	[56; 85]	[60; 83]
P-Wert des exakten Tests, OCR ≤40%	0,0016	<0,0001	<0,0001
CR, n (%)	14 (70,0)	24 (55,8)	38 (60,3)
95% KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[46; 88]	[40; 71]	[47; 72]
CRi, n (%)	1 (5,0)	7 (16,3)	8 (12,7)
95% KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[0; 25]	[7; 31]	[6; 23]

OCR	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
Rate der OCR (CR + CRi), n (%)	15 (75,0)	32 (74,4)	47 (74,6)
95%-KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[51; 91]	[59; 86]	[62; 85]
P-Wert des exakten Tests, OCR ≤40%	0,0016	<0,0001	<0,0001
CR, n (%)	14 (70,0)	25 (58,1)	39 (61,9)
95%-KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[46; 88]	[42; 73]	[49; 74]
CRi, n (%)	1 (5,0)	7 (16,3)	8 (12,7)
95%-KI Rate, [%; %] (Clopper-Pearson)	[0; 25]	[7; 31]	[6; 23]
Datenschnitt: 23. Juli 2021 CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); SAS: Safety-Analysis-Set			

Der Anteil an Patienten mit einer OCR (zentrale Beurteilung) betrug im FAS (Phase 2, N=58) 53,4% (95%-KI: [40; 67]). Davon hatten 41,4% eine CR und 12,1% eine CRi. Auch die Analyse nach Prüfarztbeurteilung zeigte konsistente Ergebnisse. Hier betrug die OCR im FAS (Phase 1+2, N=81) 58,0% (95%-KI: [47; 69]). Der Anteil an Patienten mit einer CR lag bei 48,1% und mit einer CRi betrug 9,9%.

Der Anteil an Patienten mit einer OCR (zentrale Beurteilung) betrug im SAS (Phase 1+2, N=63) 73,0% (95%-KI: [60; 83]). Davon hatten 60,3% eine CR und 12,7% eine CRi. Hier zeigte die Analyse nach Prüfarztbeurteilung ebenfalls konsistente Ergebnisse (Phase 1+2, N=63). Die OCR betrug 74,6% (95%-KI: [62; 85]). Davon zeigten 61,9% der Patienten eine CR und 12,7% der Patienten eine CRi.

### SCHOLAR-3 und indirekter Vergleich

Tabelle 4-55: Ergebnisse für OCR (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen

	ZUMA-3 n/N (%)	SCHOLAR-3 n/N (%)	OR [95%-KI]	P-Wert
OCR (SCA-1 <sup>a</sup> )	12/20 (60,0)	5,7/20 (28,5)	3,8 [1,0; 14,1]	0,0449
CR (SCA-1 <sup>a</sup> )	10/20 (50,0)	4,8/20 (24,0)	3,2 [0,8; 12,2]	0,0886
Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3) a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO OR >1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3) CR: Komplette Remission (Complete Remission); FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OCR: Vollständige Gesamtermission; OR: Odds Ratio; SCA: Synthetischer Kontrollarm				

Tabelle 4-56: Ergebnisse für OCR (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen

	<b>ZUMA-3</b> n/N (%)	<b>SCHOLAR-3</b> n/N (%)	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
OCR (SCA-1 <sup>a</sup> )	13/16 (81,3)	6,8/16 (42,3)	5,9 [1,2; 29,3]	0,0234
CR (SCA-1 <sup>a</sup> )	11/16 (68,8)	6,1/16 (38,1)	3,6 [0,8; 15,4]	0,0825

Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3)  
a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  
OR >1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3)  
CR: Komplette Remission (Complete Remission); InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OCR: Vollständige Gesamtremission; OR: Odds Ratio; SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm

Die Rate der OCR im indirekten Vergleich mit dem FAS der ZUMA-3 betrug bei SCA-1 60,0% im ZUMA-3 Behandlungsarm und 28,5% im entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3. Der Unterschied gemessen anhand des OR war dabei statistisch signifikant zugunsten der ZUMA-3 (OR; 95%-KI; p-Wert: 3,8; [1,0; 14,1]; 0,0449).

Bei selbiger Betrachtung war die Rate der CR im ZUMA-3 Behandlungsarm mit 50% ebenfalls erhöht gegenüber dem SCHOLAR-3 Kontrollarm (24%) (OR; 95%-KI; p-Wert: 3,2; [0,8; 12,2]; 0,0886).

Die Rate der OCR im indirekten Vergleich mit dem SAS der ZUMA-3 betrug bei SCA-1 81,3% im ZUMA-3 Behandlungsarm und 42,3% im entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3. Der Unterschied gemessen anhand des OR war dabei statistisch signifikant zugunsten der ZUMA-3 (OR; 95%-KI; p-Wert: 5,9; [1,2; 29,3]; 0,0234).

Auch die Rate der CR war im ZUMA-3 Behandlungsarm mit 68,8% erhöht gegenüber dem SCHOLAR-3 Kontrollarm (38,1%) (OR; 95%-KI; p-Wert: 3,6; [0,8; 15,4]; 0,0825).

Die vollständigen Ergebnistabellen finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G1.

**4.3.2.3.3 Rezidivfreies Überleben (RFS) – 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 4-57: Operationalisierung von RFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-3	<p>Das RFS ist</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• im FAS definiert als die Zeit zwischen Studieneinschluss und dem Datum des Rezidivs oder dem Tod jeglicher Ursache.</li> <li>• im SAS definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Brexu-Cel-Infusion und dem Datum des Rezidivs oder dem Tod jeglicher Ursache.</li> </ul> <p>Ein Rezidiv wird definiert als ein Blastenanteil im Knochenmark von &gt; 5% oder ein Blastenanteil von &gt; 1% im Blut oder der Nachweis einer extramedullären Erkrankung nach den IWG-Kriterien von 2007 [4].</p> <p>Patienten, welche die Kriterien für ein Krankheitsrezidiv bis zum Cut-Off-Datum (09. September 2020 bzw. 23. Juli 2021) nicht erfüllten, wurden zum Tag ihrer letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung zensiert. Patienten, die zum Zeitpunkt des Cut-Off-Datums kein CR oder CRi erreicht hatten, wurden im SAS so ausgewertet als hätten sie ein RFS-Ereignis an Tag 0 und im FAS am Tag des Studieneinschlusses.</p> <p>Das RFS wurde unter Verwendung von Krankheitsbeurteilungen abgeleitet, die in der Studie vor Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie (ausgenommen Wiederaufnahme eines TKI) oder einer allo SZT erhoben wurden. Ph+ ALL-Patienten, die vor der Brexu-Cel Infusion ihre Behandlung mit einem TKI ausgesetzt hatten, konnten diese bei Erreichen einer CR zwei Monate nach der Brexu-Cel Infusion wiederaufnehmen. Bei diesen Patienten, wurden die Krankheitsbeurteilungen nach Wiederaufnahme der TKI-Behandlung zur Ableitung des RFS herangezogen. Das RFS von Patienten, die eine SZT erhielten, wurde zur letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor der SZT zensiert. Das RFS für Patienten, die ohne ein dokumentiertes Rezidiv eine neue Anti-Krebs-Therapie (einschließlich allo SZT) erhielten, wurde zur letzten verfügbaren Krankheitsbeurteilung vor der neuen Antikrebs-Therapie (einschließlich allo SZT) zensiert.</p> <p>Beurteilungen des Ansprechens fanden beim Screening, an Tag -4, Tag 7 (optional) und Tag 28 (+3 Tage), zu Woche 8 (±1 Woche), sowie ab Monat 3 (±2 Wochen) alle drei Monate bis einschließlich Monat 18 und zu Monat 24 statt.</p> <p>Die Analysen zum RFS wurden basierend auf dem FAS und dem SAS durchgeführt.</p> <p>Für RFS werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Überlebenszeit und 95%-KI dargestellt. Außerdem werden die rezidivfreien Überlebensraten in dreimonatigen Intervallen und die Anzahlen an zensierten Patienten mit den Gründen zusammengefasst. Zur Schätzung der medianen Follow-up-Zeit für das RFS wurde die reverse Kaplan-Meier-Methode verwendet. Die Analysen werden sowohl für alle Patienten als auch separat für Patienten mit OCR und für Patienten mit CR dargestellt. Letztere finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G1.</p> <p>Die Analysen des RFS erfolgten sowohl gemäß zentraler Beurteilung als auch gemäß Prüfarztbeurteilung (Sensitivitätsanalyse).</p> <p>Die Analysen zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 befinden sich im Anhang 4-G2, die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 werden im Folgenden dargestellt.</p>



Studie	Operationalisierung
SCHOLAR-3	<p>RFS ist analog zu ZUMA-3 definiert, die Zensierungsregeln folgen ebenfalls der ZUMA-3. Die mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzte mediane rezidivfreie Überlebenszeit einschließlich 95%-KI wird für beide Studien einzeln dargestellt.</p> <p>Die vergleichenden Analysen zwischen der SCHOLAR-3 und der ZUMA-3 werden mittels eines Cox-Proportional-Hazard-Modells berechnet. Es werden Hazard Ratios, 95%-KI und ein zweiseitiger Log-Rank-Test dargestellt. Vergleichende Analysen werden sowohl basierend auf dem FAS als auch basierend auf dem SAS der ZUMA-3 für Blinatumomab/InO-naive Patienten durchgeführt (SCA-1<sup>a</sup>). Dabei wird eine ungewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis 1:1 ist) oder eine gewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis nicht 1:1 ist) durchgeführt.</p> <p>Die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 verwenden (präspezifizierte Studienpopulation von <math>\geq 18</math> Jährigen), befinden sich im Anhang 4-G1, die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 verwenden, werden im Folgenden dargestellt.</p>
<p>a: Patientengruppe ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  CR: Komplettes Ansprechen (Complete Response); CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Response with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; IWG: International Working Group; KI: Konfidenzintervall; RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm; SZT: Stammzelltransplantation; TKI: Tyrosinkinase Inhibitor</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 pivotalen Studie ZUMA-3 und der aus historischen klinischen Studien entstammenden retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt RFS 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.*

### ZUMA-3

Tabelle 4-58: Ergebnisse für RFS (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

RFS	Phase 1	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
	1x10 <sup>6</sup> Dosis * (N=23)		
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
Anzahl Patienten, n		58	
Ereignisse, n (%)		40 (69,0)	
Zensuren, n (%)		18 (31,0)	

RFS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis * (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
KM Median [95%-KI], RFS (Monate)		3,4 [0,0; 12,4]	
Min; Max, RFS (Monate)		[0,03; 26,84]	
<b>Ereignisse</b>			
Rezidiv, n (%)		12 (20,7)	
Tod, n (%)		3 (5,2)	
Kein bestes Ansprechen nach CR or CRi, n (%)		25 (43,1)	
<b>Gründe für die Zensur</b>			
Anhaltende Remission, n (%)		6 (10,3)	
Allo SZT, n (%)		7 (12,1)	
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)		3 (5,2)	
Lost-to-follow-up, n (%)		0 (0)	
Ansprechen noch nicht untersucht, n (%)		2 (3,4)	
<b>Rezidivfreie Rate % [95%-KI] nach KM-Schätzer</b>			
3 Monate		52,8 [39,1; 64,8]	
6 Monate		46,4 [32,7; 58,9]	
9 Monate		41,4 [27,8; 54,4]	
12 Monate		38,8 [25,3; 52,0]	
15 Monate		30,6 [17,9; 44,3]	
18 Monate		27,8 [15,5; 41,6]	
24 Monate		24,4 [12,5; 38,3]	
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)		23,6 [6,9; 25,0]	
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
Anzahl Patienten, n	23	58	81
Ereignisse, n (%)	13 (56,5)	40 (69,0)	53 (65,4)
Zensuren, n (%)	10 (43,5)	18 (31,0)	28 (34,6)
KM Median [95%-KI], RFS (Monate)	9,1 [0,0; NE]	3,7 [0,0; 12,9]	7,0 [2,8; 12,9]
Min; Max, RFS (Monate)	[0,03; 25,33+]	[0,03; 26,84]	[0,03; 26,84]
<b>Ereignisse</b>			
Rezidiv, n (%)	6 (26,1)	13 (22,4)	19 (23,5)
Tod, n (%)	0 (0)	3 (5,2)	3 (3,7)
Kein bestes Ansprechen nach CR or CRi, n (%)	7 (30,4)	24 (41,4)	31 (38,3)
<b>Gründe für die Zensur</b>			
Anhaltende Remission, n (%)	6 (26,1)	6 (10,3)	12 (14,8)
Allo SZT, n (%)	2 (8,7)	8 (13,8)	10 (12,3)
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)	0 (0)	2 (3,4)	2 (2,5)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (4,3)	0 (0)	1 (1,2)
Ansprechen noch nicht untersucht, n (%)	1 (4,3)	2 (3,4)	3 (3,7)

RFS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis * (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
<b>Rezidivfreie Rate % [95%-KI] nach KM-Schätzer</b>			
3 Monate	69,6 [46,6; 84,2]	54,6 [40,8; 66,4]	58,9 [47,3; 68,8]
6 Monate	64,2 [40,8; 80,4]	48,2 [34,4; 60,7]	52,8 [41,1; 63,3]
9 Monate	52,5 [29,1; 71,5]	43,0 [29,1; 56,0]	45,6 [33,6; 56,8]
12 Monate	46,7 [24,0; 66,6]	40,3 [26,5; 53,6]	41,9 [30,1; 53,3]
15 Monate	46,7 [24,0; 66,6]	31,8 [18,7; 45,7]	36,3 [24,7; 48,0]
18 Monate	38,9 [16,9; 60,6]	26,0 [13,9; 40,0]	29,9 [18,8; 41,8]
24 Monate	29,2 [9,1; 53,2]	22,8 [11,2; 36,8]	24,9 [14,3; 37,1]
<b>Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)</b>			
	16,0 [3,9; 24,9]	23,6 [6,9; 25,0]	23,6 [13,4; 24,7]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
RFS ist im FAS definiert als die Zeit zwischen Studieneinschluss und dem Datum des Rezidivs oder dem Tod jeglicher Ursache.			
+' markiert Zensurungen.			
* Manche Daten waren nicht verfügbar, da die zentrale Beurteilung für fünf Patienten, die in die Phase 1 eingeschlossen aber nicht behandelt wurden, nicht vorlagen.			
CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 4-59: Ergebnisse für RFS (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

RFS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
Anzahl Patienten, n	20	43	63
Ereignisse, n (%)	9 (45,0)	27 (62,8)	36 (57,1)
Zensuren, n (%)	11 (55,0)	16 (37,2)	27 (42,9)
KM Median [95%-KI], RFS (Monate)	14,4 [0,0; NE]	10,3 [2,3; 22,1]	11,6 [5,6; 22,1]
Min; Max, RFS (Monate)	[0,03; 24,67+]	[0,03; 26,02]	[0,03; 26,02]
<b>Ereignisse</b>			
Rezidiv, n (%)	4 (20,0)	12 (27,9)	16 (25,4)
Tod, n (%)	0 (0)	3 (7,0)	3 (4,8)
Kein bestes Ansprechen nach CR or CRi, n (%)	5 (25,0)	12 (27,9)	17 (27,0)
<b>Gründe für die Zensur</b>			
Anhaltende Remission, n (%)	6 (30,0)	6 (14,0)	12 (19,0)
Allo SZT, n (%)	3 (15,0)	7 (16,3)	10 (15,9)
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)	1 (5,0)	3 (7,0)	4 (6,3)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (5,0)	0 (0)	1 (1,6)
Ansprechen noch nicht untersucht, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

RFS	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
<b>Rezidivfreie Rate % [95%-KI] nach KM-Schätzer</b>			
3 Monate	75,0 [50,0; 88,7]	58,3 [41,5; 71,9]	64,0 [50,5; 74,7]
6 Monate	75,0 [50,0; 88,7]	55,3 [38,4; 69,3]	61,9 [48,2; 72,9]
9 Monate	54,5 [28,5; 74,6]	52,0 [35,1; 66,5]	53,0 [38,9; 65,3]
12 Monate	54,5 [28,5; 74,6]	42,3 [25,9; 57,7]	46,4 [32,4; 59,2]
15 Monate	45,5 [19,8; 68,2]	35,2 [19,7; 51,2]	38,7 [25,0; 52,1]
18 Monate	45,5 [19,8; 68,2]	35,2 [19,7; 51,2]	38,7 [25,0; 52,1]
24 Monate	45,5 [19,8; 68,2]	30,8 [15,7; 47,3]	35,1 [21,4; 49,2]
<b>Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)</b>			
	15,1 [3,1; 24,0]	22,3 [11,9; 24,1]	17,8 [12,0; 23,8]
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
Anzahl Patienten, n	20	43	63
Ereignisse, n (%)	11 (55,0)	27 (62,8)	38 (60,3)
Zensuren, n (%)	9 (45,0)	16 (37,2)	25 (39,7)
KM Median [95%-KI], RFS (Monate)	11,0 [0,0; NE]	11,6 [2,3; 14,8]	11,6 [3,2; 14,8]
Min; Max, RFS (Monate)	[0,03; 24,67+]	[0,03; 26,02]	[0,03; 26,02]
<b>Ereignisse</b>			
Rezidiv, n (%)	6 (30,0)	13 (30,2)	19 (30,2)
Tod, n (%)	0 (0)	3 (7,0)	3 (4,8)
Kein bestes Ansprechen nach CR or CRi, n (%)	5 (25,0)	11 (25,6)	16 (25,4)
<b>Gründe für die Zensur</b>			
Anhaltende Remission, n (%)	6 (30,0)	6 (14,0)	12 (19,0)
Allo SZT, n (%)	2 (10,0)	8 (18,6)	10 (15,9)
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)	0 (0)	2 (4,7)	2 (3,2)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (5,0)	0 (0)	1 (1,6)
Ansprechen noch nicht untersucht, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Rezidivfreie Rate % [95%-KI] nach KM-Schätzer</b>			
3 Monate	75,0 [50,0; 88,7]	60,7 [43,9; 74,0]	65,6 [52,2; 76,1]
6 Monate	68,8 [42,9; 84,7]	57,5 [40,5; 71,3]	61,4 [47,6; 72,6]
9 Monate	50,0 [25,4; 70,5]	54,2 [37,0; 68,5]	52,6 [38,5; 64,9]
12 Monate	50,0 [25,4; 70,5]	44,0 [27,2; 59,6]	46,0 [32,1; 58,9]
15 Monate	41,7 [17,8; 64,1]	33,0 [17,5; 49,4]	35,8 [22,4; 49,4]
18 Monate	41,7 [17,8; 64,1]	33,0 [17,5; 49,4]	35,8 [22,4; 49,4]
24 Monate	31,3 [9,5; 56,3]	28,9 [14,1; 45,5]	29,8 [17,0; 43,8]

RFS	Phase 1	Phase 2	Phase 1+2
	1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=20)	(N=43)	(N=63)
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)	15,1 [3,1; 24,0]	22,3 [5,8; 24,1]	22,3 [12,0; 24,0]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
RFS ist im SAS definiert als die Zeit zwischen dem Tag der Brexu-Cel-Infusion und dem Datum des Rezidivs oder dem Tod jeglicher Ursache.			
'+' markiert Zensierungen.			
Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery);			
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); SAS: Safety-Analysis-Set; SZT: Stammzelltransplantation			

Die mediane Dauer des RFS (zentrale Beurteilung) im FAS lag in Phase 2 (N=58) bei 3,4 Monaten (95%-KI: [0,0; 12,4]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit einem rezidivfreien Überleben zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 52,8%, 38,8% bzw. 24,4%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 23,6 Monate. Insgesamt wurden 40 (69,0%) RFS Ereignisse verzeichnet.

In der Prüfarztbeurteilung lag die mediane Dauer des RFS in Phase 1 + 2 (N=81) bei 7,0 Monaten (95%-KI: [2,8; 12,9]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil an Patienten mit einem rezidivfreien Überleben zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 58,9%, 41,9% bzw. 24,9%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 23,6 Monate. Insgesamt wurden 53 (65,4%) RFS Ereignisse verzeichnet.

Die mediane Dauer des RFS (zentrale Beurteilung) lag im SAS in Phase 1+2 (N=63) bei 11,6 Monaten (95%-KI: [5,6; 22,1]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit einem rezidivfreien Überleben zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 64,0%, 46,4% bzw. 35,1%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 17,8 Monate. Insgesamt wurden 36 (57,1%) RFS Ereignisse verzeichnet.

Die Prüfarztbeurteilung zeigte konsistente Ergebnisse. Die mediane Dauer des RFS lag im SAS (Phase 1+2, N=63) bei 11,6 Monaten (95%-KI: [3,2; 14,8]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil an Patienten mit einem rezidivfreien Überleben zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 65,6%, 46,0% bzw. 29,8%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 22,3 Monate. Insgesamt wurden 38 (60,3%) RFS Ereignisse verzeichnet.

Die Analysen für Patienten mit OCR und für Patienten mit CR finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G1. Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

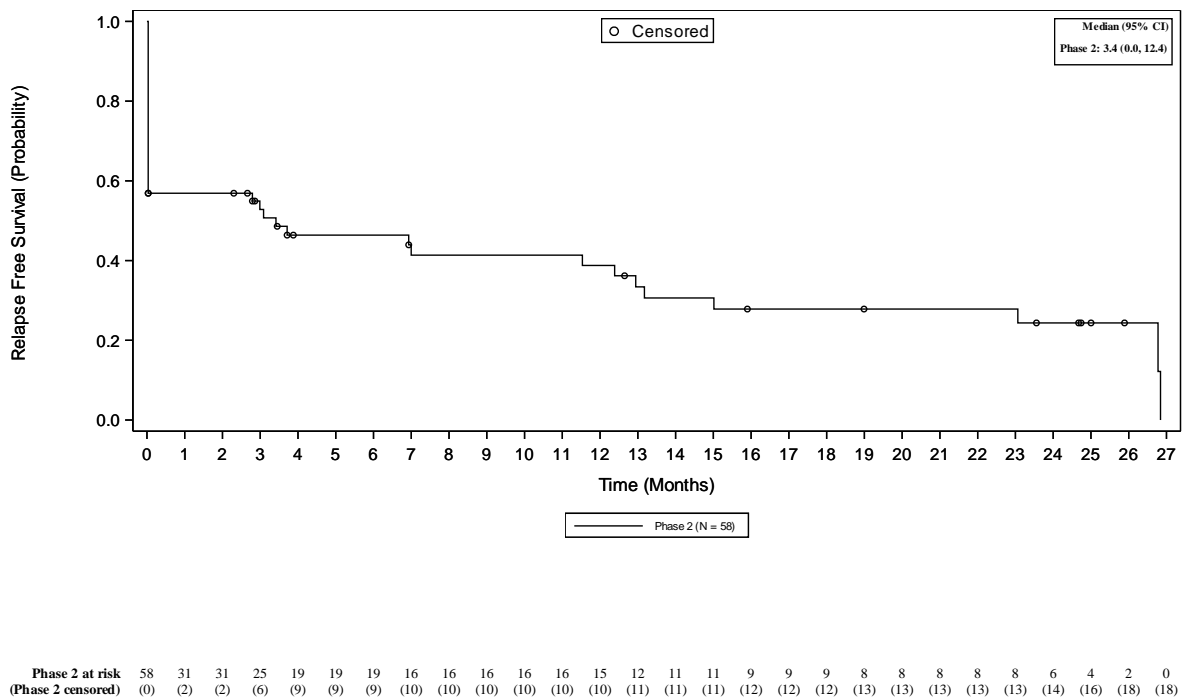


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot zu RFS – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS)

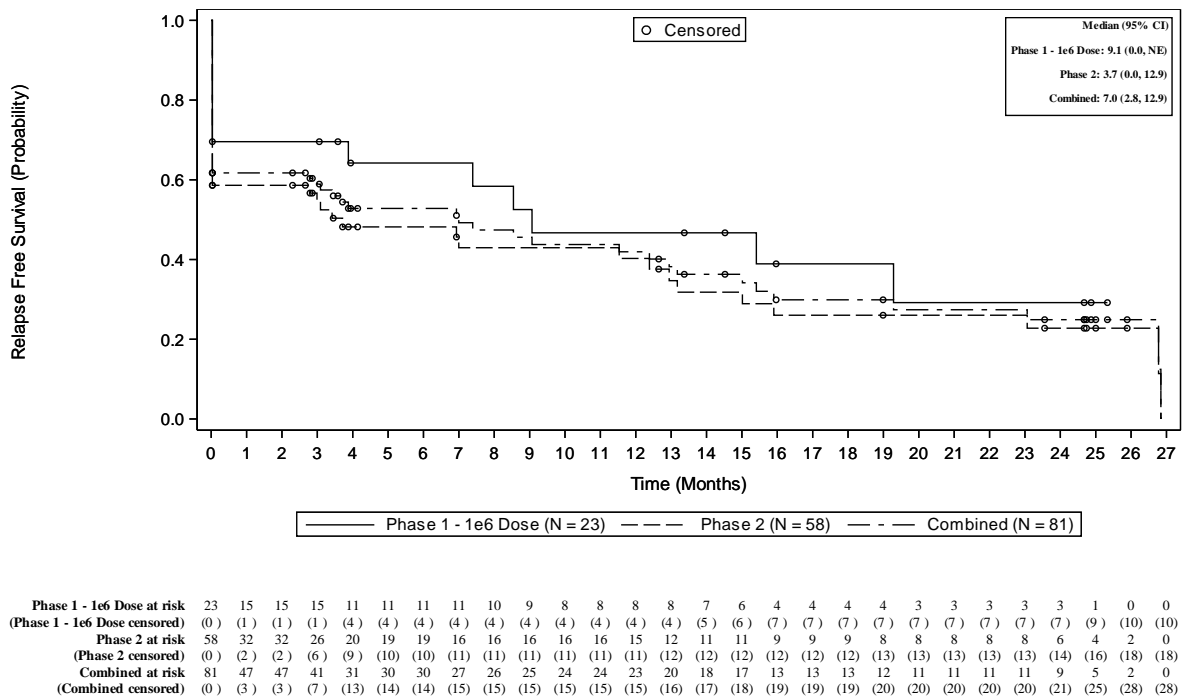


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot zu RFS – nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS)

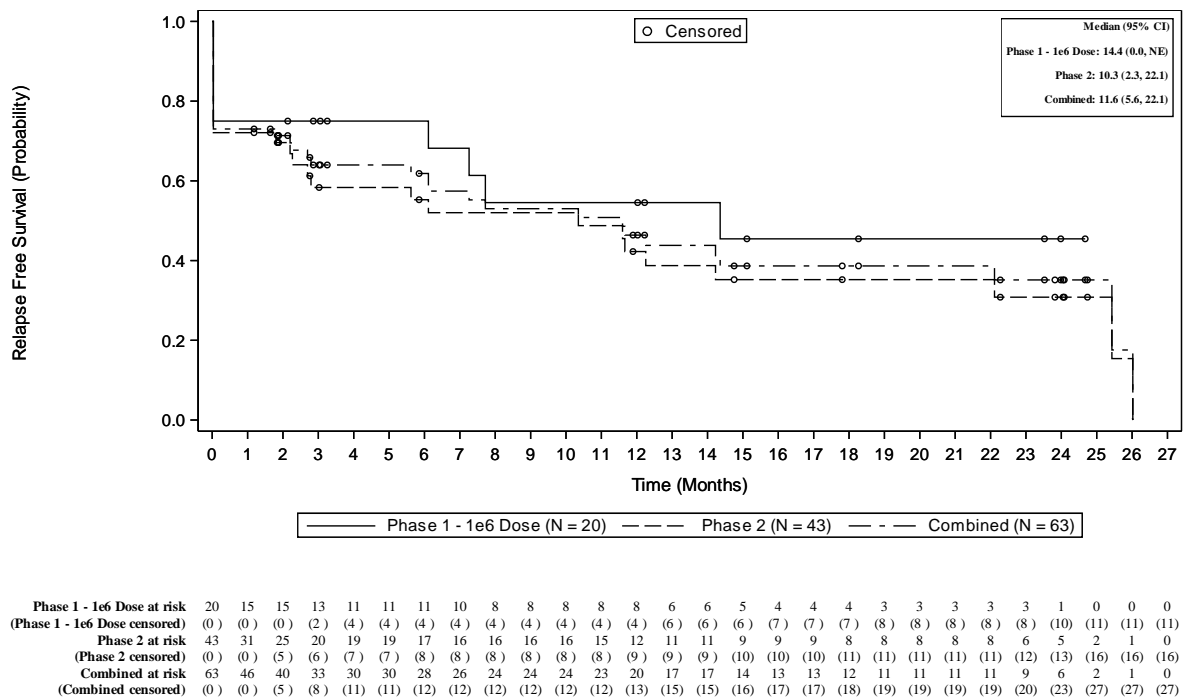


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot zu RFS – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS)

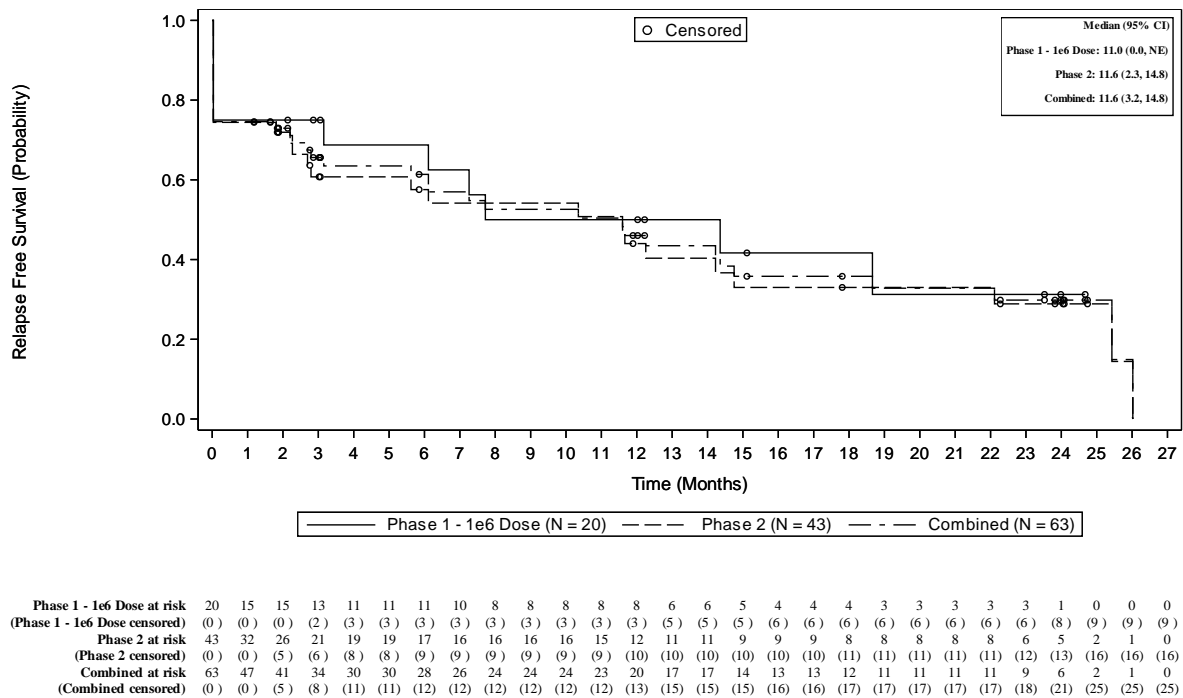


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot zu RFS - nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS)

**SCHOLAR-3 und indirekter Vergleich**

Tabelle 4-60: Ergebnisse für RFS (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen

	ZUMA-3		SCHOLAR-3		HR [95%-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	
SCA-1 <sup>b</sup>	13/20 (65,0)	3,71 [0,03; 12,94]	14,7/20 (73,7)	0,03 [0,03; 4,63]	0,50 [0,24; 1,06] 0,0719
Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3) a: in Monaten. b: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gemachte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO HR <1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3) FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); RFS: Rezidivfreies Überleben; SCA: Synthetischer Kontrollarm					

Tabelle 4-61: Ergebnisse für RFS (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen

	ZUMA-3		SCHOLAR-3		HR [95% KI] p-Wert
	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	n/N (%)	Median <sup>a</sup> [95% KI]	
SCA-1 <sup>b</sup>	8/16 (50,0)	10,35 [2,27; NE]	12,1/16 (75,6)	0,03 [0,03; 4,63]	0,34 [0,14 0,79] 0,0186
Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3) a: in Monaten. b: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gemachte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO HR <1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3) HR: Hazard Ratio; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); RFS: Rezidivfreies Überleben; SCA: Synthetischer Kontrollarm					

Das mediane RFS im indirekten Vergleich mit dem FAS der ZUMA-3 betrug in SCA-1 3,71 Monate im ZUMA-3 Behandlungsarm (95%-KI: [0,03; 12,94]). Damit war die Dauer um etwa 3 Monate verlängert gegenüber dem entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3 (0,03; 95%-KI: [0,03; 4,63]). Dabei hatten im ZUMA-3 Arm weniger Patienten ein Rezidiv (65,0%) verglichen mit dem entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3 (73,7%) (HR; 95%-KI; p-Wert: 0,50; [0,24; 1,06]; 0,0719).

Das mediane RFS im indirekten Vergleich mit dem SAS der ZUMA-3 betrug in SCA-1 10,35 Monate im ZUMA-3 Behandlungsarm (95%-KI: [2,27; NE]). Damit war die Dauer um etwa 10 Monate verlängert gegenüber dem entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3 (0,03; 95%-KI: [0,03; 4,63]). Der Unterschied gemessen anhand des HR war dabei statistisch signifikant zugunsten des Behandlungsarms der ZUMA-3 (HR; 95%-KI; p-Wert: 0,34; [0,14; 0,79]; 0,0186).



Die vollständigen Ergebnistabellen einschließlich rezidivfreie Raten nach Erhebungszeitpunkten finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G1.

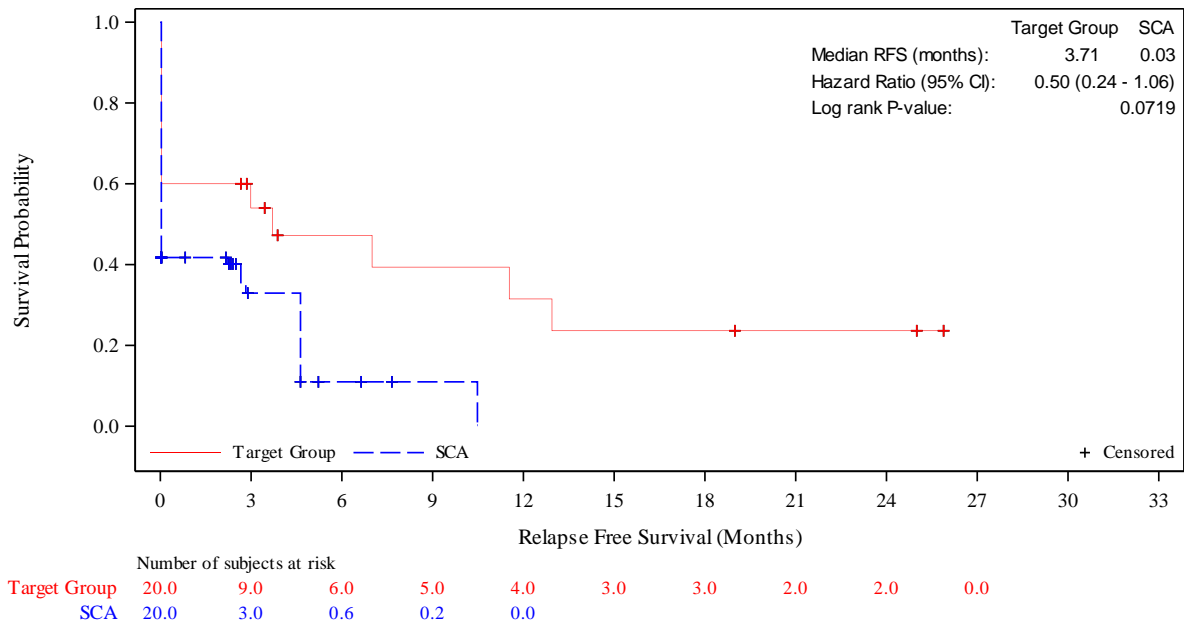


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot zu RFS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – FAS)

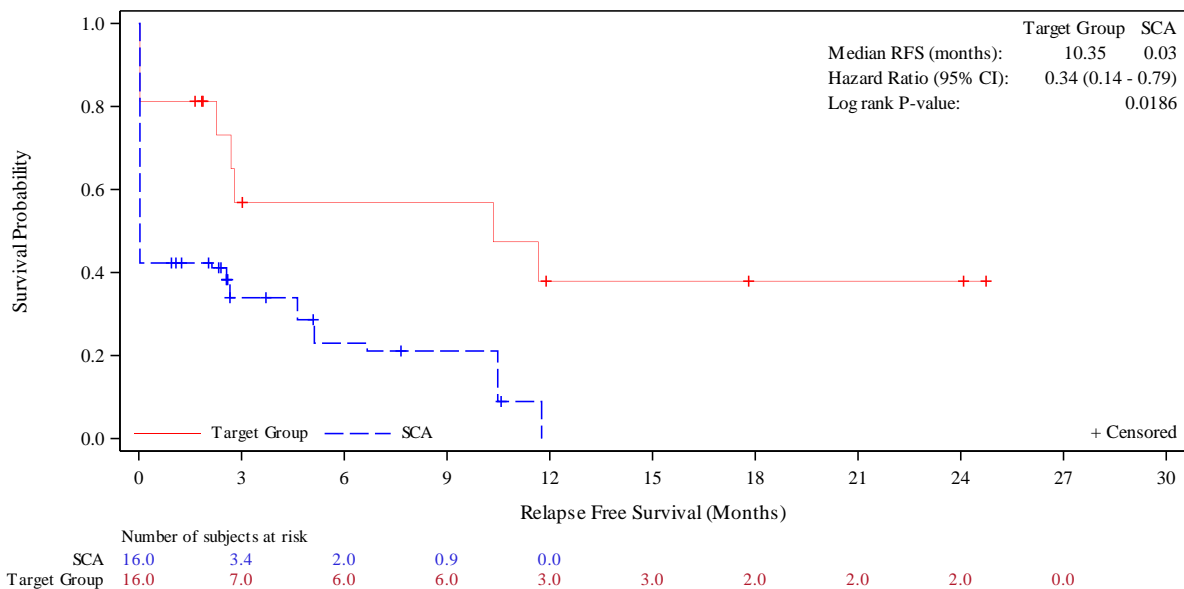


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot zu RFS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; indirekter Vergleich SCA-1 – SAS)

**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 4-62: Operationalisierung von DOR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-3	<p>Die DOR ist definiert als die Zeit vom ersten vollständigen Ansprechen (CR oder CRi) bis zum Rezidiv oder zum Tod aufgrund jeglicher Ursache ohne dokumentiertes Rezidiv.</p> <p>Es wurden nur Patienten berücksichtigt, die eine vollständige Gesamtremission (OCR) zeigten. Patienten, die bis zum Cut-Off-Datum (09. September 2020 bzw. 23. Juli 2021) die Kriterien für ein Rezidiv oder Tod nicht erfüllten, wurden zu ihrem letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung oder ihrer letzten Follow-up Bewertung zensiert.</p> <p>Patienten, die eine neue Antikrebs-Therapie (ausgenommen Wiederaufnahme eines TKI) oder eine SZT erhielten, wurden zum letzten auswertbaren Zeitpunkt der Krankheitsbeurteilung vor Beginn der neuen Antikrebs-Therapie oder SZT zensiert.</p> <p>Beurteilungen des Ansprechens fanden beim Screening, an Tag -4, Tag 7 (optional) und Tag 28 (+3 Tage), zu Woche 8 (<math>\pm 1</math> Woche), sowie ab Monat 3 (<math>\pm 2</math> Wochen) alle drei Monate bis einschließlich Monat 18 und zu Monat 24 statt.</p> <p>Die Analyse der DOR wurde basierend auf dem FAS und des SAS durchgeführt.</p> <p>Für die DOR werden Kaplan-Meier-Kurven, die mediane Dauer des Ansprechens und 95%-KI dargestellt. Außerdem werden die Anteile an Patienten mit andauerndem Ansprechen in dreimonatigen Intervallen und die Anzahlen an zensierten Patienten mit den Gründen zusammengefasst. Zur Schätzung der medianen Follow-up-Zeit für die DOR wurde die reverse Kaplan-Meier- Methode verwendet.</p> <p>Die Analysen der DOR erfolgten sowohl gemäß zentraler Beurteilung als auch gemäß Prüfarztbeurteilung (Sensitivitätsanalyse).</p> <p>Die Analysen zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 befinden sich im Anhang 4-G2, die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 werden im Folgenden dargestellt.</p>
SCHOLAR-3	Der Endpunkt wurde in der SCHOLAR-3 nicht erhoben.
<p>CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; SZT: Stammzelltransplantation; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor</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 pivotalen Studie ZUMA-3 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 4-63: Ergebnisse für DOR(zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, Patienten mit OCR)

DOR	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
Anzahl Patienten mit OCR, n		31	
Ereignisse, n (%)		15 (48)	
Zensuren, n (%)		16 (52)	
KM Median [95%-KI], DOR (Monate)		12,8 [5,2; NE]	
Min; Max, DOR (Monate)		[0,03+; 24,08]	
Ereignisse			
Rezidiv, n (%)		12 (39)	
Tod, n (%)		3 (10)	
Gründe für die Zensur			
Anhaltende Remission, n (%)		6 (19)	
Allo SZT, n (%)		7 (23)	
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)		3 (10)	
Lost-to-follow-up, n (%)		0 (0)	
Wiederruf der Einwilligung, n (%)		0 (0)	
Ereignisfreie Rate % [95%-KI] nach KM-Schätzer			
3 Monate		80,4 [59,1; 91,3]	
6 Monate		71,7 [49,4; 85,4]	
9 Monate		67,2 [44,8; 82,1]	
12 Monate		53,4 [31,5; 71,1]	
15 Monate		48,5 [27,2; 67,0]	
18 Monate		48,5 [27,2; 67,0]	
24 Monate		21,2 [1,8; 54,9]	
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)		21,3 [9,9; 22,9]	
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
Anzahl Patienten mit OCR, n	15	32	47
Ereignisse, n (%)	6 (40)	16 (50)	22 (47)
Zensuren, n (%)	9 (60)	16 (50)	25 (53)
KM Median [95%-KI], DOR (Monate)	17,6 [4,4; NE]	12,8 [5,2; NE]	13,7 [9,4; NE]
Min; Max, DOR (Monate)	[0,95; 22,77+]	[0,03+; 24,08]	[0,03+; 24,08]
Ereignisse			
Rezidiv, n (%)	6 (40)	13 (41)	19 (40)
Tod, n (%)	0 (0)	3 (9)	3 (6)
Gründe für die Zensur			
Anhaltende Remission, n (%)	6 (40)	6 (19)	12 (26)
Allo SZT, n (%)	2 (13)	8 (25)	10 (21)

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

DOR	Phase 1		
	1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)	0 (0)	2 (6)	2 (4)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (7)	0 (0)	1 (2)
Wiederruf der Einwilligung, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ereignisfreie Rate % [95% KI] nach KM-Schätzer			
3 Monate	86,2 [55,0; 96,4]	80,4 [59,1; 91,3]	82,4 [66,5; 91,2]
6 Monate	68,9 [36,3; 87,2]	71,7 [49,4; 85,4]	70,8 [53,3; 82,7]
9 Monate	68,9 [36,3; 87,2]	67,2 [44,8; 82,1]	67,8 [50,1; 80,4]
12 Monate	68,9 [36,3; 87,2]	53,4 [31,5; 71,1]	58,8 [41,0; 72,9]
15 Monate	57,4 [24,5; 80,4]	43,7 [23,1; 62,7]	48,5 [30,8; 64,1]
18 Monate	43,1 [12,3; 71,2]	43,7 [23,1; 62,7]	44,4 [26,8; 60,6]
24 Monate	NE [NE; NE]	19,1 [1,7; 51,0]	20,2 [1,9; 52,4]
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)	14,2 [2,0; 21,8]	21,3 [5,0; 23,1]	21,3 [10,3; 22,9]
Datenschnitt: 23. Juli 2021 '+' markiert Zensurierungen. * Manche Daten waren nicht verfügbar, da die zentrale Beurteilung für fünf Patienten, die in die Phase 1 eingeschlossen aber nicht behandelt wurden, nicht vorlagen. Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 4-64: Ergebnisse für DOR (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS, Patienten mit OCR)

DOR	Phase 1		
	1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
Anzahl Patienten mit OCR, n	15	31	46
Ereignisse, n (%)	4 (27)	15 (48)	19 (41)
Zensuren, n (%)	11 (73)	16 (52)	27 (59)
KM Median [95%-KI], DOR (Monate)	NE [4,4; NE]	12,8 [5,2; NE]	20,0 [9,4; NE]
Min; Max, DOR (Monate)	[0,03+; 22,77+]	[0,03+; 24,08]	[0,03+; 24,08]
Ereignisse			
Rezidiv, n (%)	4 (27)	12 (39)	16 (35)
Tod, n (%)	0 (0)	3 (10)	3 (7)
Gründe für die Zensur			
Anhaltende Remission, n (%)	6 (40)	6 (19)	12 (26)
Allo SZT, n (%)	3 (20)	7 (23)	10 (22)
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)	1 (7)	3 (10)	4 (9)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (7)	0 (0)	1 (2)
Wiederruf der Einwilligung, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

DOR	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
<b>Ereignisfreie Rate % [95%-KI] nach KM-Schätzer</b>			
3 Monate	92,9 [59,1; 99,0]	80,4 [59,1; 91,3]	84,5 [68,7; 92,8]
6 Monate	74,3 [39,1; 91,0]	71,7 [49,4; 85,4]	72,8 [55,1; 84,4]
9 Monate	74,3 [39,1; 91,0]	67,2 [44,8; 82,1]	69,7 [51,8; 82,1]
12 Monate	74,3 [39,1; 91,0]	53,4 [31,5; 71,1]	60,5 [42,3; 74,5]
15 Monate	61,9 [26,0; 84,3]	48,5 [27,2; 67,0]	53,4 [35,1; 68,6]
18 Monate	61,9 [26,0; 84,3]	48,5 [27,2; 67,0]	53,4 [35,1; 68,6]
24 Monate	NE [NE; NE]	21,2 [1,8; 54,9]	24,3 [2,0; 59,8]
<b>Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)</b>			
	14,2 [1,4; 21,7]	21,3 [9,9; 22,9]	16,9 [10,3; 21,8]
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
Anzahl Patienten mit OCR, n	15	32	47
Ereignisse, n (%)	6 (40)	16 (50)	22 (47)
Zensuren, n (%)	9 (60)	16 (50)	25 (53)
KM Median [95%-KI], DOR (Monate)	17,6 [4,4; NE]	12,8 [5,2; NE]	13,7 [9,4; NE]
Min; Max, DOR (Monate)	[0,95; 22,77+]	[0,03+; 24,08]	[0,03+; 24,08]
<b>Ereignisse</b>			
Rezidiv, n (%)	6 (40)	13 (41)	19 (40)
Tod, n (%)	0 (0)	3 (9)	3 (6)
<b>Gründe für die Zensur</b>			
Anhaltende Remission, n (%)	6 (40)	6 (19)	12 (26)
Allo SZT, n (%)	2 (13)	8 (25)	10 (21)
Neue Antikrebstherapie begonnen, n (%)	0 (0)	2 (6)	2 (4)
Lost-to-follow-up, n (%)	1 (7)	0 (0)	1 (2)
Wiederruf der Einwilligung, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Ereignisfreie Rate % [95%-KI] nach KM-Schätzer</b>			
3 Monate	86,2 [55,0; 96,4]	80,4 [59,1; 91,3]	82,4 [66,5; 91,2]
6 Monate	68,9 [36,3; 87,2]	71,7 [49,4; 85,4]	70,8 [53,3; 82,7]
9 Monate	68,9 [36,3; 87,2]	67,2 [44,8; 82,1]	67,8 [50,1; 80,4]
12 Monate	68,9 [36,3; 87,2]	53,4 [31,5; 71,1]	58,8 [41,0; 72,9]
15 Monate	57,4 [24,5; 80,4]	43,7 [23,1; 62,7]	48,5 [30,8; 64,1]
18 Monate	43,1 [12,3; 71,2]	43,7 [23,1; 62,7]	44,4 [26,8; 60,6]
24 Monate	NE [NE; NE]	19,1 [1,7; 51,0]	20,2 [1,9; 52,4]

DOR	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
Beobachtungszeit Median [95%-KI], nach reverser KM-Schätzung (Monate)	14,2 [2,0; 21,8]	21,3 [5,0; 23,1]	21,3 [10,3; 22,9]
Datenschnitt: 23. Juli 2021 '+' markiert Zensierungen. Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); SZT: Stammzelltransplantation			

Die mediane DOR bei Patienten mit OCR (zentrale Beurteilung) lag im FAS (Phase 2, N=58) bei 12,8 Monaten (95%-KI: [5,2; NE]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 80,4%, 53,4% bzw. 21,2%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 21,3 Monate. Insgesamt wurden 15 (48%) DOR Ereignisse verzeichnet.

Die Prüfarztbeurteilung im FAS (Phase 1+2, N=81) zeigte konsistente Ergebnisse. Die mediane DOR lag bei 13,7 Monaten (95%-KI: [9,4; NE]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil an Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 82,4%, 58,8% bzw. 20,2%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 21,3 Monate. Insgesamt gab es 22 (47%) Patienten, bei denen das Ansprechen nicht andauerte (die nach dem Ansprechen ein Rezidiv erlitten oder verstarben).

Die mediane DOR bei Patienten mit OCR (zentrale Beurteilung) lag im SAS (Phase 1+2, N=63) bei 20,0 Monaten (95%-KI: [9,4; NE]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 84,5%, 60,5% bzw. 24,3%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 16,9 Monate. Insgesamt wurden 19 (41%) DOR Ereignisse verzeichnet.

Die Prüfarztbeurteilung zeigte im SAS (Phase 1 + 2, N=63) konsistente Ergebnissen. Die mediane DOR lag bei 13,7 Monaten (95%-KI: [9,4; NE]). Die Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil an Patienten mit einem dauerhaften Ansprechen zu Monat 3, 12 bzw. 24 betragen 82,4%, 58,8% bzw. 20,2%. Die mediane Beobachtungszeit betrug 21,3 Monate. Insgesamt gab es 22 (47%) Patienten, bei denen das Ansprechen nicht andauerte (die nach dem Ansprechen ein Rezidiv erlitten oder verstarben).

Nachfolgend sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

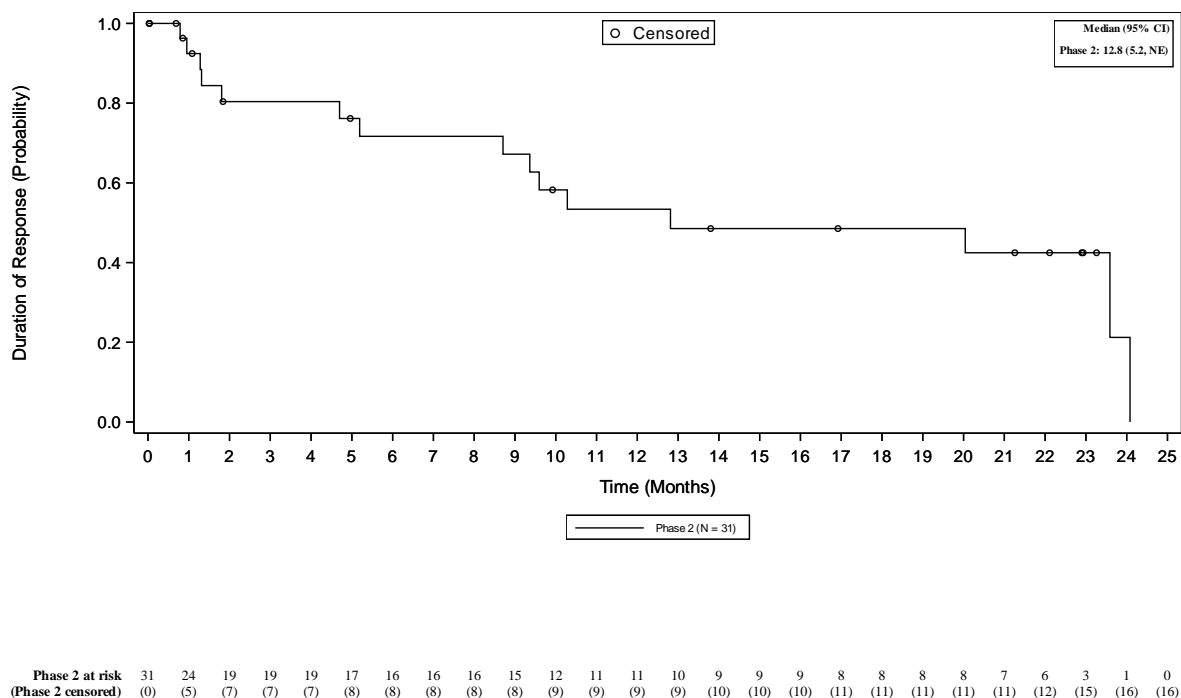


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot zu DOR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Patienten mit OCR)

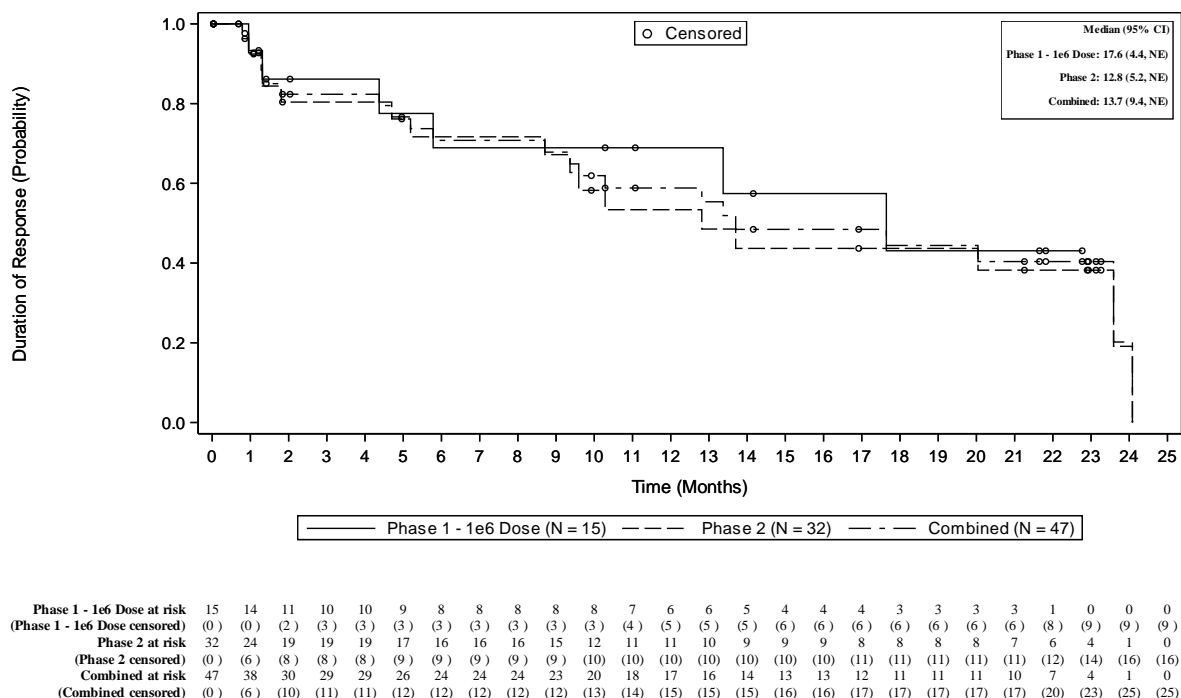


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot zu DOR – nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Patienten mit OCR)

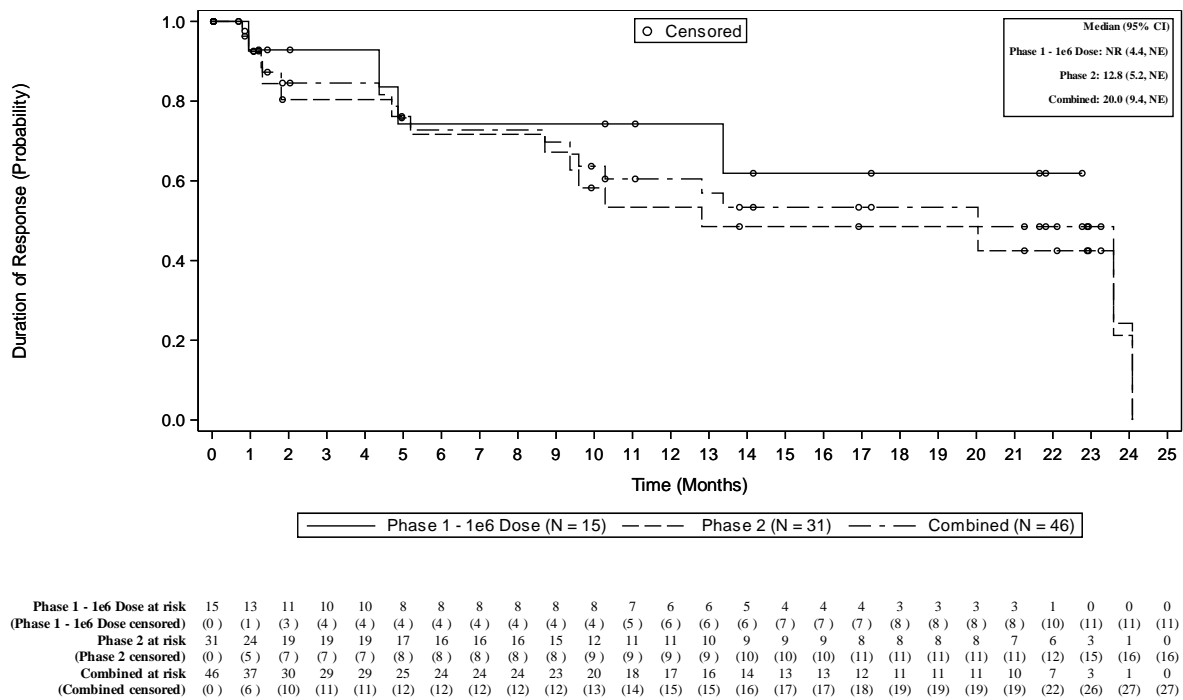


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot zu DOR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Patienten mit OCR)

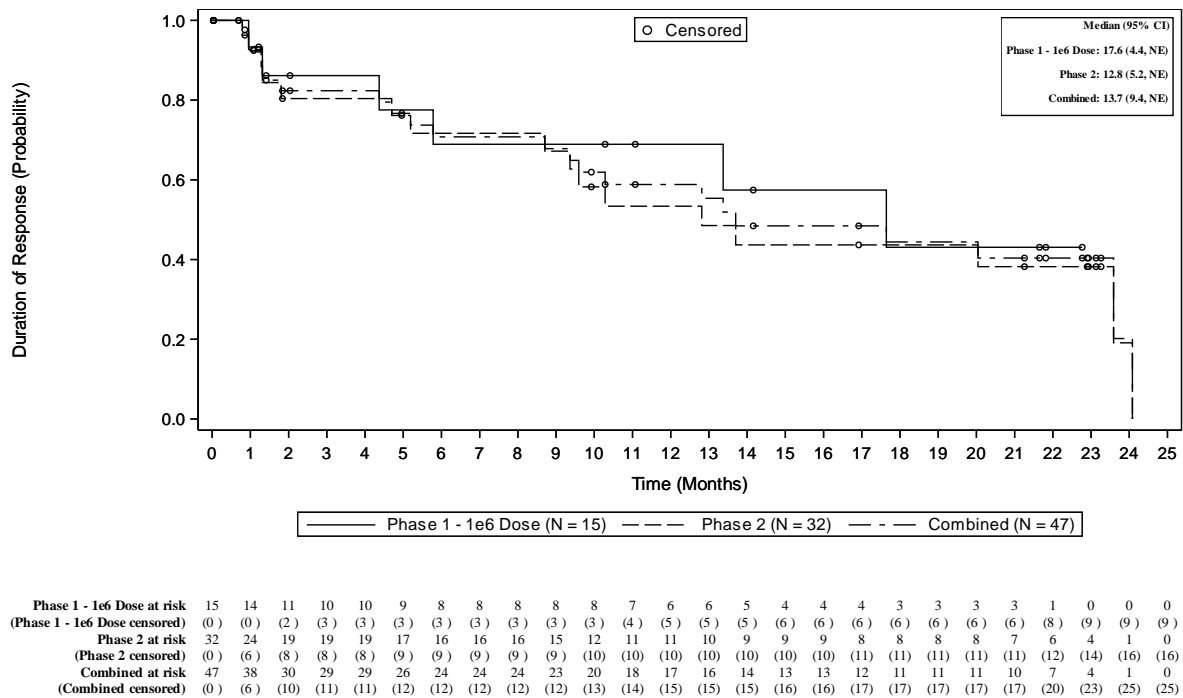


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot zu DOR - nach Prüfarztbeurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Patienten mit OCR)



**4.3.2.3.3.5 Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von MRD-Negativität – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
ZUMA-3	<p>Der Endpunkt MRD-Negativität erfasst den Anteil der Patienten mit einer MRD <math>&lt;10^{-4}</math> gemäß der im Protokoll beschriebenen Standardbeurteilung.</p> <p>Patienten wurden als MRD-negativ eingestuft, wenn sie zu einem beliebigen Zeitpunkt nach der Infusion (SAS) oder nach Studieneinschluss (FAS), d. h. zu Tag 28, Woche 8 oder Monat 3, eine MRD-negative Remission erreichten.</p> <p>Beurteilungen des Knochenmarks fanden beim Screening, an Tag 4 und optional an Tag 7, an Tag 28 (+3 Tage), zu Woche 8 (<math>\pm 1</math> Woche), sowie ab Monat 3 (<math>\pm 2</math> Wochen) alle drei Monate bis einschließlich Monat 18 und zu Monat 24 statt.</p> <p>Die Analysen zur MRD-Negativität basieren auf dem FAS und dem SAS. Zusätzlich werden Analysen jeweils separat für Patienten mit einer OCR, CR oder CRi dargestellt.</p> <p>Es wurde ein Vergleich mit der historischen Kontrollrate von 30 % unter Verwendung eines exakten Binomial-Tests vorgenommen, wenn der Test der OCR Rate statistisch signifikant war. Diese Kontrollrate wurde vor Studienbeginn basierend auf den zu diesem Zeitpunkt verfügbaren Daten zum Ansprechen aus klinischen Studien mit Blinatumomab festgelegt, da diese eine ähnliche Patientenpopulation einschlossen wie die ZUMA-3 Studie [39]. Zweiseitige 95%-KI wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson Methode berechnet.</p> <p>Die Analysen zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 befinden sich im Anhang 4-G2, die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 werden im Folgenden dargestellt.</p>
SCHOLAR-3	Der Endpunkt wurde in der SCHOLAR-3 nicht erhoben.
<p>CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimum Residual Disease); OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); SAS: Safety-Analysis-Set</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 pivotalen Studie ZUMA-3 um eine offene, einarmige Studie handelt, gilt der beschriebene Endpunkt MRD-Negativität 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 4-66: Ergebnisse für MRD-Negativität (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

MRD-Negativität	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis <sup>d</sup> (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1 + 2 <sup>d</sup> (N=81)
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
MRD-negativ zu beliebiger Visite <sup>a</sup> , n (%)			
MRD-negativ zu Tag 28, n (%)	14 (61)	30 (52)	44 (54)
MRD-negativ zu Woche 8, n (%)	14 (61)	26 (45)	40 (49)
MRD-negativ zu Monat 3, n (%)	10 (43)	18 (31)	28 (35)
MRD-negativ Rate gesamt <sup>a</sup> , n (%)	17 (74)	34 (59)	51 (63)
95% Konfidenzintervall	[52; 90]	[45; 71]	[52; 73]
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MRD-negativ Rate für Patienten mit OCR (CR or CRi) <sup>b</sup> , n (%)		31 (100)	
95% Konfidenzintervall		[89; 100]	
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%		<0,0001	
MRD-negativ Rate für Patienten mit CR <sup>c</sup> , n (%)		24 (100)	
95% Konfidenzintervall		[86; 100]	
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRi <sup>c</sup> , n (%)		7 (100)	
95% Konfidenzintervall		[59; 100]	
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRh <sup>c</sup> , n (%)		0 (0)	
MRD-negativ Rate für Patienten mit BFBM <sup>c</sup> , n (%)		3 (100)	
95% Konfidenzintervall		[29; 100]	
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
MRD-negativ zu beliebiger Visite <sup>a</sup> , n (%)			
MRD-negativ zu Tag 28, n (%)	14 (61)	30 (52)	44 (54)
MRD-negativ zu Woche 8, n (%)	14 (61)	26 (45)	40 (49)
MRD-negativ zu Monat 3, n (%)	10 (43)	18 (31)	28 (35)
MRD-negativ Rate gesamt <sup>a</sup> , n (%)	17 (74)	34 (59)	51 (63)
95% Konfidenzintervall	[52; 90]	[45; 71]	[52; 73]
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MRD-negativ Rate für Patienten mit OCR (CR or CRi) <sup>b</sup> , n (%)	15 (100)	32 (100)	47 (100)
95% Konfidenzintervall	[78; 100]	[89; 100]	[92; 100]
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MRD-negativ Rate für Patienten mit CR <sup>c</sup> , n (%)	14 (100)	25 (100)	39 (100)
95% Konfidenzintervall	[77; 100]	[86; 100]	[91; 100]
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRi <sup>c</sup> , n (%)	1 (100)	7 (100)	8 (100)
95% Konfidenzintervall	[3; 100]	[59; 100]	[63; 100]
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRh <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MRD-Negativität	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis <sup>d</sup> (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1 + 2 <sup>d</sup> (N=81)
MRD-negativ Rate für Patienten mit BFBM <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	2 (100)	2 (67)
95% Konfidenzintervall	[NE; NE]	[16; 100]	[9; 99]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
95%-KI wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson Methode berechnet.			
a. MRD-negativ Rate gesamt ist die MRD-negativ Rate zu einer beliebigen Visite nach der Infusion. Die relativen Häufigkeiten der MRD-negativ Rate gesamt basieren auf dem FAS.			
b. Relative Häufigkeiten basieren auf der Anzahl an Patienten mit OCR (CR oder CRi).			
c. Realtive Häufigkeiten basieren auf der Anzahl an Patienten mit dem jeweiligen besten Anprechen.			
d. Manche Daten waren nicht verfügbar, da die zentrale Beurteilung für fünf Patienten, die in die Phase 1 eingeschlossen aber nicht behandelt wurden, nicht vorlagen.			
BFBM: Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow); CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with partial hematologic recovery); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease);N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OCR: Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission)			

Tabelle 4-67: Ergebnisse für MRD-Negativität (zentrale Beurteilung und Prüfarztbeurteilung) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

MRD-Negativität	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
<b>Zentrale Beurteilung</b>			
MRD-negativ zu beliebiger Visite <sup>a</sup> , n (%)			
MRD-negativ zu Tag 28, n (%)	14 (70)	30 (70)	44 (70)
MRD-negativ zu Woche 8, n (%)	14 (70)	26 (60)	40 (63)
MRD-negativ zu Monat 3, n (%)	10 (50)	18 (42)	28 (44)
MRD-negativ Rate gesamt <sup>a</sup> , n (%)	17 (85)	34 (79)	51 (81)
95% Konfidenzintervall	[62; 97]	[64; 90]	[69; 90]
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MRD-negativ Rate für Patienten mit OCR (CR or CRi) <sup>b</sup> , n (%)	15 (100)	31 (100)	46 (100)
95% Konfidenzintervall	[78; 100]	[89; 100]	[92; 100]
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MRD-negativ Rate für Patienten mit CR <sup>c</sup> , n (%)	14 (100)	24 (100)	38 (100)
95% Konfidenzintervall	[77; 100]	[86; 100]	[91; 100]
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRi <sup>c</sup> , n (%)	1 (100)	7 (100)	8 (100)
95% Konfidenzintervall	[3; 100]	[59; 100]	[63; 100]
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRh <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MRD-negativ Rate für Patienten mit BFBM <sup>c</sup> , n (%)	1 (50)	3 (100)	4 (80)
95% Konfidenzintervall	[1; 99]	[29; 100]	[28; 99]
<b>Prüfarztbeurteilung</b>			
MRD-negativ zu beliebiger Visite <sup>a</sup> , n (%)			
MRD-negativ zu Tag 28, n (%)	14 (70)	30 (70)	44 (70)
MRD-negativ zu Woche 8, n (%)	14 (70)	26 (60)	40 (63)
MRD-negativ zu Monat 3, n (%)	10 (50)	18 (42)	28 (44)

MRD-Negativität	Phase 1		
	1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
MRD-negativ Rate gesamt <sup>a</sup> , n (%)	17 (85)	34 (79)	51 (81)
95% Konfidenzintervall	[62; 97]	[64; 90]	[69; 90]
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MRD-negativ Rate für Patienten mit OCR (CR or CRi) <sup>b</sup> , n (%)	15 (100)	32 (100)	47 (100)
95% Konfidenzintervall	[78; 100]	[89; 100]	[92; 100]
P-Wert des exakten Tests MRD-negativ Rate ≤30%	<0,0001	<0,0001	<0,0001
MRD-negativ Rate für Patienten mit CR <sup>c</sup> , n (%)	14 (100)	25 (100)	39 (100)
95% Konfidenzintervall	[77; 100]	[86; 100]	[91; 100]
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRi <sup>c</sup> , n (%)	1 (100)	7 (100)	8 (100)
95% Konfidenzintervall	[3; 100]	[59; 100]	[63; 100]
MRD-negativ Rate für Patienten mit CRh <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MRD-negativ Rate für Patienten mit BFBM <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	2 (100)	2 (67)
95% Konfidenzintervall	[NE; NE]	[16; 100]	[9; 99]
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
95 %-KI wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson Methode berechnet.			
a. MRD-negativ Rate gesamt ist die MRD-negativ Rate zu einer beliebigen Visite nach der Infusion. Die relativen Häufigkeiten der MRD-negativ Rate gesamt basieren auf dem FAS.			
b. Relative Häufigkeiten basieren auf der Anzahl an Patienten mit OCR (CR oder CRi).			
c. Relative Häufigkeiten basieren auf der Anzahl an Patienten mit dem jeweiligen besten Ansprechen.			
BFBM: Blastenfrees hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow); CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with partial hematologic recovery); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); SAS: Safety-Analysis-Set			

Die MRD-Negativität (zentrale Beurteilung) lag im FAS (Phase 1+2, N=81) bei 63% (95%-KI: [52; 73]). Der Anteil an Patienten mit einer MRD-Negativität zu Tag 28, zu Woche 8 und zu Monat 3 betrug 54%, 49% und 35%. Die Prüfarztbeurteilung zeigte im FAS (Phase 1+2, N=81) konsistente Ergebnisse. Die MRD-Negativität lag bei 63% (95%-KI: [52; 73]) und der Anteil an Patienten mit einer MRD-Negativität zu Tag 28, zu Woche 8 und zu Monat 3 betrug 54%, 49% und 35%.

Die MRD-Negativität (zentrale Beurteilung) lag im SAS (Phase 1+2, N=63) bei 81% (95%-KI: [69; 90]). Der Anteil an Patienten mit einer MRD-Negativität zu Tag 28, zu Woche 8 und zu Monat 3 betrug 70%, 63% und 44%. Die Prüfarztbeurteilung zeigte im SAS (Phase 1+2, N=63) konsistente Ergebnisse. Die MRD-Negativität lag bei 81% (95%-KI: [69; 90]) und der Anteil an Patienten mit einer MRD-Negativität zu Tag 28, zu Woche 8 und zu Monat 3 betrug 70%, 63% und 44%.

**4.3.2.3.3.6 Allogene Stammzelltransplantation (Allo SZT) – 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 4-68: Operationalisierung von Allo SZT – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-3	<p>Der Endpunkt Allo SZT erfasst den Anteil der Patienten mit einer allo SZT nach der Brexu-Cel-Infusion an allen transplantationsfähigen Patienten mit passendem Spender.</p> <p>Während der long-term Follow-up Periode werden Folgetherapien für ALL (einschließlich SZT) ab Monat 6 alle drei Monate bis einschließlich Monat 18, ab Monat 24 alle sechs Monate und ab Monat 60 bis zu 15 Jahre jährlich überprüft. Wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten 24 Monate nachbeobachtet zu werden und die Studie ZUMA-3 damit beendet wird, erhalten alle mit Brexu-Cel behandelten Patienten die Möglichkeit für die weitere Nachbeobachtung in eine separate Long-term Follow-up Studie (KT-US-982-5968) überzugehen.</p> <p>Für eingeschlossene Patienten, die keine Brexu-Cel Infusion erhalten haben, werden die Folgetherapien nur bis zum Ende der Studie ZUMA-3 erhoben.</p> <p>Die Analysen zu Allo SZT basieren auf dem FAS und dem SAS. Zusätzlich werden Analysen jeweils separat für Patienten mit einer OCR, CR oder CRi dargestellt.</p> <p>Zweiseitige 95%-KI zu den Raten der Patienten mit einer allo SZT wurden mit Hilfe der Clopper-Pearson Methode berechnet. Zusätzlich wird die mediane Zeit ab Infusion bis zur allogenen Stammzelltransplantation dargestellt.</p> <p>Die Analysen zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 befinden sich im Anhang 4-G2, die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 werden im Folgenden dargestellt.</p>
SCHOLAR-3	<p>Der Endpunkt Allo SZT erfasst den Anteil der Patienten mit einer allo SZT im Anschluss an die Behandlung an allen behandelten Patienten.</p> <p>Für die vergleichende Analyse zwischen SCHOLAR-3 und ZUMA-3 wird das Odds Ratio (OR) zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI und einem 2-seitigen p-Wert aus einem logistischen Regressionsmodell mit der Behandlungsgruppe (ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3) als einzelne Kovariate geschätzt. Zudem werden das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Vergleichende Analysen werden für Blinatumomab/InO-naive (SCA-1<sup>a</sup>) sowohl basierend auf dem FAS als auch basierend auf dem SAS der ZUMA-3 durchgeführt. Dabei wird eine ungewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis 1:1 ist) oder eine gewichtete Analyse (wenn das Matching-Verhältnis nicht 1:1 ist) durchgeführt.</p> <p>Die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 verwenden (präspezifizierte Studienpopulation von <math>\geq 18</math> Jährigen), befinden sich im Anhang 4-G1, die Analysen, die die Ergebnisse der ZUMA-3 zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 verwenden, werden im Folgenden dargestellt.</p>
<p>a: Patientengruppe ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO</p> <p>Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm.</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 pivotalen Studie ZUMA-3 und der aus historischen klinischen Studien entstammenden retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien handelt, gilt der beschriebene Endpunkt Allo SZT 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.*

### ZUMA-3

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Allo SZT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

Allo SZT	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, n (%)	3 (13)	8 (14)	11 (14)
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, für Patienten mit OCR (CR or CRi), n (%)		7 (12)	
95% Konfidenzintervall		[0,0664; 0,3007]	
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, für Patienten mit CR, n (%)		5 (9)	
95% Konfidenzintervall		[0,0379; 0,2456]	
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, für Patienten mit CRi, n (%)		2 (3)	
95% Konfidenzintervall		[0,0056; 0,1547]	
Zeit von Brexu-Cel Infusion bis allo SZT (in Tagen)			
Median	95,0	99,5	95,0
Min; Max	[78; 133]	[60; 390]	[60; 390]
Anteil verstorbener Patienten 100 Tage nach allo SZT, n (%)	0 (0)	1 (2)	1 (1)

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

Allo SZT	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis* (N=23)	Phase 2 (N=58)	Phase 1+2 * (N=81)
Anteil Patienten mit andauerndem Ansprechen 100 Tage nach allo SZT, n (%)	3 (13)	7 (12)	10 (12)
Datenschnitt: 23. Juli 2021 Es wurden nur Transplantationen während Remission nach der Brexu-Cel-Infusion und vor einer Wiederbehandlung berücksichtigt. Transplantationen nach Beginn einer Folgetherapie wurden nicht eingeschlossen. * Manche Daten waren nicht verfügbar, da die zentrale Beurteilung für fünf Patienten, die in die Phase 1 eingeschlossen aber nicht behandelt wurden, nicht vorlagen. Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); FAS: Full-Analysis-Set; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OCR: Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission); SZT: Stammzelltransplantation			

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Allo SZT – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

Allo SZT	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, n (%)	3 (15)	8 (19)	11 (17)
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, für Patienten mit OCR (CR or CRi), n (%)	3 (15)	7 (16)	10 (16)
95% Konfidenzintervall	[0,0321; 0,3789]	[0,0681; 0,3070]	[0,0788; 0,2726]
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, für Patienten mit CR, n (%)	3 (15)	5 (12)	8 (13)
95% Konfidenzintervall	[0,0321; 0,3789]	[0,0389; 0,2508]	[0,0565; 0,2350]
Anteil Patienten mit allo SZT nach Behandlung, für Patienten mit CRi, n (%)	0 (0)	2 (5)	2 (3)
95% Konfidenzintervall	[-; -]	[0,0057; 0,1581]	[0,0039; 0,1100]
Zeit von Brexu-Cel Infusion bis allo SZT (in Tagen)			
Median	95,0	99,5	95,0
Min; Max	[78; 133]	[60; 390]	[60; 390]
Anteil verstorbener Patienten 100 Tage nach allo SZT, n (%)	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Allo SZT	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)	Phase 2 (N=43)	Phase 1+2 (N=63)
Anteil Patienten mit andauerndem Ansprechen 100 Tage nach allo SZT, n (%)	3 (15)	7 (16)	10 (16)
Datenschnitt: 23. Juli 2021 Es wurden nur Transplantationen während Remission nach der Brexu-Cel-Infusion und vor einer Wiederbehandlung berücksichtigt. Transplantationen nach Beginn einer Folgetherapie wurden nicht eingeschlossen. Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with incomplete hematologic recovery); Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OCR: Vollständige Gesamtemission (Overall Complete Remission); SAS: Safety-Analysis-Set; SZT: Stammzelltransplantation			

Die Dauer bis zur allo SZT nach Brexu-Cel Infusion betrug im FAS (Phase 2, N=58) im Median 99,5 Tage. Dabei erhielten acht Patienten (14%) eine allo SZT nach Behandlung, wovon sieben Patienten (12%) eine OCR aufwiesen (95%-KI: [0,0664; 0,3007]). Fünf Patienten (9%) erhielten eine allo SZT in CR (95%-KI: [0,0379; 0,2456]) und zwei Patienten (3%) in CRi (95%-KI: [0,0056; 0,1547]). Ein Patient (2%) verstarb innerhalb von 100 Tagen nach der allo SZT und sieben Patienten (12%) wiesen 100 Tage nach der allo SZT ein andauerndes Ansprechen auf.

Im SAS (Phase 1+2, N=63) betrug die Dauer bis zur allo SZT im Median 95,0 Tage und elf Patienten (17%) erhielten eine allo SZT nach Behandlung, wovon zehn Patienten (16%) eine OCR aufwiesen (95%-KI: [0,0788; 0,2726]). Acht Patienten (13%) erhielten eine allo SZT in CR (95%-KI: [0,0565; 0,2350]) und zwei Patienten (3%) in CRi (95%-KI: [0,0039; 0,1100]). Ein Patient (2%) verstarb innerhalb von 100 Tagen nach der allo SZT und zehn Patienten (16%) wiesen 100 Tage nach der allo SZT ein andauerndes Ansprechen auf.

### SCHOLAR-3 und indirekter Vergleich

Tabelle 4-71: Ergebnisse für Allo SZT (indirekter Vergleich – FAS) – weitere Untersuchungen

	ZUMA-3 n/N (%)	SCHOLAR-3 n/N (%)	OR [95%-KI]	P- Wert
SCA-1 <sup>a</sup>	4/20 (20,0)	6,6/20 (32,8)	0,5 [0,1; 2,2]	0,3602
Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3) a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO OR <1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3) Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; FAS: Full-Analysis-Set; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OR: Odds Ratio; SCA: Synthetischer Kontrollarm				



Tabelle 4-72: Ergebnisse für Allo SZT (indirekter Vergleich – SAS) – weitere Untersuchungen

	<b>ZUMA-3</b> n/N (%)	<b>SCHOLAR-3</b> n/N (%)	<b>OR [95%-KI]</b>	<b>p-Wert</b>
SCA-1 <sup>a</sup>	5/16 (31,3)	6,2/16 (38,5)	0,7 [0,2; 3,1]	0,6652
Datenschnitt: 23. Juli 2021 (ZUMA-3) a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gemachte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO OR <1 bedeutet ein Behandlungsvorteil für Brexu-Cel (ZUMA-3) Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; InO: Inotuzumab Ozogamicin; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; OR: Odds Ratio; SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm.				

Die Rate der Allo SZT im indirekten Vergleich mit dem FAS der ZUMA-3 betrug bei SCA-1 20,0% im ZUMA-3 Behandlungsarm und 32,8% im entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3. Der Unterschied gemessen anhand des OR war dabei nicht statistisch signifikant.

Die Rate der Allo SZT im indirekten Vergleich mit dem SAS der ZUMA-3 betrug bei SCA-1 31,3% im ZUMA-3 Behandlungsarm und 38,5% im entsprechenden Kontrollarm der SCHOLAR-3. Der Unterschied gemessen anhand des OR war dabei nicht statistisch signifikant.

Die vollständigen Ergebnistabellen finden sich der besseren Übersichtlichkeit wegen in Anhang 4-G1.

#### 4.3.2.3.3.7 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 4-73: Operationalisierung von EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
ZUMA-3	<p><b>EQ-5D VAS</b></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 für Patienten aus Phase 2 zu Studienbeginn (Screening und Tag 0), zu Tag 28 (+3 Tage), zu den Monaten 3 (± 2 Wochen), 6, 9, 12, 15, 18 und 24 bestimmt. Danach war keine weitere Erfassung vorgesehen. In Phase 1 der Studie wurde der EQ-5D VAS nicht verwendet.</p> <p>Die Analysen zur EQ-5D VAS basieren auf dem FAS und dem SAS.</p> <p>Es wird die mittlere Veränderung der EQ-5D VAS von Studienbeginn bis zu Monat 24 und Patienten mit einer Verschlechterung um mindestens 7 Punkte (präspezifizierte MID) und 15 Punkte (entspricht den vom IQWiG vorgeschlagenen 15% der Skalenspannweite) dargestellt. Die statistische Analyse erfolgte deskriptiv.</p>

Studie	Operationalisierung
	Fehlende Daten wurden nicht imputiert. Eine deskriptive Zusammenfassung des gesamten Fragebogens ist in Anhang 4-G1 zu finden. Im Folgenden werden die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 dargestellt.
SCHOLAR-3	Der Endpunkt wurde in der SCHOLAR-3 nicht erhoben.
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; MID: Minimal Important Difference; SAP: Statistischer Analyseplan; SAS: Safety-Analysis-Set; 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 pivotalen Studie ZUMA-3 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.*

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, Phase 2)

EQ-5D VAS	Screening	Tag 28	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12	Monat 15	Monat 18	Monat 24
n	53	34	23	22	7	10	7	4	3
MW (SD)	66,1 (22,8)	73,3 (18,5)	78,6 (11,0)	79,3 (17,8)	73,9 (23,7)	83,1 (9,0)	84,0 (11,6)	93,3 (5,9)	96,7 (2,9)
Median (Q1; Q3)	70,0 (50,0; 85,0)	77,5 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)	85,0 (74,0; 93,0)	85,0 (40,0; 90,0)	82,5 (80,0; 91,0)	85,0 (75,0; 96,0)	95,0 (89,0; 97,5)	95,0 (95,0; 100,0)
Min; Max	5; 95	20; 100	50; 95	40; 100	40; 97	70; 95	65; 97	85; 98	95; 100
VAS reduziert um $\geq 7$ Punkte von Screening	n/a	6 (18)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
VAS reduziert um $\geq 15$ Punkte von Screening	n/a	3 (9)	1 (4)	2 (9)	2 (29)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Anzahl Patienten unter Risiko (bzgl. OS)	58	58	49	40	35	31	31	29	26
Anzahl zensierter Patienten (bzgl. OS)	0	0	4	5	5	6	6	6	7
Veränderung zu Screening									
n	n/a	32	23	22	7	10	7	4	3
MW (SD)	n/a	5,2 (14,9)	9,3 (17,2)	11,1 (24,8)	-6,1 (25,6)	16,6 (26,5)	15,4 (37,6)	10,8 (3,9)	36,7 (46,2)
Median (Q1; Q3)	n/a	2,0 (-2,5; 17,0)	5,0 (0,0; 10,0)	5,0 (0,0; 25,0)	0,0 (-25,0; 7,0)	12,5 (0,0; 20,0)	0,0 (-5,0; 35,0)	10,5 (7,5; 14,0)	10,0 (10,0; 90,0)
Min; Max	n/a	-30; 39	-20; 65	-40; 69	-50; 30	-10; 86	-20; 92	7; 15	10; 90
Veränderung zu Screening kategorial <sup>a</sup>									
Verbessert, n (%)	n/a	14 (44)	11 (48)	9 (41)	2 (29)	6 (60)	2 (29)	4 (100)	3 (100)
Stabil, n (%)	n/a	12 (38)	10 (43)	9 (41)	2 (29)	3 (30)	4 (57)	0 (0)	0 (0)
Verschlechtert, n (%)	n/a	6 (19)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Datenschnitt: 23. Juli 2021									
a. Eine Verbesserung oder Verschlechterung war definiert als eine Veränderung der VAS um $\geq 7$ Punkte im Vergleich zum Wert vom Screening.;									
Fehlende Werte wurde nicht dargestellt.									
Die EQ-5D VAS geht von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen.									
Patienten, die eingeschlossen aber nicht behandelt wurden, haben nur zum Screening einen Wert.									
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FAS: Full-Analysis-Set; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival);									
Q1: Quartil 1; Q3: Quartil 3; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala									

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS, Phase 2)

EQ-5D VAS	Screening	Tag 28	Monat 3	Monat 6	Monat 9	Monat 12	Monat 15	Monat 18	Monat 24
n	41	34	23	22	7	10	7	4	3
MW (SD)	67,4 (21,7)	73,3 (18,5)	78,6 (11,0)	79,3 (17,8)	73,9 (23,7)	83,1 (9,0)	84,0 (11,6)	93,3 (5,9)	96,7 (2,9)
Median (Q1; Q3)	70,0 (50,0; 85,0)	77,5 (70,0; 90,0)	80,0 (70,0; 90,0)	85,0 (74,0; 93,0)	85,0 (40,0; 90,0)	82,5 (80,0; 91,0)	85,0 (75,0; 96,0)	95,0 (89,0; 97,5)	95,0 (95,0; 100,0)
Min; Max	5; 95	20; 100	50; 95	40; 100	40; 97	70; 95	65; 97	85; 98	95; 100
VAS reduziert um $\geq 7$ Punkte von Screening	n/a	6 (18)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
VAS reduziert um $\geq 15$ Punkte von Screening	n/a	3 (9)	1 (4)	2 (9)	2 (29)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Anzahl Patienten unter Risiko (bzgl. OS)	43	43	38	33	33	29	28	27	23
Anzahl zensierter Patienten (bzgl. OS)	0	0	2	2	2	3	3	3	4
Veränderung zu Screening									
n	n/a	32	23	22	7	10	7	4	3
MW (SD)	n/a	5,2 (14,9)	9,3 (17,2)	11,1 (24,8)	-6,1 (25,6)	16,6 (26,5)	15,4 (37,6)	10,8 (3,9)	36,7 (46,2)
Median (Q1; Q3)	n/a	2,0 (-2,5; 17,0)	5,0 (0,0; 10,0)	5,0 (0,0; 25,0)	0,0 (-25,0; 7,0)	12,5 (0,0; 20,0)	0,0 (-5,0; 35,0)	10,5 (7,5; 14,0)	10,0 (10,0; 90,0)
Min; Max	n/a	-30; 39	-20; 65	-40; 69	-50; 30	-10; 86	-20; 92	7; 15	10; 90
Veränderung zu Screening kategorial <sup>a</sup>									
Verbessert, n (%)	n/a	14 (44)	11 (48)	9 (41)	2 (29)	6 (60)	2 (29)	4 (100)	3 (100)
Stabil, n (%)	n/a	12 (38)	10 (43)	9 (41)	2 (29)	3 (30)	4 (57)	0 (0)	0 (0)
Verschlechtert, n (%)	n/a	6 (19)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Datenschnitt: 23. Juli 2021									
a. Eine Verbesserung oder Verschlechterung war definiert als seine Veränderung der VAS um $\geq 7$ Punkte im Vergleich zum Wert vom Screening.									
Die EQ-5D VAS geht von 0 bis 100, wobei höhere Werte einen besseren Gesundheitszustand darstellen.									
Patienten, die eingeschlossen aber nicht behandelt wurden, haben nur zum Screening einen Wert.									
EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); Q1: Quartil 1;									
Q3: Quartil 3; SAS: Safety-Analysis-Set; SD: Standardabweichung; VAS: Visuelle Analogskala;									
Fehlende Werte wurde nicht dargestellt.									

Der Wert auf der EQ-5D VAS lag im FAS (Phase 2) zum Screeningzeitpunkt im Mittel bei 66,1 (22,8) Punkten und änderte sich im Mittel vom Screeningzeitpunkt bis zu Tag 28, zu Monat 6, zu Monat 12 und zu Monat 24 um jeweils 5,2, 11,1, 16,6 und 36,7 Punkte. Damit lag der Wert auf der EQ-5D VAS im Mittel zu Tag 28 bei 73,3 Punkten, zu Monat 6 bei 79,3 Punkten, zu Monat 12 bei 83,1 Punkten und zu Monat 24 bei 96,7 Punkten. Eine Reduzierung um  $\geq 7$  Punkte im Vergleich zum Screeningzeitpunkt trat zu Tag 28 und zu Monat 6 bei 18% der Patienten auf, zu Monat 12 bei 10% und zu Monat 24 bei keinem Patienten. Eine Reduzierung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Screeningzeitpunkt lag zu Tag 28 bei 9% der Patienten vor, zu Monat 6 bei 9% und zu Monat 12 und zu Monat 24 bei keinem Patienten.

Der Wert auf der EQ-5D VAS lag im SAS (Phase 2) zum Screeningzeitpunkt im Mittel bei 67,4 (21,7) Punkten und änderte sich im Mittel vom Screeningzeitpunkt bis zu Tag 28, zu Monat 6, zu Monat 12 und zu Monat 24 um jeweils 5,2, 11,1, 16,6 und 36,7 Punkte. Damit lag der Wert auf der EQ-5D VAS im Mittel zu Tag 28 bei 73,3 Punkten, zu Monat 6 bei 79,3 Punkten, zu Monat 12 bei 83,1 Punkten und zu Monat 24 bei 96,7 Punkten. Eine Reduzierung um  $\geq 7$  Punkte im Vergleich zum Screeningzeitpunkt trat zu Tag 28 und zu Monate 6 bei 18% der Patienten auf, zu Monat 12 bei 10% und zu Monat 24 bei keinem Patienten. Eine Reduzierung um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Screeningzeitpunkt lag zu Tag 28 und zu Monat 6 bei 9% der Patienten vor, zu Monat 12 und zu Monat 24 bei keinem Patienten.

#### 4.3.2.3.3.8 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
ZUMA-3	<p>Die Analyse der UE basiert auf dem SAS. Dieses umfasst alle Patienten, die Brexu-Cel erhielten. In die Analyse basierend auf dem SAS gingen alle UE ein, die zu oder nach der Brexu-Cel-Infusion auftraten.</p> <p>Zusätzlich werden für die Gesamtraten der UE und für UE von speziellem Interesse Analysen basierend auf dem FAS bzw. basierend auf Patienten aus dem FAS, die keine Brexu-Cel-Infusion erhielten, dargestellt.</p> <p><b>Erhebung UE</b></p> <p>UE wurden anhand MedDRA Version 23.0 oder höher kodiert und nach SOC und PT kategorisiert. Die Einteilung in Schweregrade (Grad 1-5) erfolgte gemäß CTCAE Version 4.03.</p> <p>Ereignisse im Zusammenhang mit dem CRS werden als Syndrom mit Hilfe einer für CRS spezifischen Bewertungsskala klassifiziert [25]. Individuelle Symptome im Zusammenhang mit dem CRS werden auch in herkömmlicher Weise als UE berichtet und ihr Schweregrad nach NCI-CTCAE bestimmt.</p> <p>Die UEs werden von Studieneinschluss (d. h. ab der Leukapherese) bis 3 Monate nach der Infusion von Brexu-Cel erhoben. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach Behandlung mit Brexu-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische UEs berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Graft-versus-host Erkrankung, Autoimmunerkrankungen sowie neue/sekundäre</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Malignitäten. Für Patienten, welche in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Brexu-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für UE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur oder mit dem Beginn einer neuen Antikrebs-Therapie, je nachdem was früher eintritt.</p> <p>Zudem sollten alle während der Studie aufgetretenen Todesfälle berichtet werden.</p> <p><b>SUE</b></p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist ein UE, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich</li> <li>• lebensbedrohlich (setzt dem Patienten einem unmittelbaren Todesrisiko aus)</li> <li>• erfordert stationären Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts</li> <li>• resultiert in dauerhafter bzw. signifikanter Behinderung/Invalidität</li> <li>• angeborene Anomalie/Geburtsfehler</li> <li>• aus anderen medizinischen Gründen wichtiges schwerwiegendes Ereignis</li> </ul> <p>Der Prüfarzt sollte alle SUE berichten, die zwischen dem Screening und dem Zeitpunkt drei Monate nach der Infusion von Brexu-Cel oder dem Beginn einer gegebenenfalls anschließenden Antikrebstherapie auftraten, je nachdem was früher eintritt. Nach Monat 3 werden bis Monat 24 nach der Infusion von Brexu-Cel oder bis zur Krankheitsprogression, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt, nur spezifische SUE berichtet. Diese umfassen neurologische und hämatologische Ereignisse, Infektionen, Graft-versus-host Erkrankung, Autoimmunerkrankungen sowie neue/sekundäre Malignitäten. Für Patienten, die eine allo SZT erhielten werden nur SUE, die mit Brexu-Cel in Verbindung stehen, erhoben. Diese SUE werden vom Beginn der vorbereitenden Behandlung für die SZT, bis 24 Monate nach der Infusion mit Brexu-Cel oder bis zur Progression, je nachdem was zuerst eintritt, berichtet. Alle SUE, die als mit Brexu-Cel in Verbindung stehend betrachtet werden, sollten unabhängig vom Zeitpunkt ihres Auftretens berichtet werden. Für Patienten, die die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder die in die Studie eingeschlossen, aber nicht mit Brexu-Cel behandelt wurden, endet die Beobachtungsperiode für SUE 30 Tage nach der letzten studienspezifischen Prozedur (z.B. Screening, Leukapherese, Lymphodepletion) oder wenn eine neue Antikrebstherapie begonnen wird, je nachdem was zuerst eintritt.</p> <p>Folgende Ereignisse werden dargestellt:</p> <p><b>Jegliche UE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE</li> <li>• UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• SUE</li> </ul> <p>UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, können für das SAS nicht dargestellt werden, da diese aufgrund der einmaligen Infusion der Studienmedikation nicht auftreten können. Für eingeschlossene Patienten ohne Infusion wird die Rate der UE, die zur Nichtbehandlung führten, dargestellt.</p> <p><b>Häufige UE</b></p> <p>Häufige UE werden auf Basis der SOC und PT in Anhang 4-G1 dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten</li> <li>• UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und SUE bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten</li> <li>• UE, die zum Tod führten nach SOC und PT unabhängig von Ereignisraten</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p><b>UE von speziellem Interesse</b></p> <p>Folgende UE von speziellem Interesse wurden betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS</li> <li>• Neurologische Ereignisse</li> <li>• Zytopenien (Thrombozytopenie, Neutropenie, Anämie)</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Hypogammaglobulinämie</li> <li>• Immunogenität (Anti-Brexu-Cel Antikörper)</li> <li>• Tumorlyse-Syndrom</li> <li>• Graft-versus-host Erkrankung</li> <li>• Herzrhythmusstörungen</li> <li>• Herzinsuffizienz</li> </ul> <p>Es werden die häufigsten UE von speziellem Interesse nach SOC und PT dargestellt (≥5% der Patienten oder &gt;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>Die Analysen zum Cut-Off-Datum 09. September 2020 befinden sich im Anhang 4-G2, die Analysen zum Cut-Off-Datum 23 Juli 2021 werden im Folgenden dargestellt.</p>
SCHOLAR-3	Unerwünschte Ereignisse wurden in der SCHOLAR-3 nicht erhoben.
<p>CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NCI: National Cancer Institute; PT: Preferred Term; SAS: Safety-Analysis-Set; 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 pivotalen Studie ZUMA-3 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.*

**Gesamtraten unerwünschter Ereignisse**

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS)

UE Kategorie	Phase 1	Phase 2	Phase 1+2
	1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=23)		
UE aller Grade	23 (100)	55 (95)	78 (96)
Grade $\geq 3$	23 (100)	54 (93)	77 (95)
SUE	20 (87)	44 (76)	64 (79)

Datenschnitt: 23. Juli 2021  
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl der Patienten in der Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

Tabelle 4-78: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

UE Kategorie	Phase 1	Phase 2	Phase 1+2
	1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=20)		
UE aller Grade	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Grade $\geq 3$	20 (100)	41 (95)	61 (97)
SUE	18 (90)	31 (72)	49 (78)

Datenschnitt: 23. Juli 2021  
N: Anzahl der Patienten in der Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, eingeschlossene Patienten ohne Infusion)

UE Kategorie	Phase 1	Phase 2	Phase 1+2
	1x10 <sup>6</sup> Dosis (N=3)		
UE aller Grade	3 (100)	12 (80)	15 (83)
Grade $\geq 3$	3 (100)	11 (73)	14 (78)
SUE	2 (67)	10 (67)	12 (67)
Keine Behandlung aufgrund UE	2 (67)	7 (47)	9 (50)

Datenschnitt: 23. Juli 2021  
FAS: Full-Analysis-Set; N: Anzahl der Patienten in der Studie; UE: Unerwünschtes Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis;

UE traten bei den meisten Patienten im FAS in Phase 1+2 (N=81) (96%), bei allen Patienten im SAS (N=63) sowie bei den meisten eingeschlossenen Patienten ohne Infusion (N=18) (83%) auf.

UE von Grad  $\geq 3$  sowie SUE traten ebenfalls bei einem Großteil der Patienten im FAS (95% bzw. 79%) auf, ebenso wie im SAS (97% bzw. 78%) und bei den eingeschlossenen Patienten ohne Infusion (78% bzw. 67%) auf. Bei 50% der Patienten ohne Infusion war die Nichtbehandlung aufgrund von UE.



***Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse***

Tabelle 4-80: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, SAS)

	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Phase 1 + 2 (N = 63)
CRS jeglichen Grades	20 (100)	37 (86)	57 (90)
Grad ≥ 3	6 (30)	10 (23)	16 (25)
Schwerwiegende CRS <sup>a</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurologische Ereignisse jeglichen Grades <sup>b</sup>	18 (90)	25 (58)	43 (68)
Grad ≥ 3	9 (45)	9 (21)	18 (29)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse <sup>b</sup>	12 (60)	9 (21)	21 (33)
CRS oder neurologische Ereignisse <sup>b</sup> jeglichen Grades	20 (100)	38 (88)	58 (92)
Grad ≥ 3	13 (65)	17 (40)	30 (48)
Schwerwiegende CRS oder neurologische Ereignisse <sup>a,b</sup>	12 (60)	9 (21)	21 (33)
Neurologische Ereignisse jeglichen Grades nach SOC <sup>c</sup>	20 (100)	36 (84)	56 (89)
Grad ≥ 3	10 (50)	10 (23)	20 (32)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse nach SOC <sup>c</sup>	14 (70)	9 (21)	23 (37)
Thrombozytopenie jeglichen Grades	10 (50)	19 (44)	29 (46)
Grad ≥ 3	9 (45)	17 (40)	26 (41)
Schwerwiegende Thrombozytopenie	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Neutropenie jeglichen Grades	16 (80)	19 (44)	35 (56)
Grad ≥ 3	16 (80)	19 (44)	35 (56)
Schwerwiegende Neutropenie	0 (0)	3 (7)	3 (5)
Anämie jeglichen Grades	13 (65)	22 (51)	35 (56)
Grad ≥ 3	11 (55)	21 (49)	32 (51)
Schwerwiegende Anämie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen jeglichen Grades	10 (50)	15 (35)	25 (40)
Grad ≥ 3	8 (40)	9 (21)	17 (27)
Schwerwiegende Infektionen	8 (40)	9 (21)	17 (27)
COVID-19 assoziierte virale Infektion jeglichen Grades	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht-COVID-19 assoziierte virale Infektion jeglichen Grades	2 (10)	2 (5)	4 (6)
Grad ≥ 3	0 (0)	2 (5)	2 (3)

	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Phase 1 + 2 (N = 63)
Schwerwiegende nicht-COVID-19 assoziierte virale Infektion	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Hypogammaglobulinämie jeglichen Grades	2 (10)	4 (9)	6 (10)
Grad $\geq 3$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerwiegende Hypogammaglobulinämie	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Tumorlyse-Syndrom jeglichen Grades	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad $\geq 3$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerwiegendes Tumorlyse-Syndrom	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Graft-versus-host Erkrankung jeglichen Grades	2 (10)	2 (5)	4 (6)
Grad $\geq 3$	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Schwerwiegende Graft-versus-host Erkrankung	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Immunogenität	1 (5)	0 (0)	1 (2)
Herzrhythmusstörung jeglichen Grades	15 (75)	24 (56)	39 (62)
Grad $\geq 3$	1 (5)	3 (7)	4 (6)
Schwerwiegende Herzrhythmusstörung	4 (20)	3 (7)	7 (11)
Herzinsuffizienz jeglichen Grades	2 (10)	3 (7)	5 (8)
Grad $\geq 3$	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Schwerwiegende Herzinsuffizienz	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
a: Im Rahmen der Erfassung von UE (adverse events) konnten Prüfarzte für die einzelnen UE, aus denen sich das UESI CRS zusammensetzt (z.B. Fieber), angeben ob es sich um ein schwerwiegendes Ereignis handelt, jedoch nicht für das Syndrom (CRS) an sich. Daher wird in dieser Tabelle für schwerwiegende CRS-Ereignisse die Anzahl 0 angegeben. Eine Einstufung des UESI CRS als schwerwiegend konnte lediglich im Rahmen der Erfassung von UE, die auf das Arzneimittel zurückzuführen sind (adverse drug reactions), erfolgen, welche hier jedoch nicht dargestellt sind. Bei der Betrachtung der adverse drug reactions gelten alle CRS-Ereignisse von Grad $\geq 3$ als schwerwiegend.			
b: Neurologische Ereignisse werden basierend auf einer modifizierten Version der Kriterien von Topp et al. 2015 identifiziert.			
c: Neurologische Ereignisse werden basierend auf der MedDRA SOC psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems identifiziert. Hierbei werden die folgenden zwei High-Level Group Terms ausgeschlossen: Schlafkrankungen und -störungen, Schlafstörungen (inklusive Subtypen). Außerdem werden die folgenden sieben PT hinzugefügt: Tinnitus, Papillenödem, Doppelt sehen, Sehen verschwommen, Parästhesie oral, Gangstörung und Nervenverletzung.			
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SAS: Safety-Analysis-Set; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse			

Tabelle 4-81: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ZUMA-3, FAS, eingeschlossene Patienten ohne Infusion)

	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Phase 1 + 2 (N = 18)
CRS jeglichen Grades	1 (33)	0 (0)	1 (6)
Grad ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerwiegende CRS <sup>a</sup>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neurologische Ereignisse jeglichen Grades <sup>b</sup>	1 (33)	5 (33)	6 (33)
Grad ≥ 3	(0)	1 (7)	1 (6)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse <sup>b</sup>	0 (0)	3 (20)	3 (17)
CRS oder neurologische Ereignisse <sup>b</sup> jeglichen Grades	2 (67)	5 (33)	7 (39)
Grad ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Schwerwiegende CRS oder neurologische Ereignisse <sup>a,b</sup>	0 (0)	3 (20)	3 (17)
Neurologische Ereignisse jeglichen Grades nach SOC <sup>c</sup>	2 (67)	6 (40)	8 (44)
Grad ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse nach SOC <sup>c</sup>	0 (0)	3 (20)	3 (17)
Thrombozytopenie jeglichen Grades	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Grad ≥ 3	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Schwerwiegende Thrombozytopenie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neutropenie jeglichen Grades	3 (100)	5 (33)	8 (44)
Grad ≥ 3	3 (100)	5 (33)	8 (44)
Schwerwiegende Neutropenie	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Anämie jeglichen Grades	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Grad ≥ 3	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Schwerwiegende Anämie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen jeglichen Grades	2 (67)	7 (47)	9 (50)
Grad ≥ 3	1 (33)	6 (40)	7 (39)
Schwerwiegende Infektionen	1 (33)	5 (33)	6 (33)
COVID-19 assoziierte virale Infektion jeglichen Grades	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nicht-COVID-19 assoziierte virale Infektion jeglichen Grades	1 (33)	0 (0)	1 (6)
Grad ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)

	Phase 1 1x10 <sup>6</sup> Dosis (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Phase 1 + 2 (N = 18)
Schwerwiegende nicht-COVID-19 assoziierte virale Infektion	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinämie jeglichen Grades	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad $\geq 3$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerwiegende Hypogammaglobulinämie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tumorlyse-Syndrom jeglichen Grades	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Grad $\geq 3$	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Schwerwiegendes Tumorlyse-Syndrom	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Graft-versus-host Erkrankung jeglichen Grades	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad $\geq 3$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerwiegende Graft-versus-host Erkrankung	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immunogenität	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzrhythmusstörung jeglichen Grades	1 (33)	4 (27)	5 (28)
Grad $\geq 3$	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Schwerwiegende Herzrhythmusstörung	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Herzinsuffizienz jeglichen Grades	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grad $\geq 3$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Schwerwiegende Herzinsuffizienz	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
a: Im Rahmen der Erfassung von UE (adverse events) konnten Prüfarzte für die einzelnen UE, aus denen sich das UESI CRS zusammensetzt (z.B. Fieber), angeben ob es sich um ein schwerwiegendes Ereignis handelt, jedoch nicht für das Syndrom (CRS) an sich. Daher wird in dieser Tabelle für schwerwiegende CRS-Ereignisse die Anzahl 0 angegeben. Eine Einstufung des UESI CRS als schwerwiegend konnte lediglich im Rahmen der Erfassung von UE, die auf das Arzneimittel zurückzuführen sind (adverse drug reactions), erfolgen, welche hier jedoch nicht dargestellt sind. Bei der Betrachtung der adverse drug reactions gelten alle CRS-Ereignisse von Grad $\geq 3$ als schwerwiegend.			
b: Neurologische Ereignisse werden basierend auf einer modifizierten Version der Kriterien von Topp et al. 2015 identifiziert.			
c: Neurologische Ereignisse werden basierend auf der MedDRA SOC psychiatrische Erkrankungen und Erkrankungen des Nervensystems identifiziert. Hierbei werden die folgenden zwei High-Level Group Terms ausgeschlossen: Schlafkrankungen und -störungen, Schlafstörungen (inklusive Subtypen). Außerdem werden die folgenden sieben PT hinzugefügt: Tinnitus, Papillenödem, Doppelt sehen, Sehen verschwommen, Parästhesie oral, Gangstörung und Nervenverletzung.			
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); FAS: Full-Analysis-Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class) ; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; UESI: Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse			

Beim Großteil der Patienten im SAS in Phase 1+2 (N=63) traten CRS auf (90%). Diese waren zu 25% von Grad  $\geq 3$ . Schwerwiegende CRS wurden im Rahmen der Erfassung von UE, die auf das Arzneimittel zurückzuführen sind (adverse drug reactions), erhoben. In diesem Zusammenhang galten alle CRS-Ereignisse von Grad  $\geq 3$  als schwerwiegend. Neurologische Ereignisse traten bei 68% der Patienten im SAS auf. Diese waren zu 29% von Grad  $\geq 3$ . Bei 21 der 63 Patienten im SAS (33,3%) traten neurologische Ereignisse in Form von SUE auf. Wie aus der Tabelle zur Zeit bis zum Auftreten und Dauer von CRS und neurologischen Ereignissen im Anhang 4-G1 hervorgeht, traten diese UE zwischen einem und 16 Tagen nach der Infusion von Brexu-Cel auf (medianer Zeitpunkt des Auftretens nach 5 Tagen) und waren größtenteils reversibel.

UE von speziellem Interesse, die ebenfalls häufig bei Patienten im SAS auftraten waren Thrombozytopenien (46%), Neutropenien (56%), Anämien (56%), Infektionen (40%) sowie Herzrhythmusstörungen (62%). Diese traten seltener in den Kategorien der UE von Grad  $\geq 3$  (41%, 56%, 51%, 27% bzw. 6%) und SUE (2%, 5%, 0%, 27% bzw. 11%) auf.

Bei 39% der eingeschlossenen Patienten ohne Infusion in Phase 1+2 (N=18) traten CRS oder neurologische Ereignisse auf, welche nur bei einem kleineren Teil von Grad  $\geq 3$  (6%) oder schwerwiegend (17%) waren. UE von speziellem Interesse, die ebenfalls häufig bei eingeschlossenen Patienten ohne Infusion auftraten waren Thrombozytopenien (22%), Neutropenien (44%), Anämien (11%), Infektionen (50%) sowie Herzrhythmusstörungen (28%). Diese traten in den Kategorien der UE von Grad  $\geq 3$  bei 22%, 44%, 11%, 39% bzw. 6% der Patienten und SUE bei 0%, 22%, 0%, 33% bzw. 6% der Patienten auf.

### ***Häufige UE***

Die UE, die zum Tod führten und die Ergebnisse häufiger UE finden sich getrennt nach den Schweregraden jeglicher Grad, schwerwiegend sowie Grad  $\geq 3$  und getrennt nach den Phasen 1 und 2 sowie für beide Phasen kombiniert (Phase 1 + 2) in Anhang 4-G1.

Sechs der 63 Patienten im SAS (10%) verstarben in Folge eines UE. Darüber hinaus verstarben fünf Patienten aufgrund eines ALL-Ereignisses von Grad 5, diese wurden jedoch bezüglich ihrer Todesursache der Kategorie progressive Erkrankung und nicht der Kategorie unerwünschtes Ereignis zugeordnet.

#### 4.3.2.3.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

#### ZUMA-3

Im Fall der Zulassungsstudie ZUMA-3 erlaubt das Fehlen einer Kontrollgruppe keine Identifikation von möglichen Effektmodifikatoren. Die im Dossier dargestellten Subgruppenanalysen haben daher lediglich informativen Charakter und zeigen über alle Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

#### Gesamtüberleben

Die Überlebensrate (Kaplan-Meier [KM]-Schätzer) und die 95%-KI für die Analysen des FAS und des SAS (jeweils Phase 1+2) wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots zu Monat 24 dargestellt. Die Konfidenzintervallunter- bzw. obere Grenze (Lower Confidence Interval, LCI bzw. Upper Confidence Interval, UCI) stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls dar.

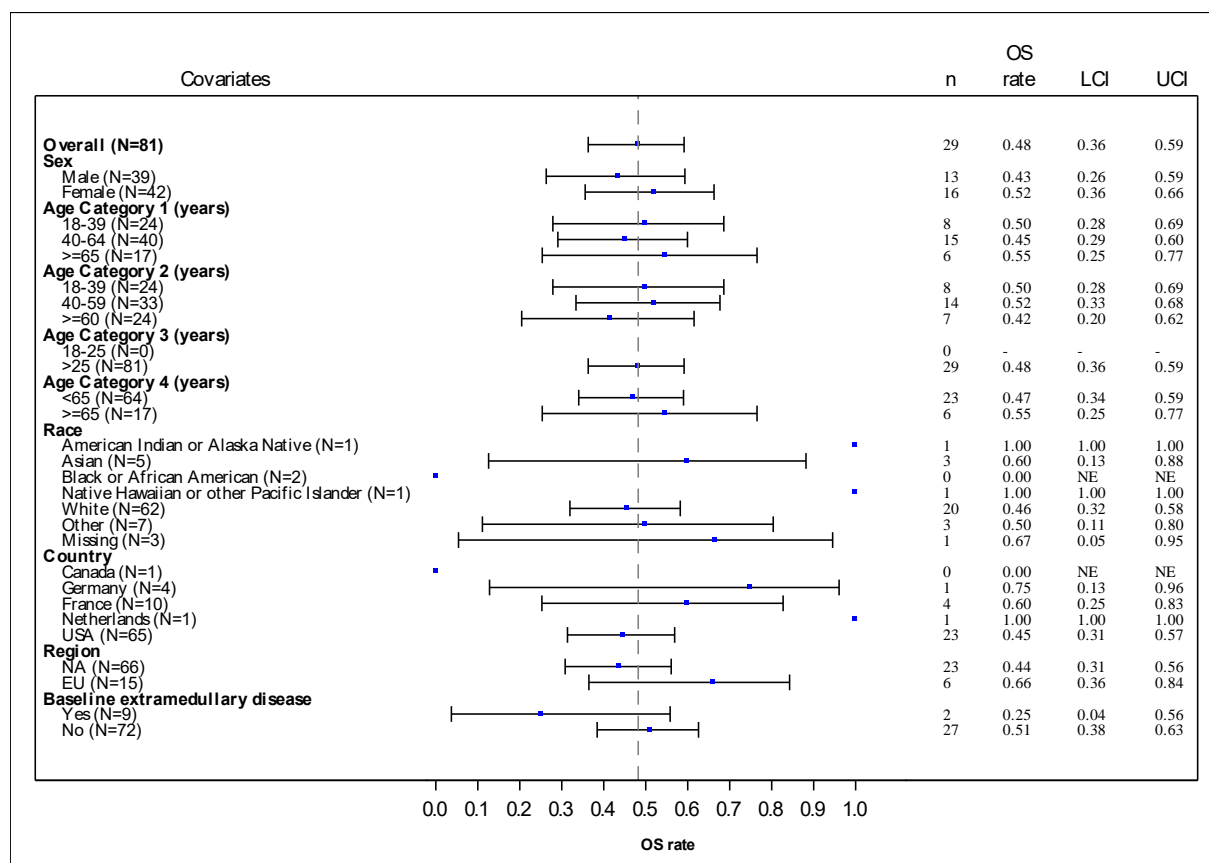


Abbildung 22: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 1/3)

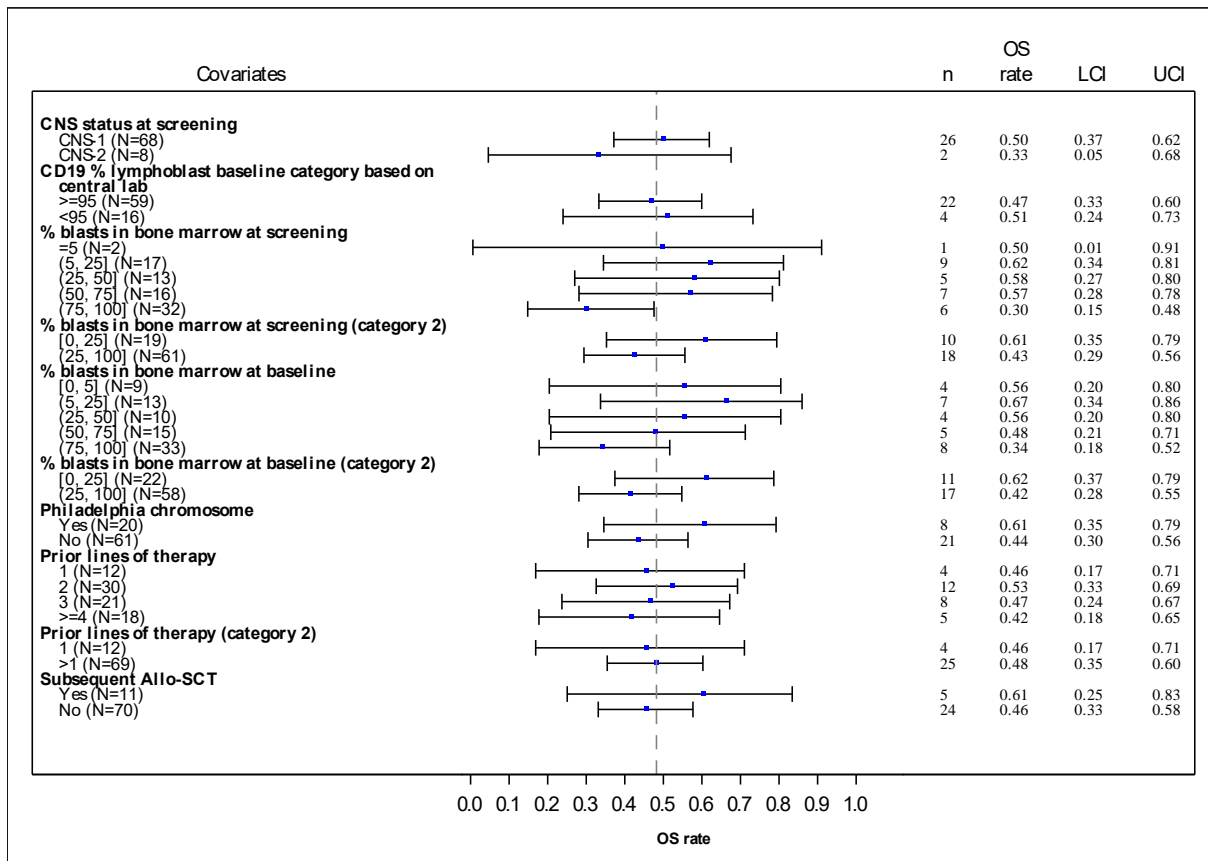


Abbildung 23: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 2/3)

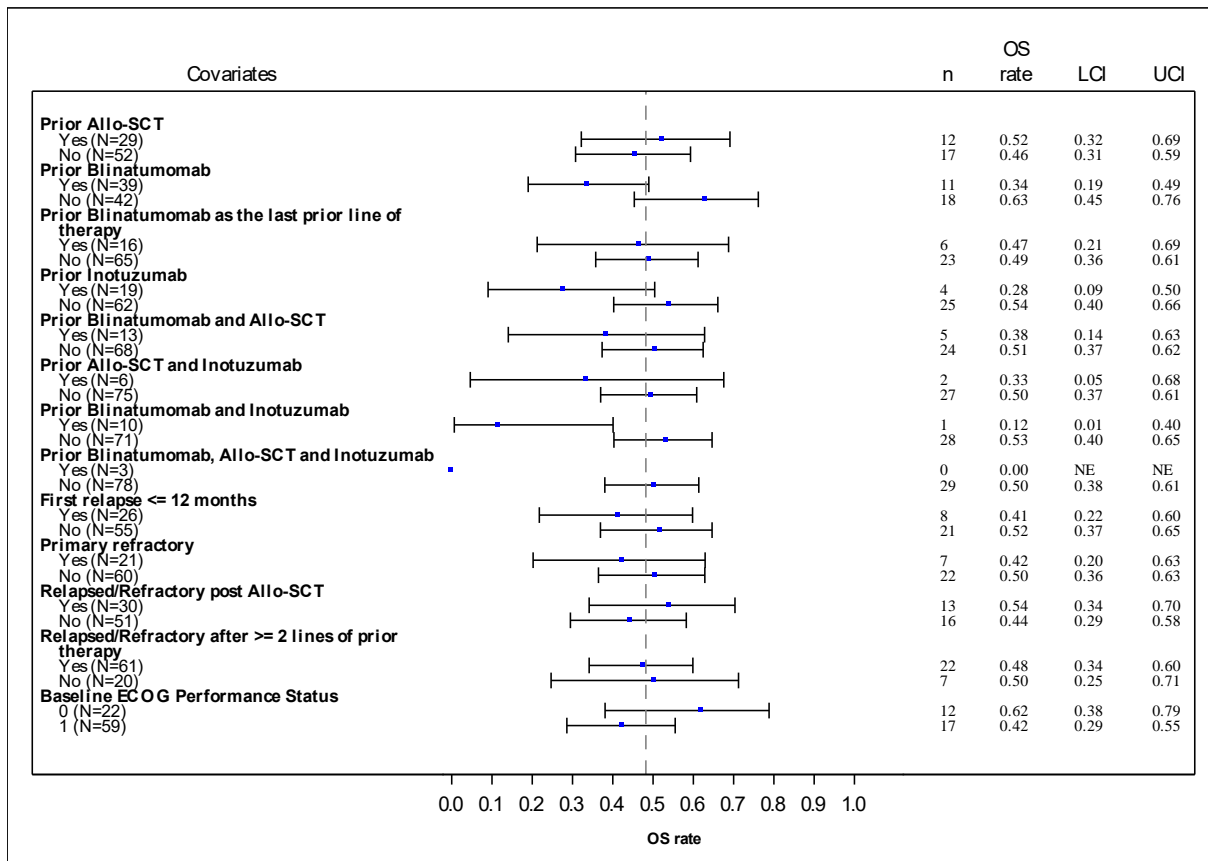


Abbildung 24: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 3/3)



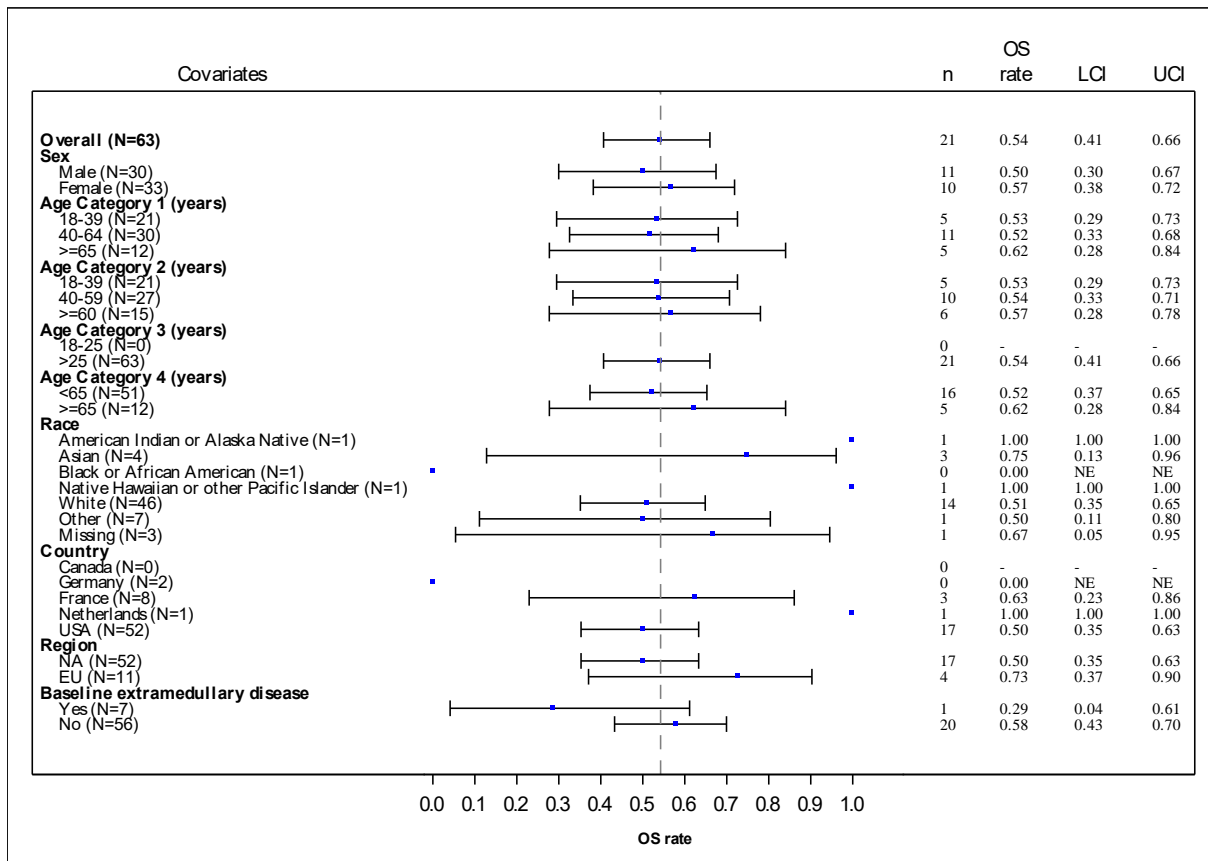


Abbildung 25: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3)

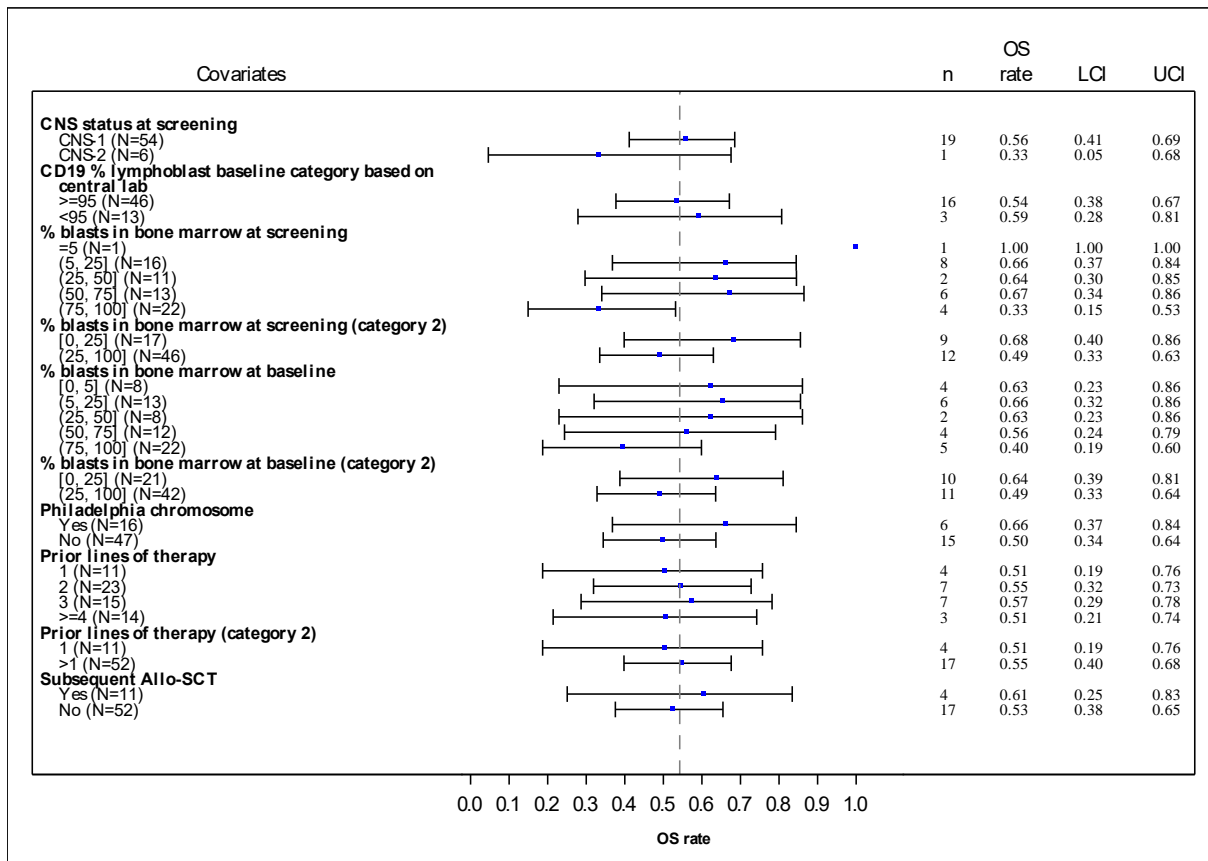


Abbildung 26: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3)

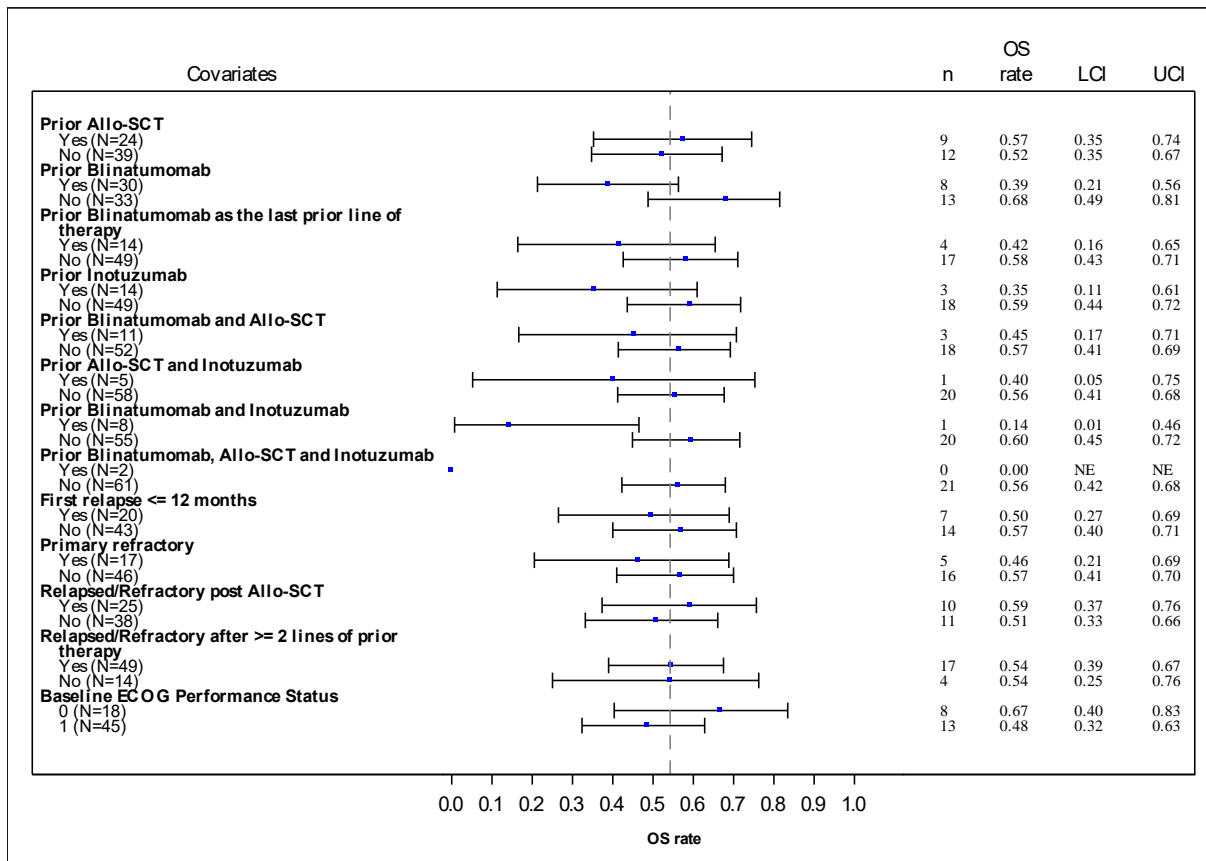


Abbildung 27: Subgruppenanalyse zu OS – 24 Monate (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3)

Die Subgruppenanalyse zu OS zeigt keine größeren Abweichungen zu den Analysen der Gesamtpopulation.

### ***Vollständige Gesamtremission und komplette Remission***

Das OCR und das CR (jeweils zentrale Beurteilung) und die jeweiligen 95%-KI für die Analysen des SAS (Phase 1+2) wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots zu OCR und CR dargestellt. Analoge Forest Plots zu CRi finden sich in Anhang 4-G1. Die LCI bzw. UCI stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls für die jeweiligen Raten (nach zentraler Beurteilung) unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

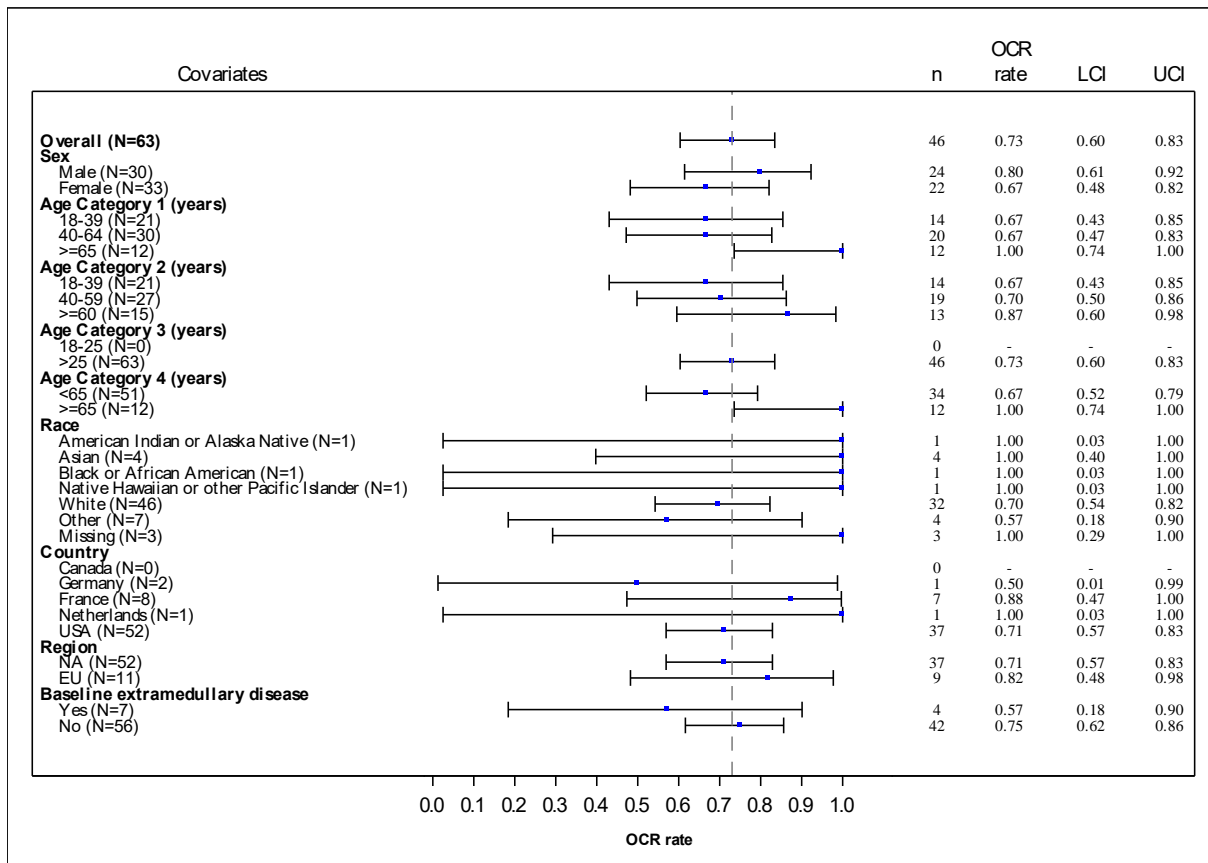


Abbildung 28: Subgruppenanalyse zu OCR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3)

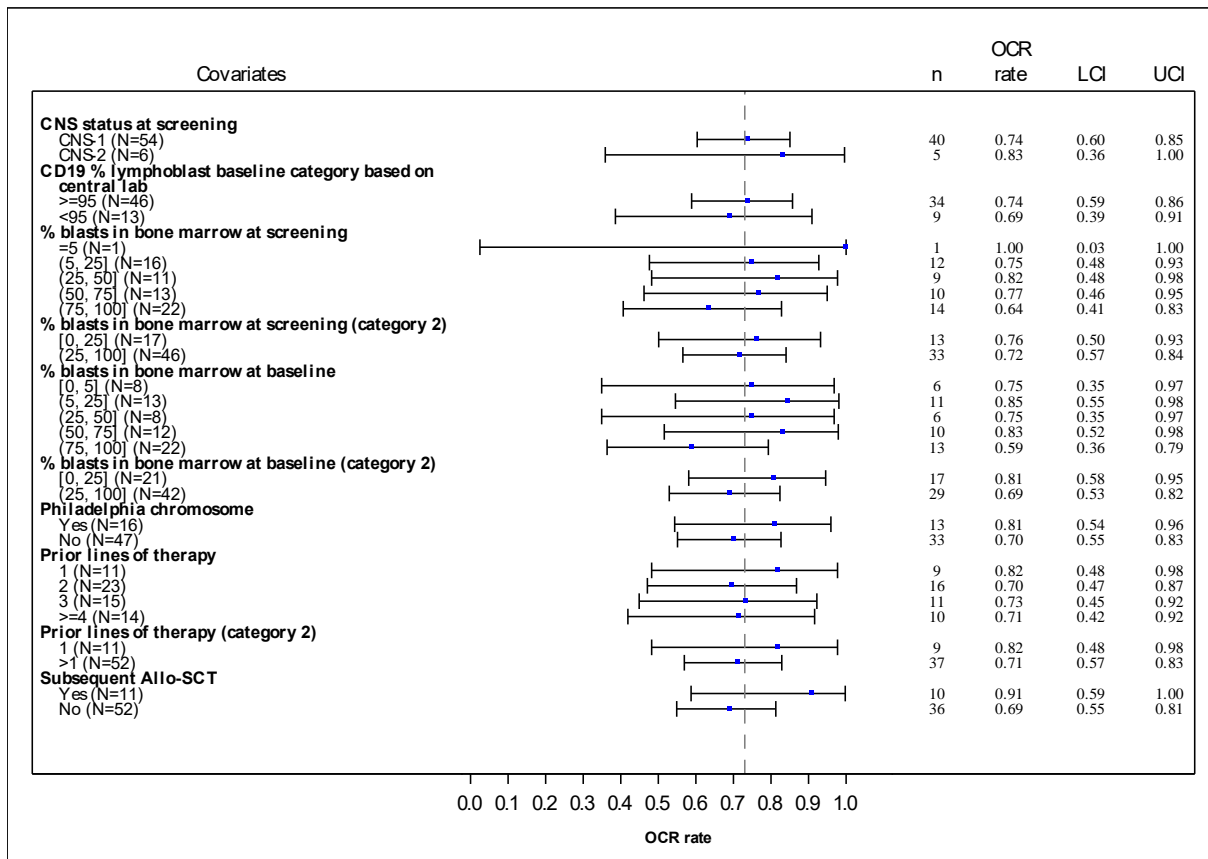


Abbildung 29: Subgruppenanalyse zu OCR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3)

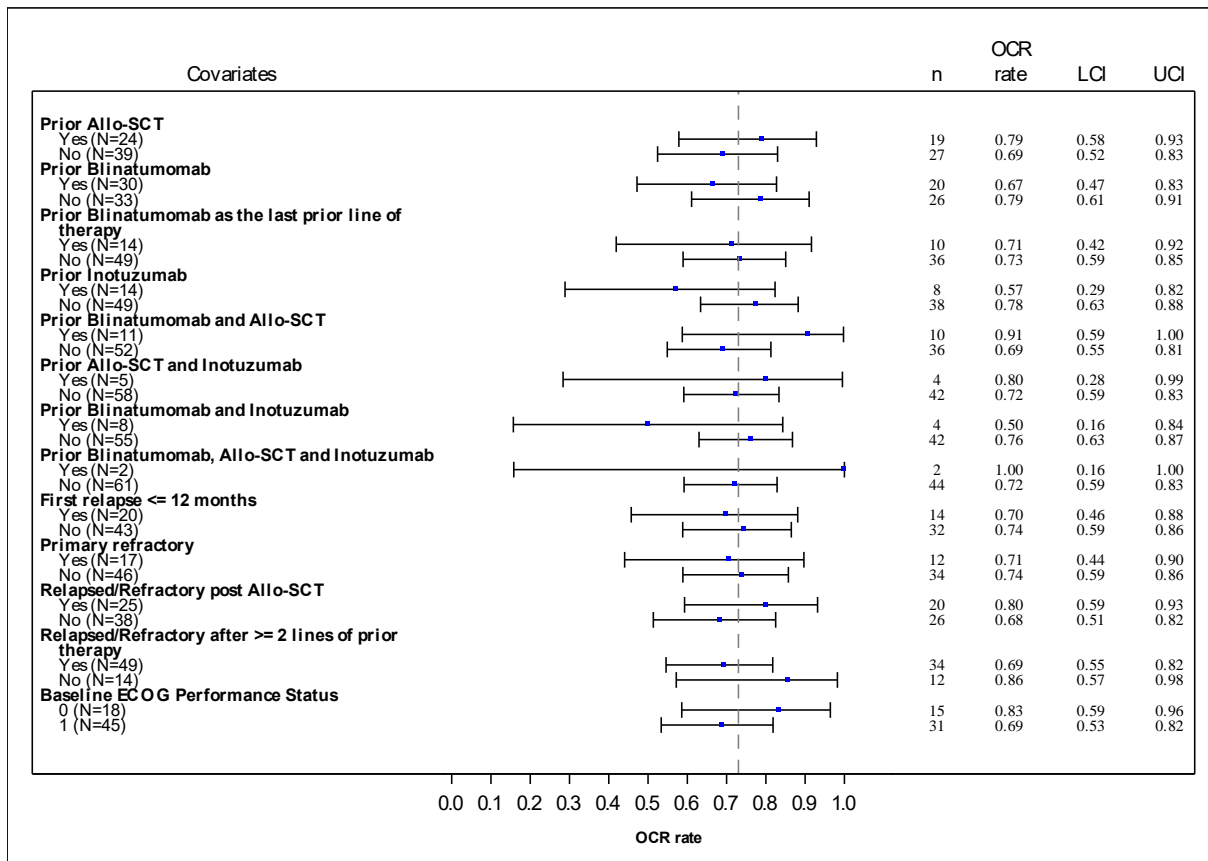


Abbildung 30: Subgruppenanalyse zu OCR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3)

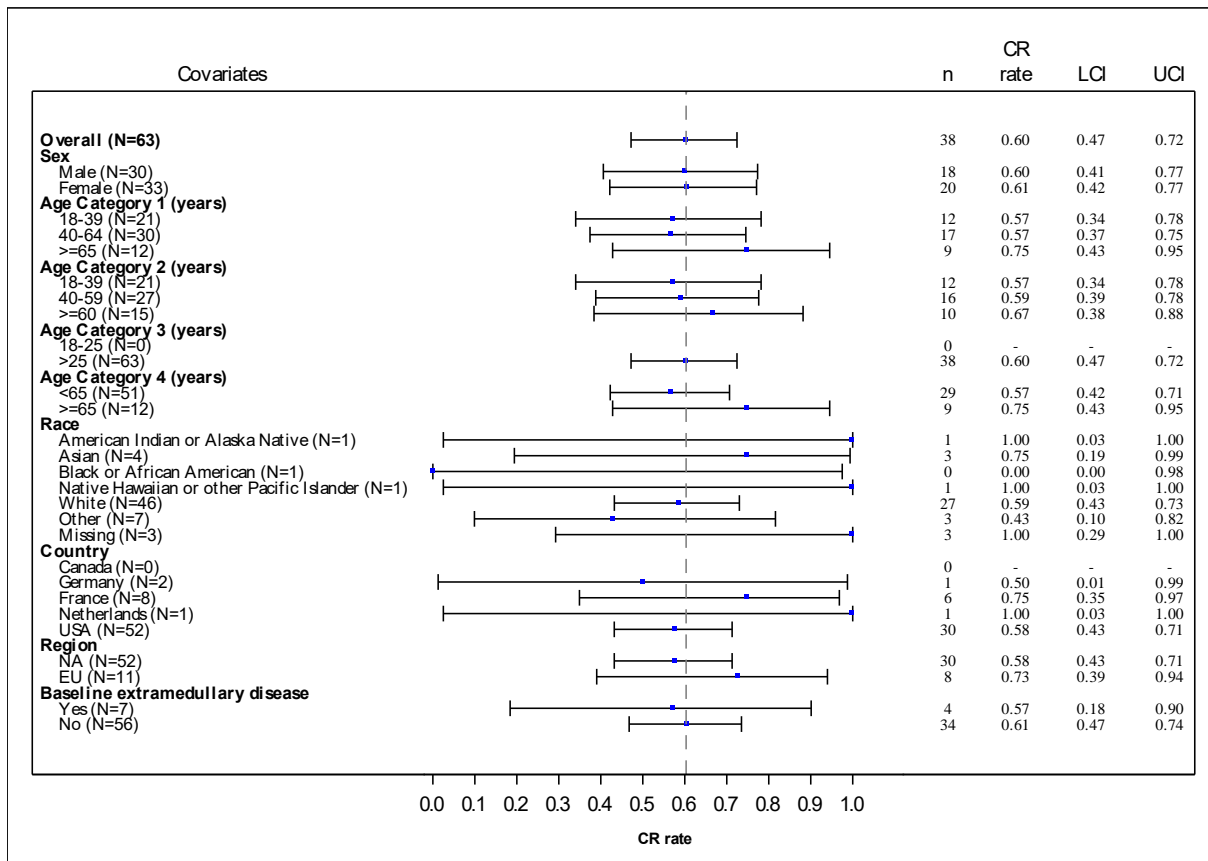


Abbildung 31: Subgruppenanalyse zu CR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3)

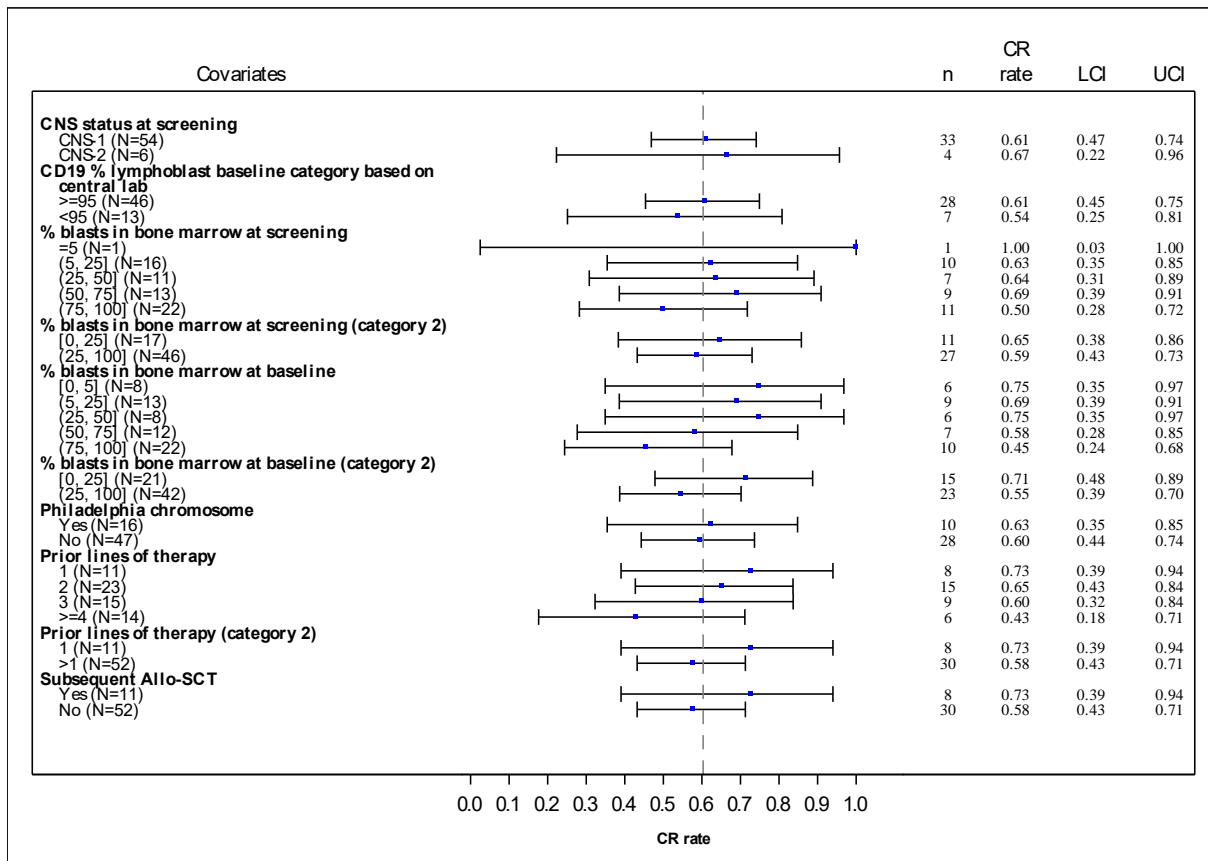


Abbildung 32: Subgruppenanalyse zu CR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3)



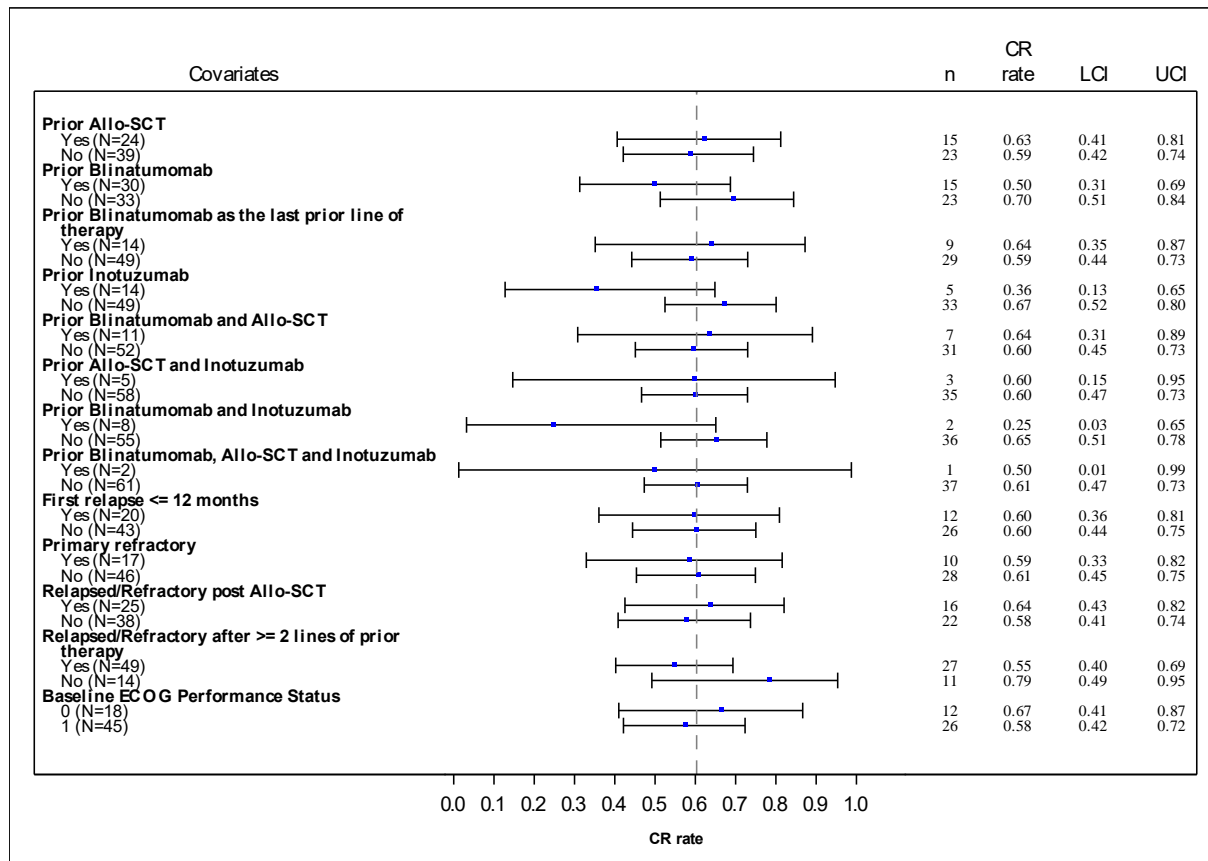


Abbildung 33: Subgruppenanalyse zu CR – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3)

Die Subgruppenanalysen für OCR sowie CR zeigen über die Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

### Rezidivfreies Überleben

Die Rate rezidivfreier Patienten (KM-Schätzer) und die 95%-KI für die Analysen des SAs (Phase 1+2) wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots zu Monat 18 dargestellt. Die LCI bzw. UCI stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls für das RFS (nach zentraler Beurteilung unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar).

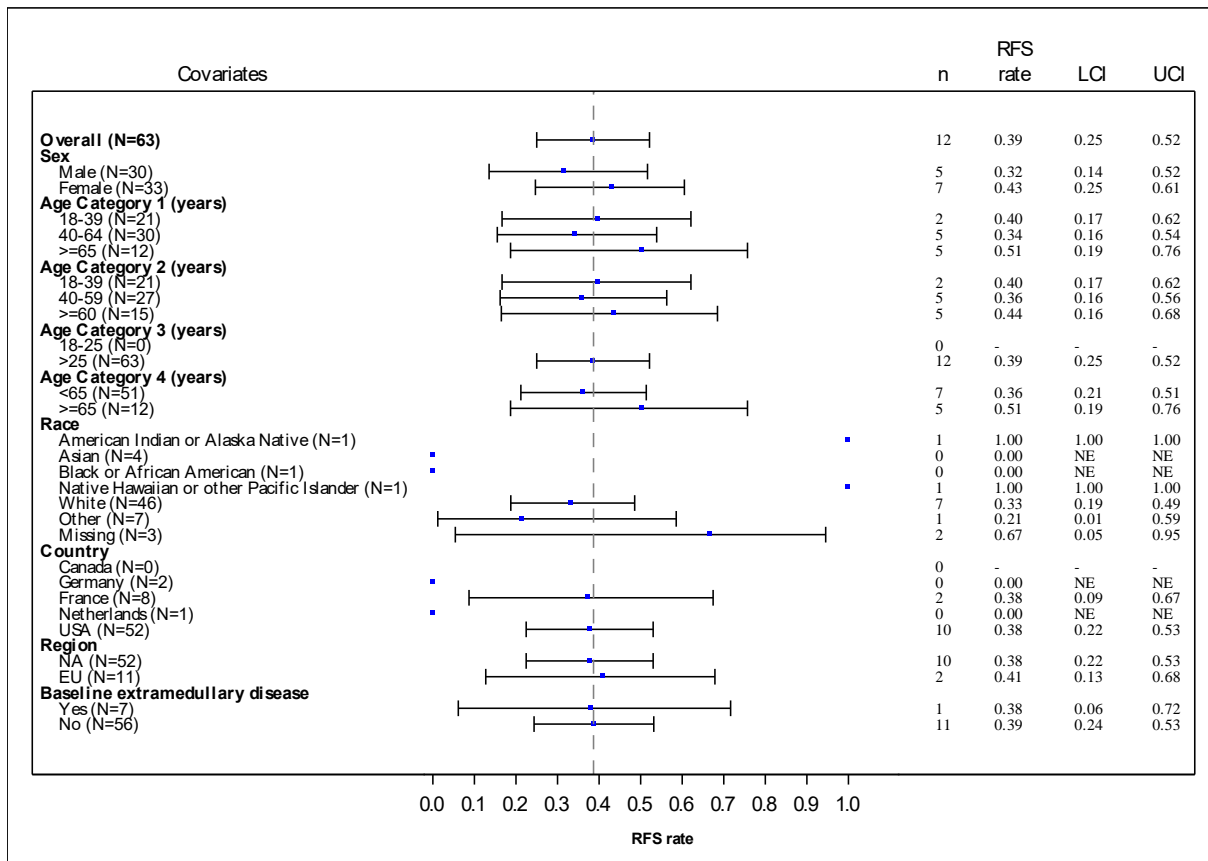


Abbildung 34: Subgruppenanalyse zu RFS – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3)

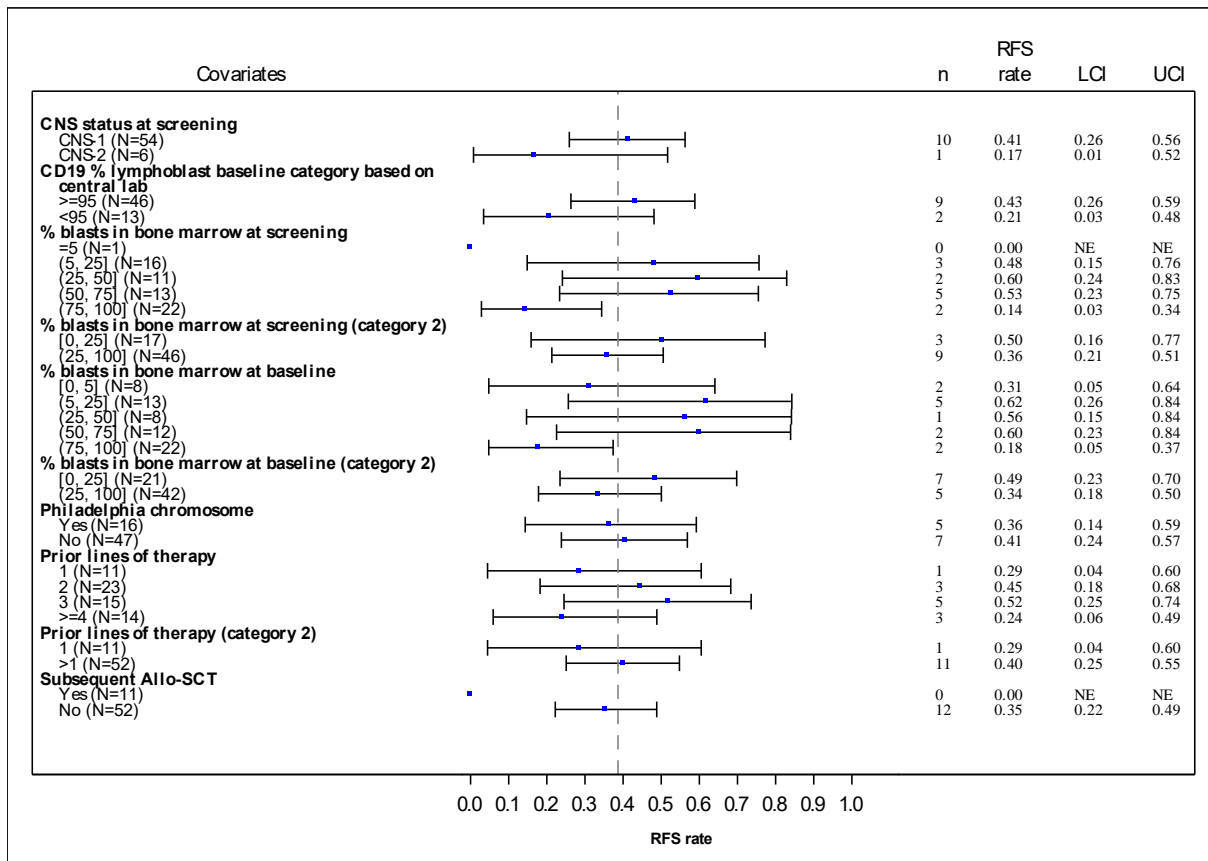


Abbildung 35: Subgruppenanalyse zu RFS – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3)

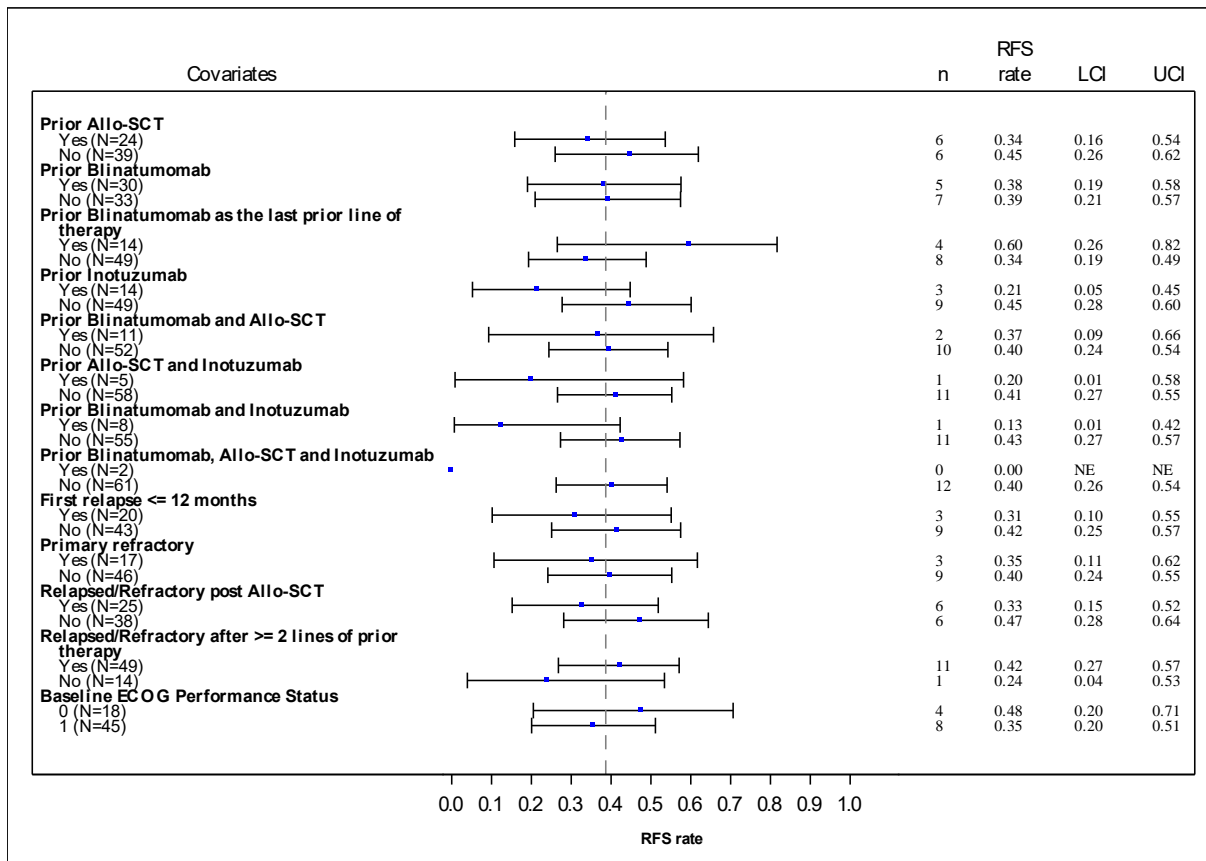


Abbildung 36: Subgruppenanalyse zu RFS – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3)

Die Subgruppenanalyse für RFS zeigt über die Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

### ***Dauer des Ansprechens***

Die Rate der Patienten mit andauerndem Ansprechen (KM-Schätzer) und die 95%-KI für die Analysen des SAS (Phase 1 + 2) wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots zu Monat 18 dargestellt. Die LCI bzw. UCI stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls für der Rate der Ansprecher (nach zentraler Beurteilung) unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

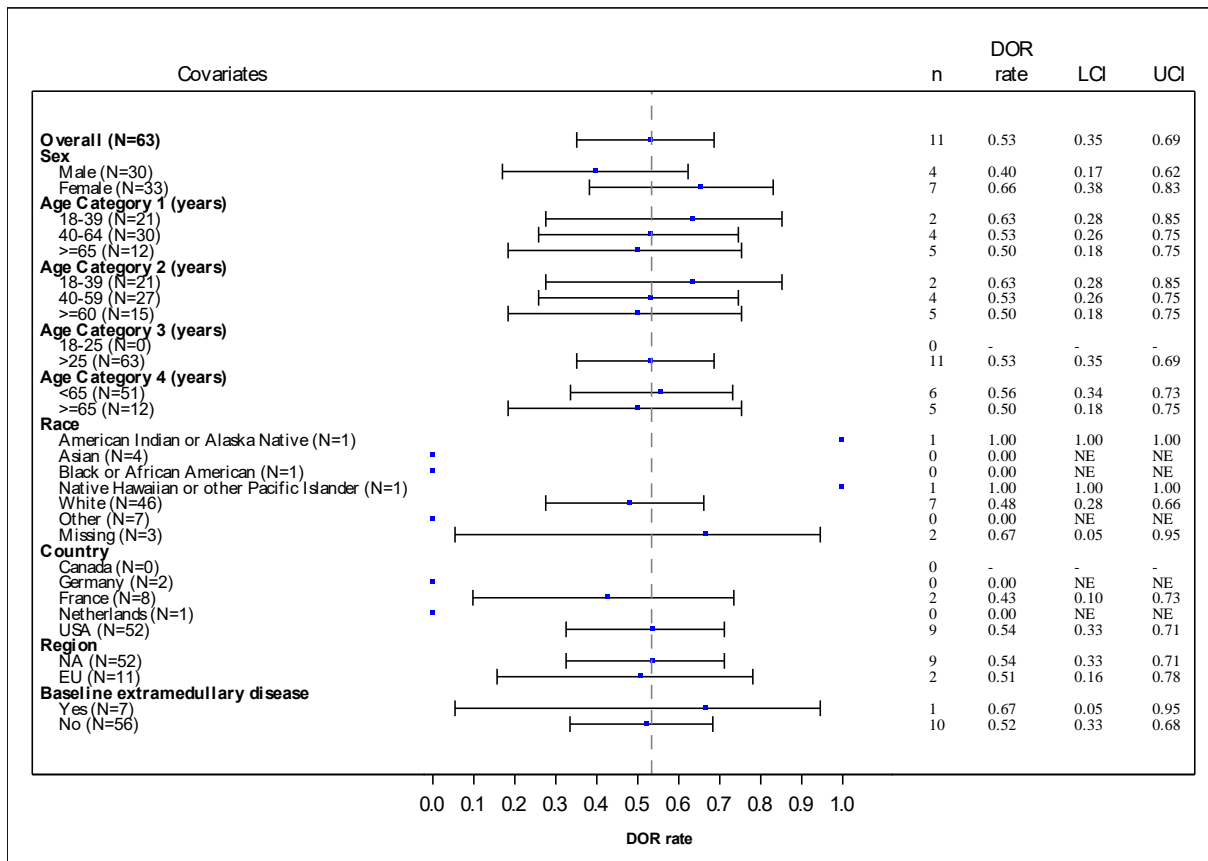


Abbildung 37: Subgruppenanalyse zu DOR – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3)

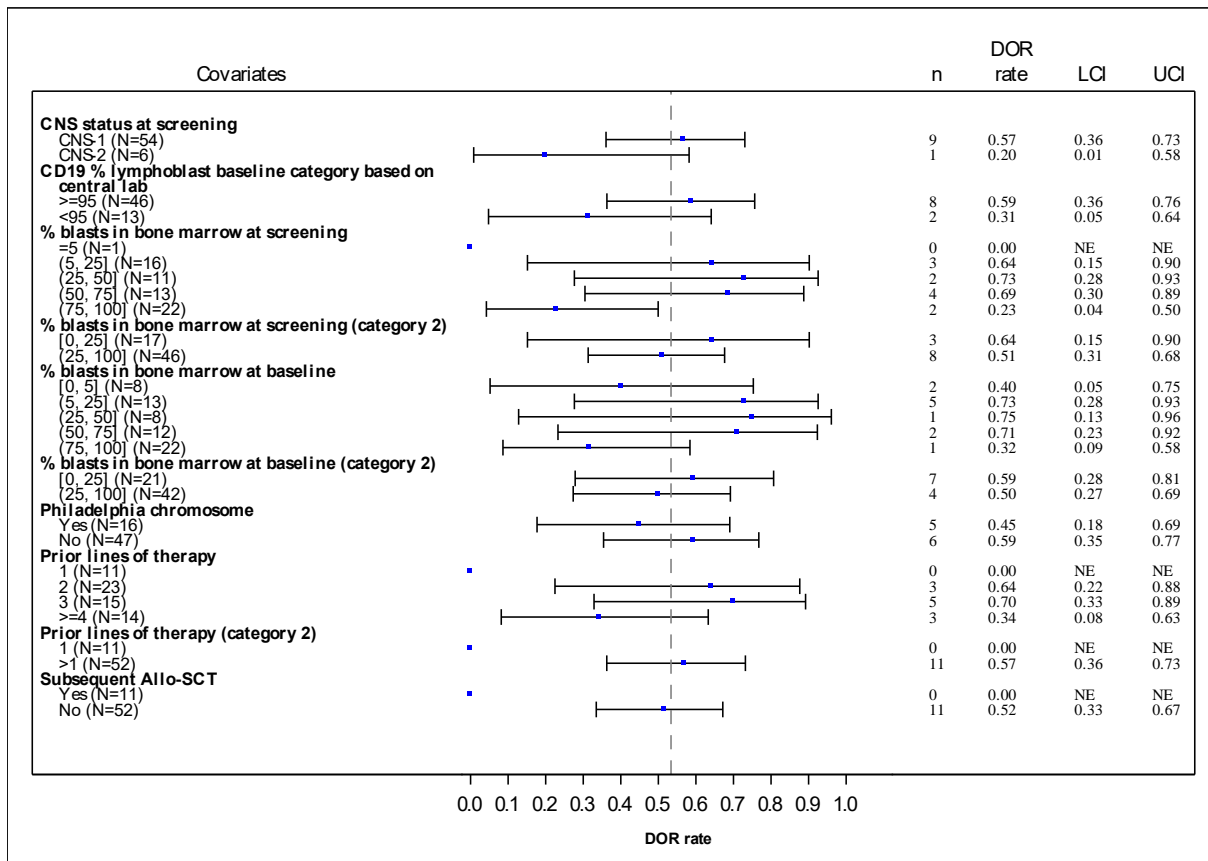


Abbildung 38: Subgruppenanalyse zu DOR – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3)

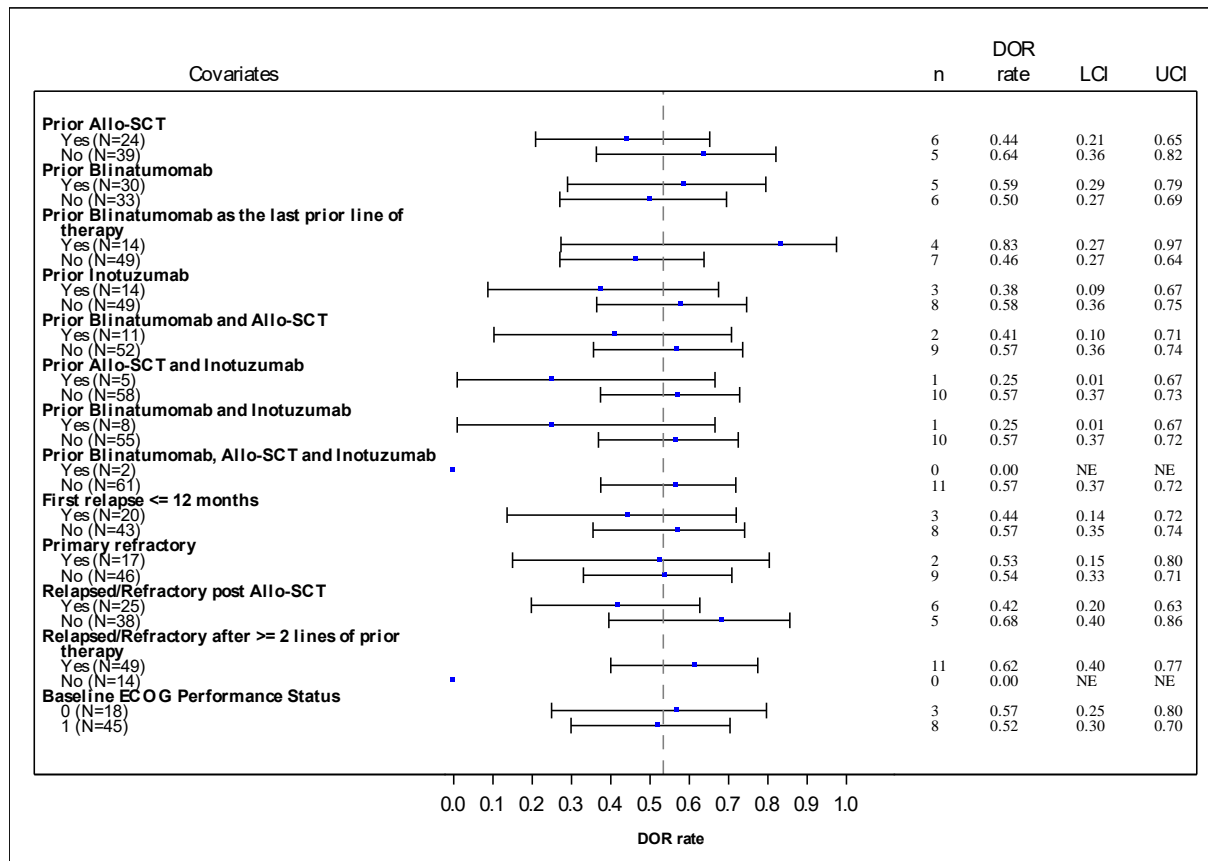


Abbildung 39: Subgruppenanalyse zu DOR – 18 Monate; nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3)

Die Subgruppenanalyse für DOR zeigt über die Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

### MRD-Negativität

Die MRD-Negativität und das jeweilige 95%-KI für die Analysen des FAS und des SAS (jeweils Phase 1+2) wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die LCI bzw. UCI stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls für die jeweiligen Raten (nach zentraler Beurteilung) unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

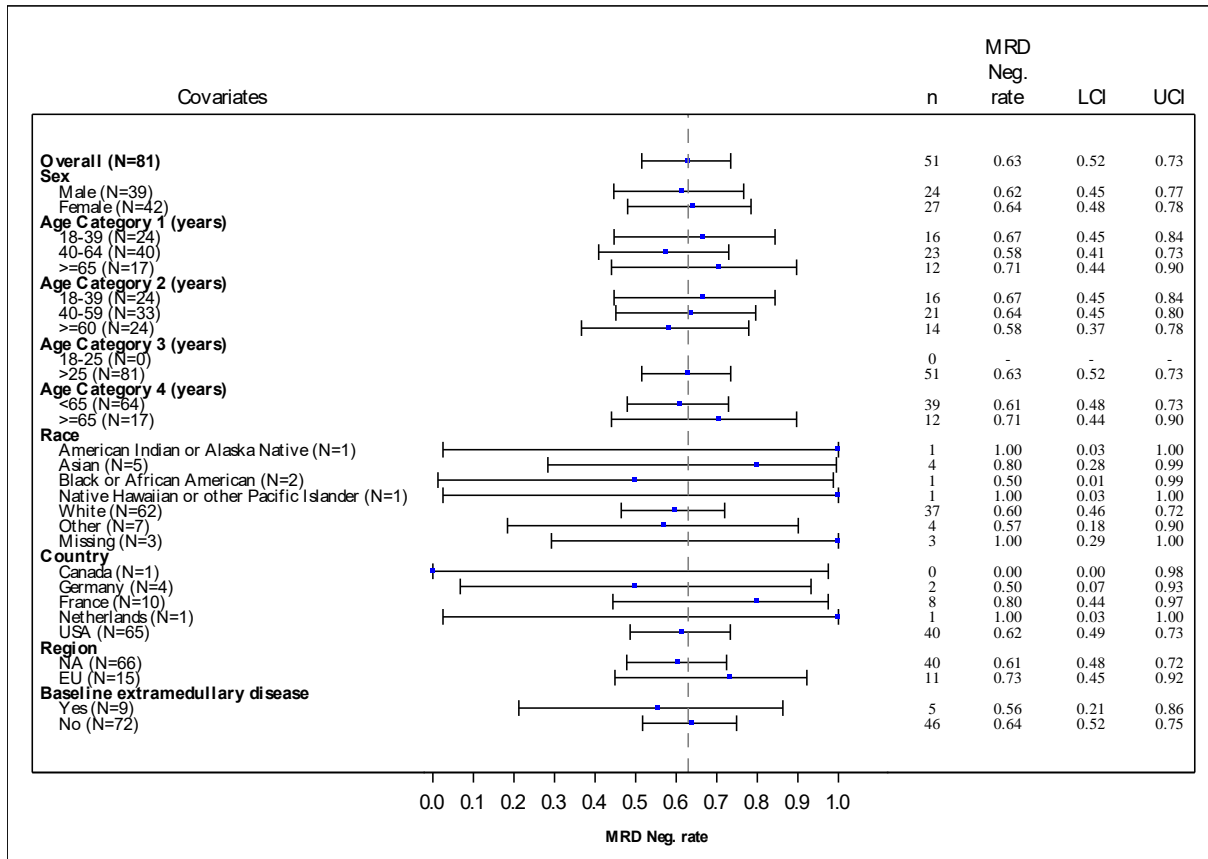


Abbildung 40: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 1/3)



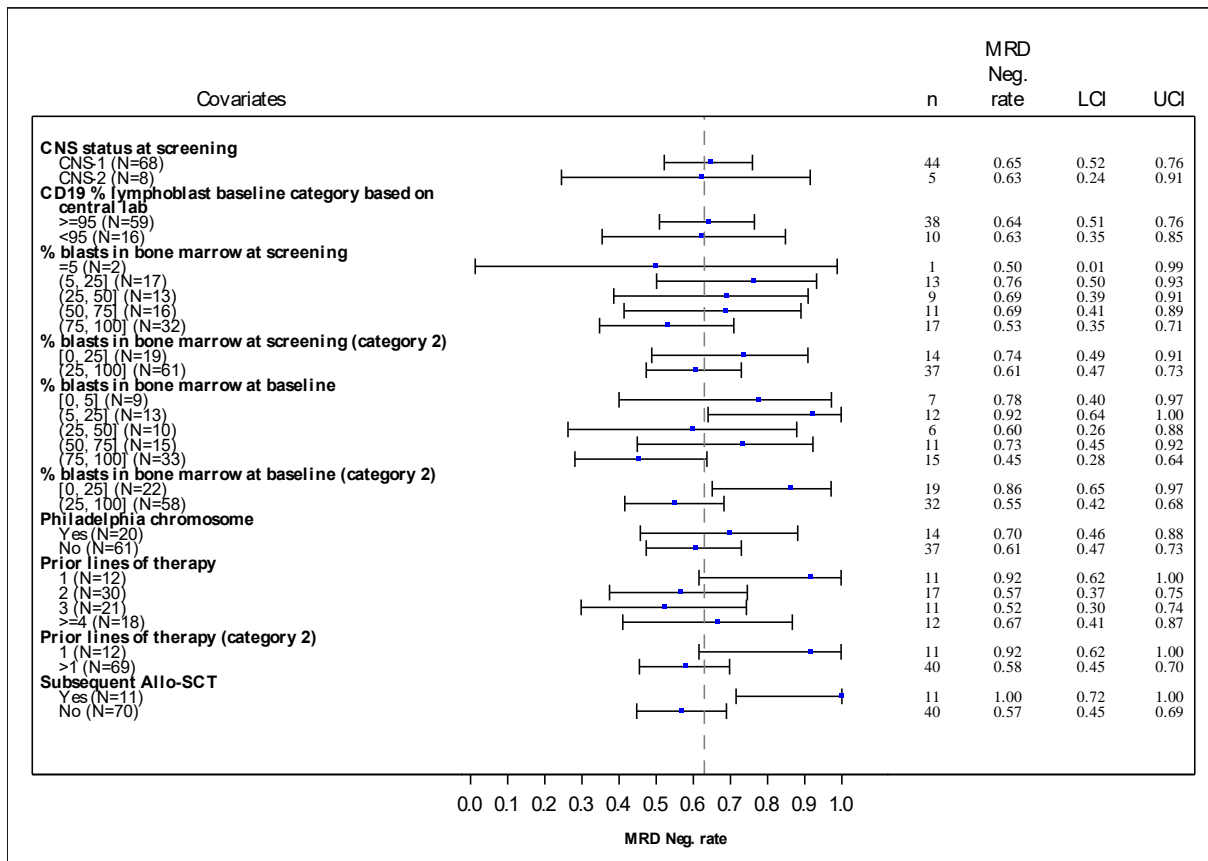


Abbildung 41: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 2/3)

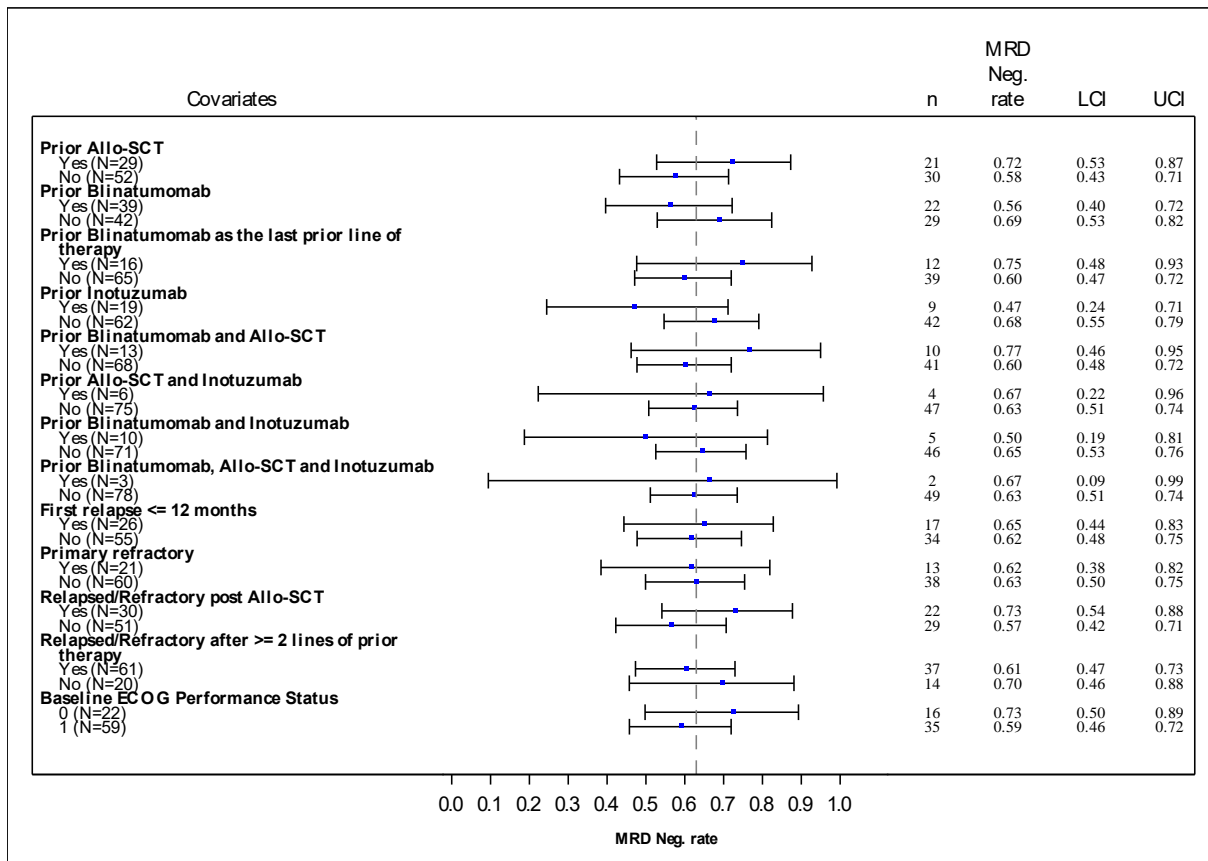


Abbildung 42: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 3/3)

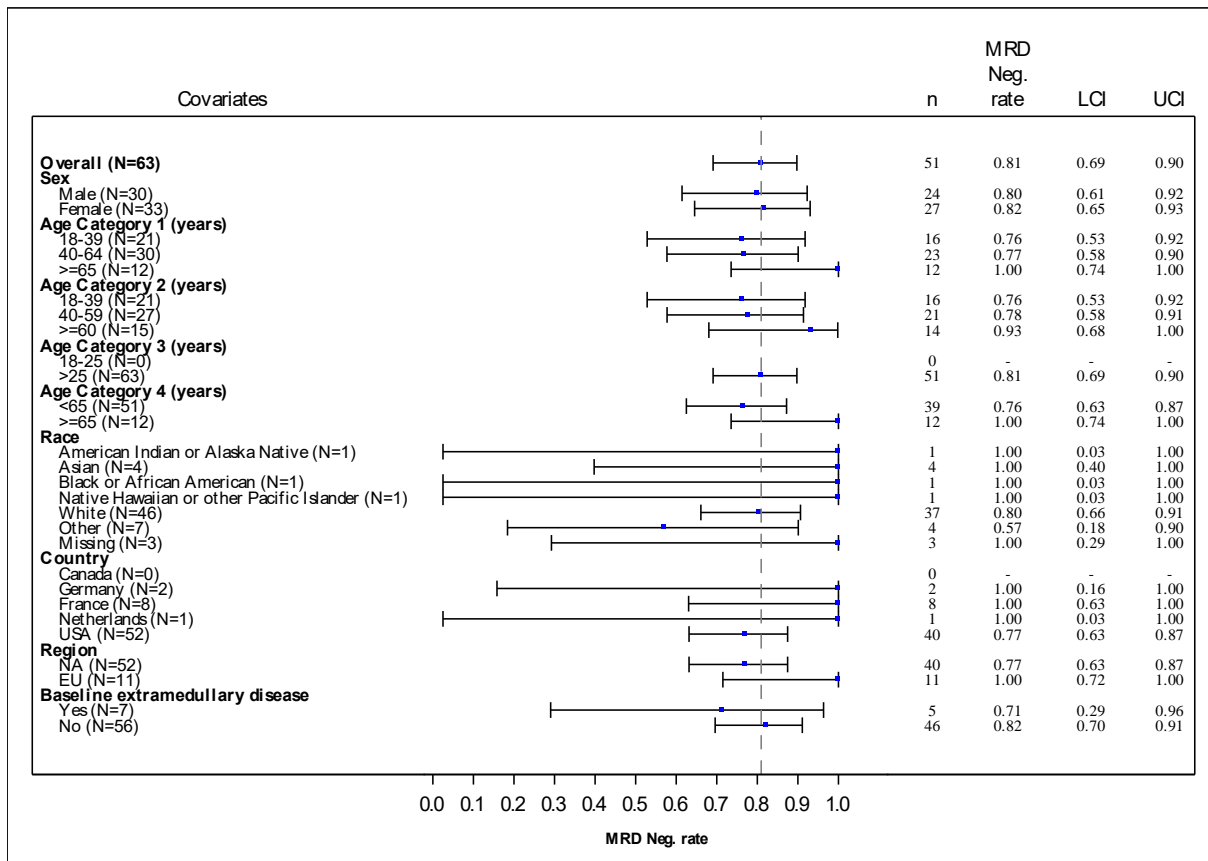


Abbildung 43: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3)

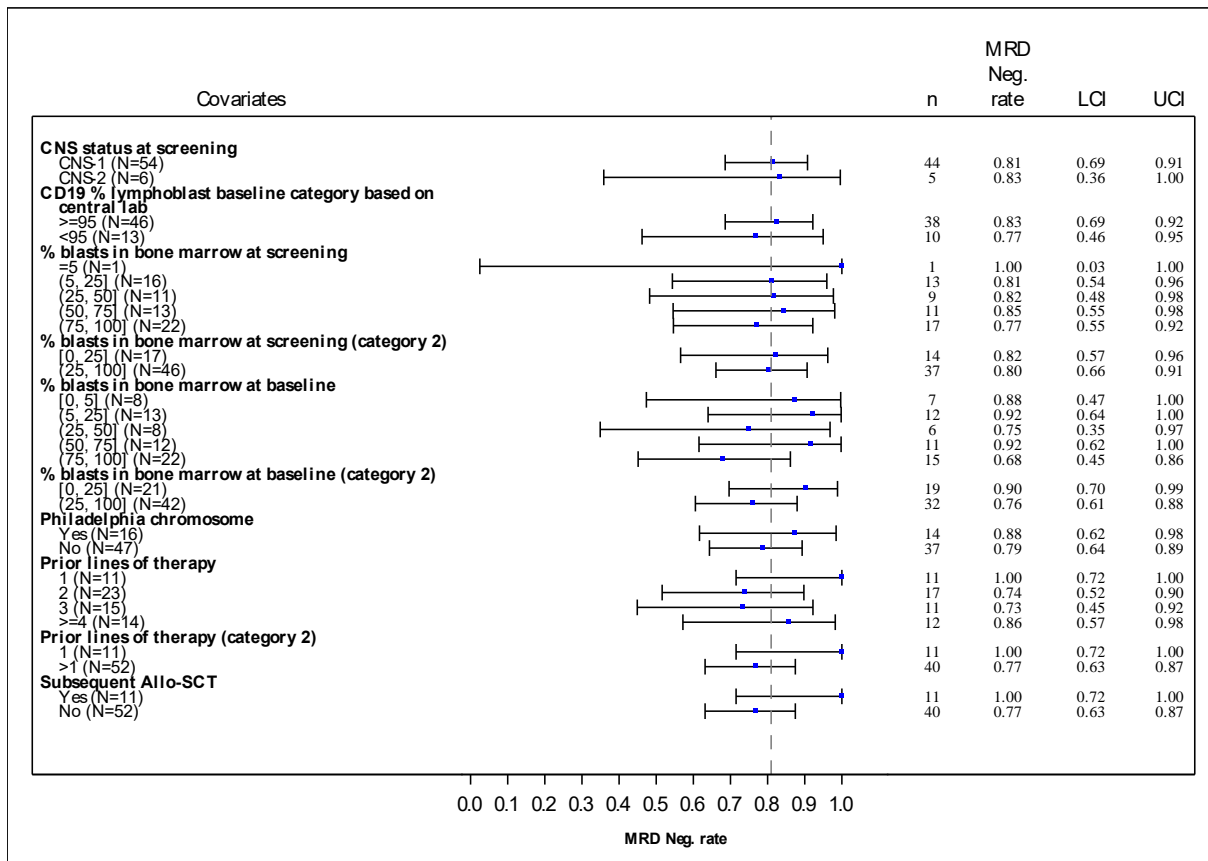


Abbildung 44: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3)

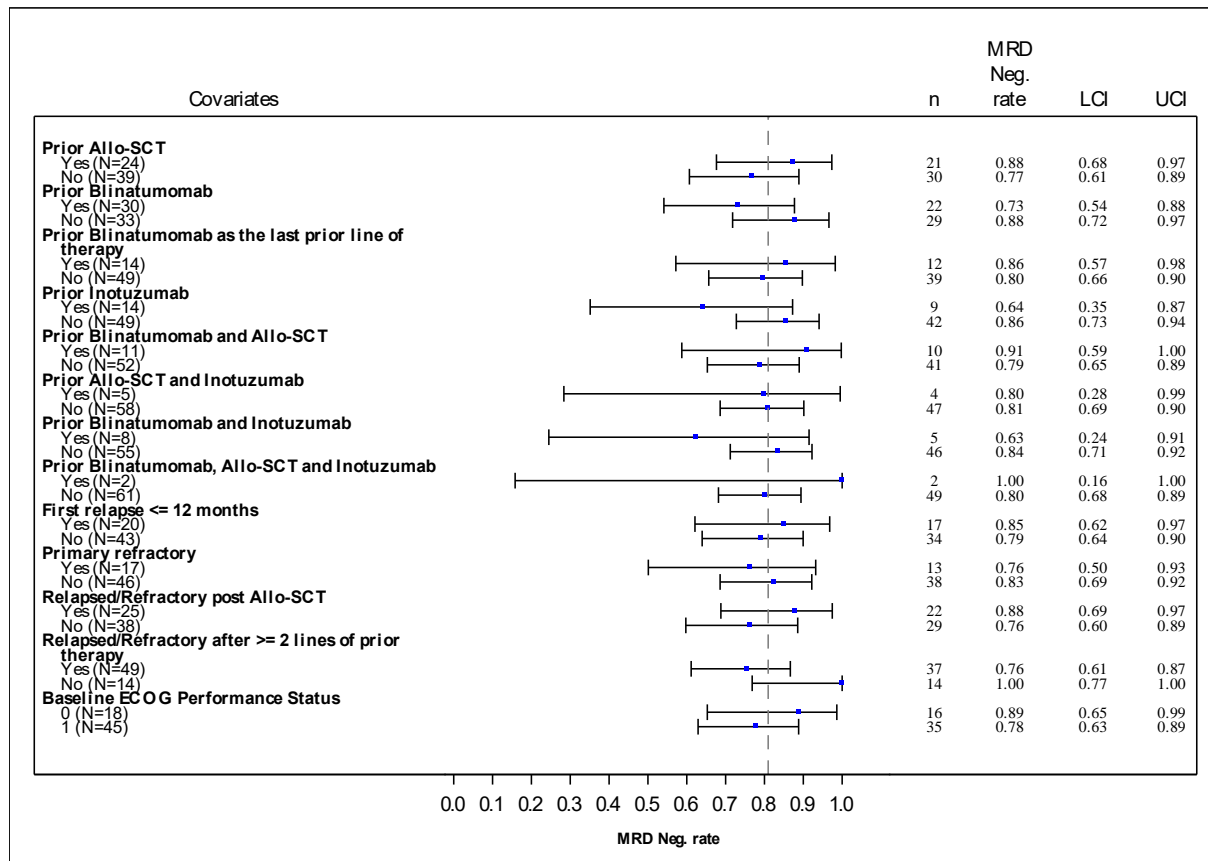


Abbildung 45: Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität – nach zentraler Beurteilung (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3)

Die Subgruppenanalyse für MRD-Negativität zeigt über die Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

### *Allo SZT*

Die Rate der Patienten mit nachfolgender allo SZT und das jeweilige 95%-KI für die Analysen des FAS und des SAS (jeweils Phase 1+2) wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die LCI bzw. UCI stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls für die jeweiligen Raten unter Verwendung der Clopper-Pearson-Methode dar.

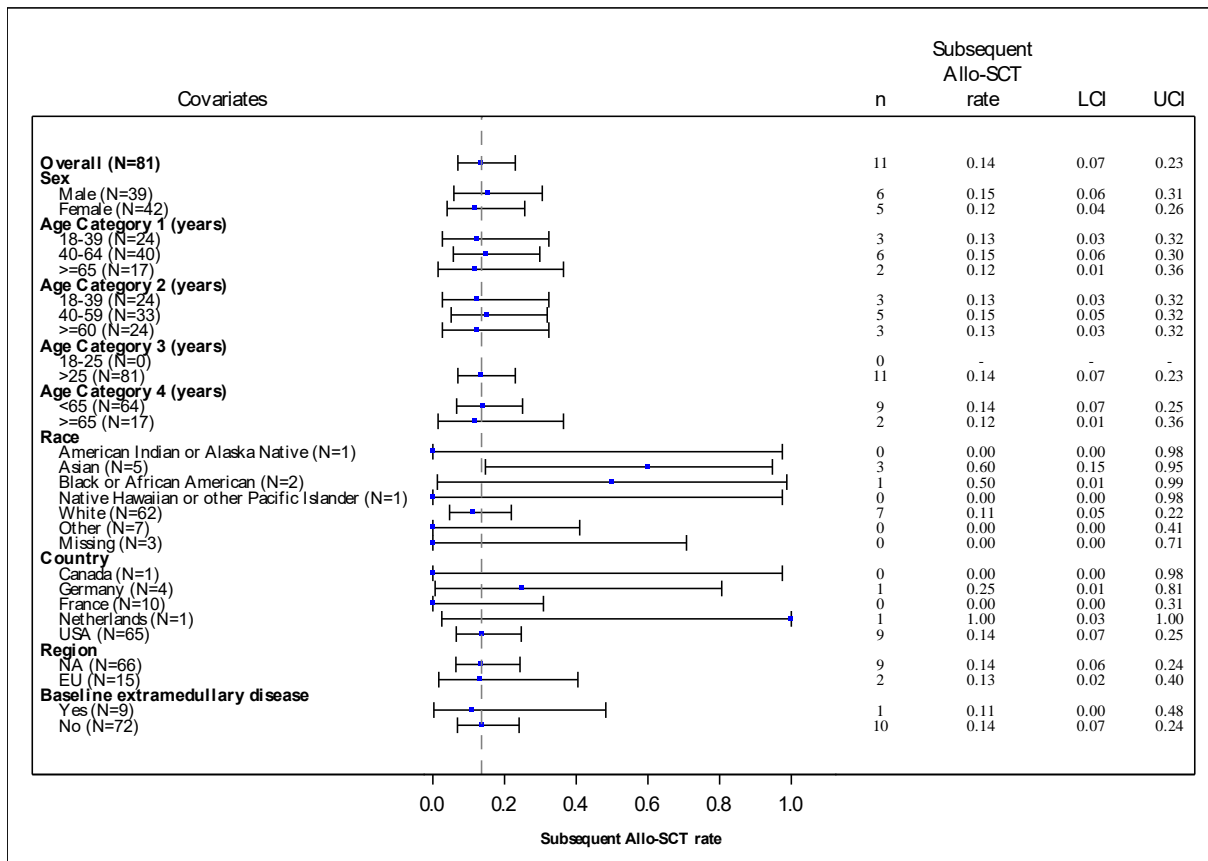


Abbildung 46: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 1/3)

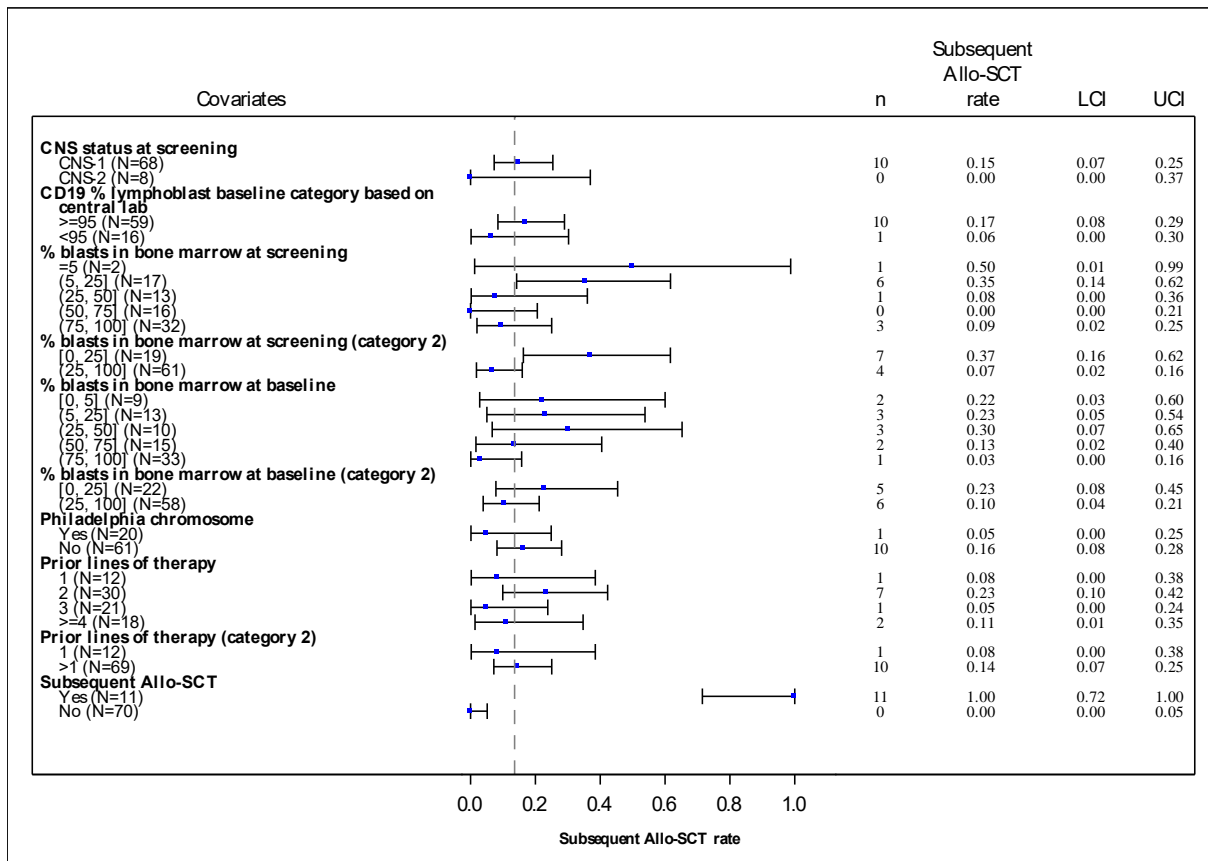


Abbildung 47: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 2/3)

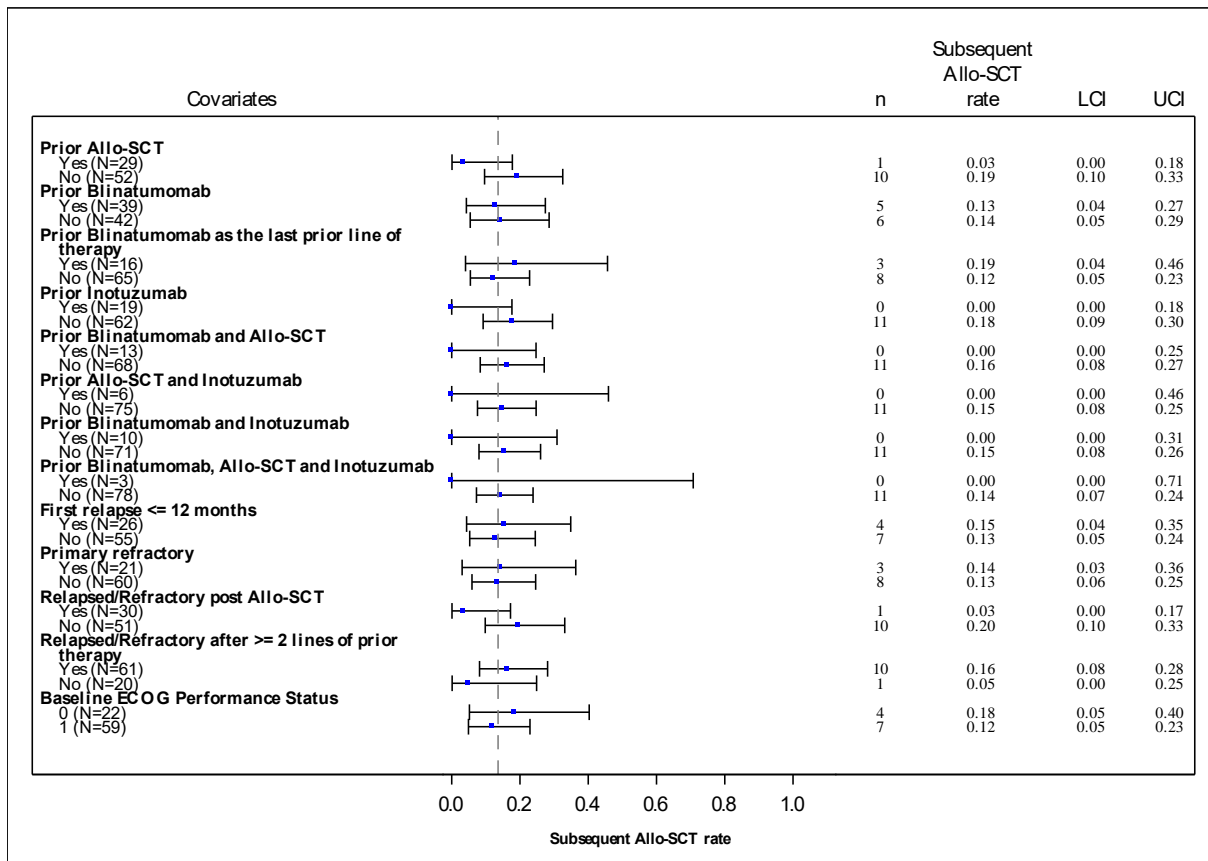


Abbildung 48: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS) (Teil 3/3)



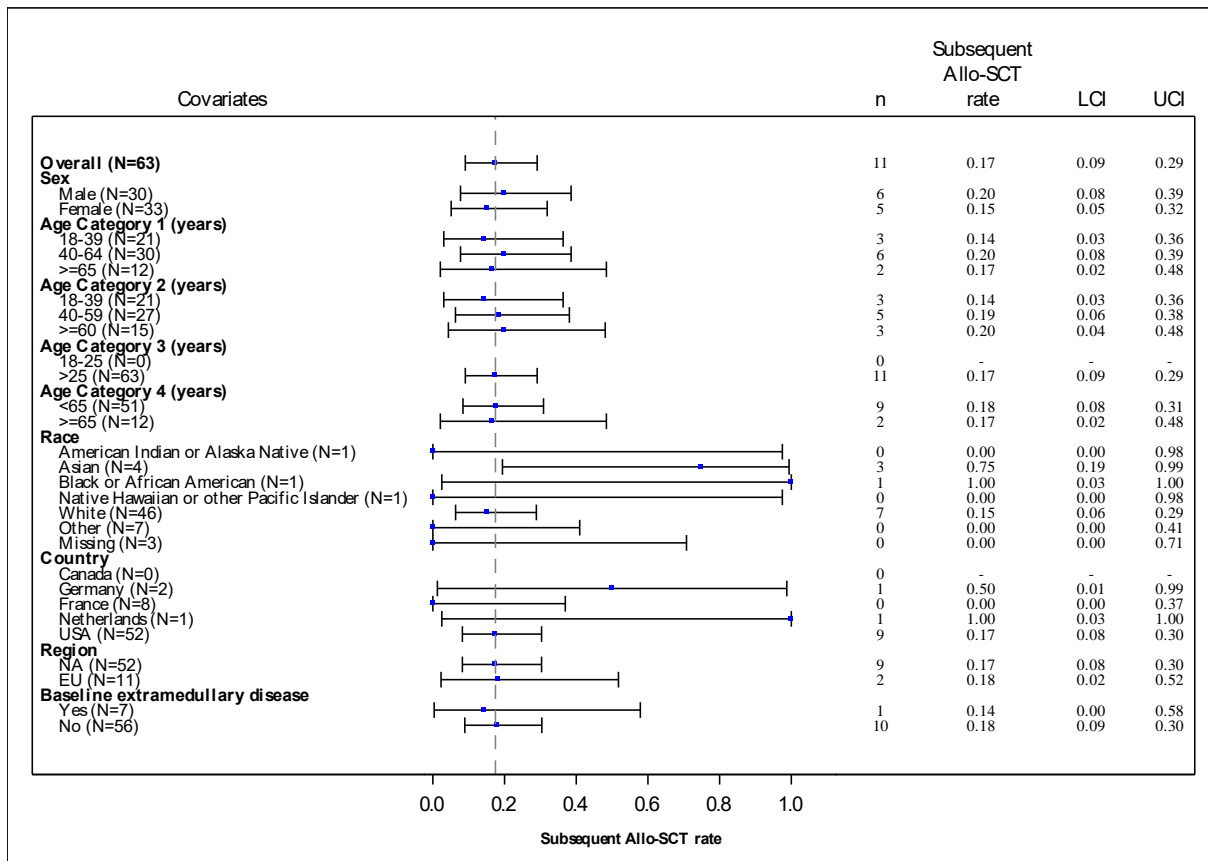


Abbildung 49: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 1/3)

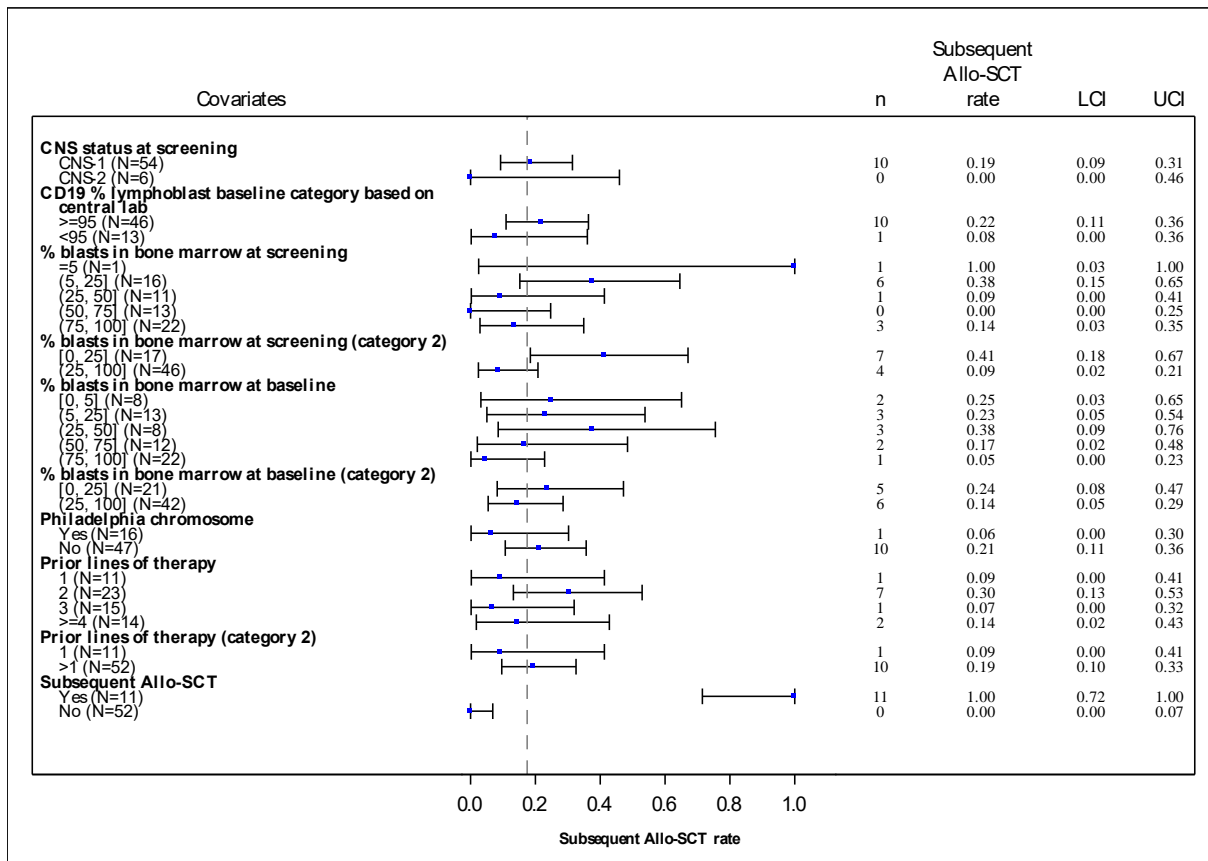


Abbildung 50: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 2/3)

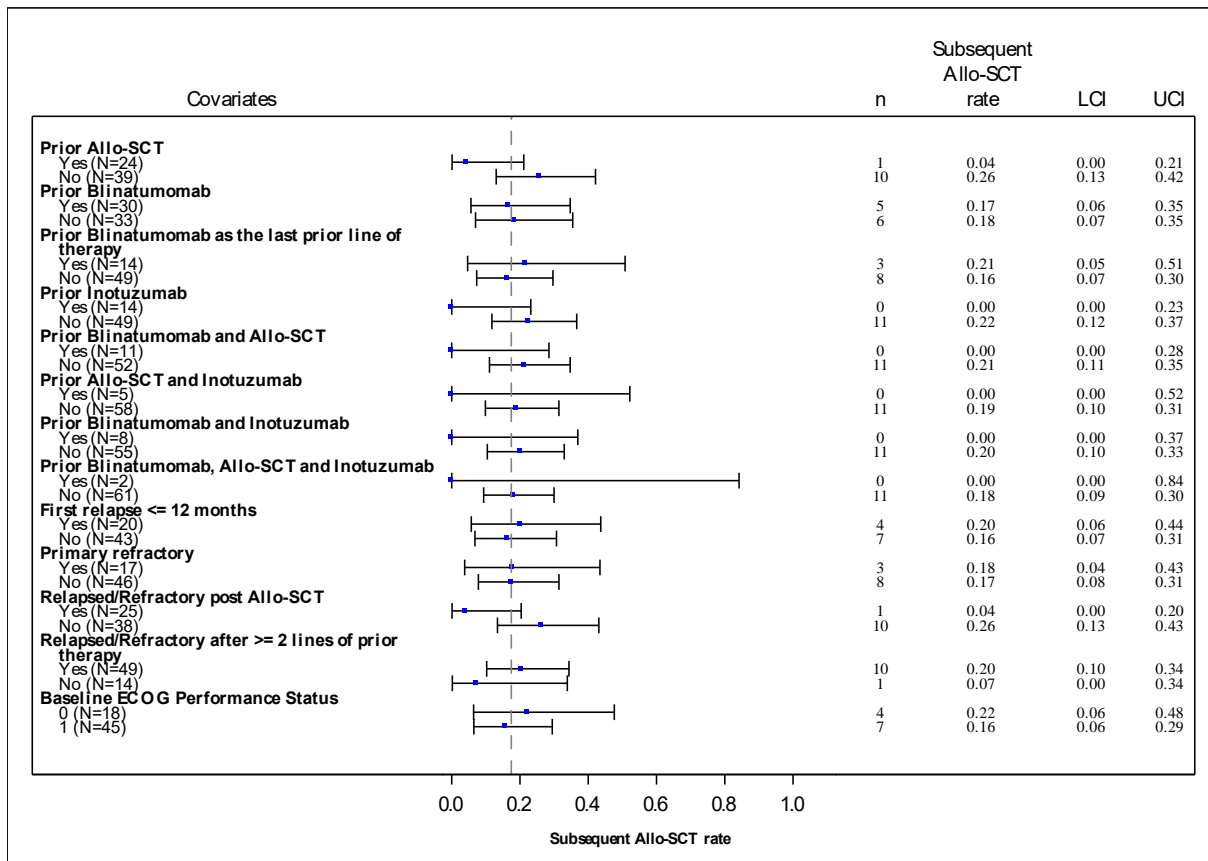


Abbildung 51: Subgruppenanalyse zu Allo SZT (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS) (Teil 3/3)

Die Subgruppenanalyse für Allo SZT zeigt über die Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

### EQ-5D VAS

Der mittlere Unterschied der EQ-5D VAS zwischen Monat 6 und Screening und das jeweilige 95%-KI für die Analysen des FAS und des SAS (jeweils Phase 2) wurden anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. Nachfolgend sind die entsprechenden Forest Plots dargestellt. Die LCI bzw. UCI stellen die Grenzen des Konfidenzintervalls dar.

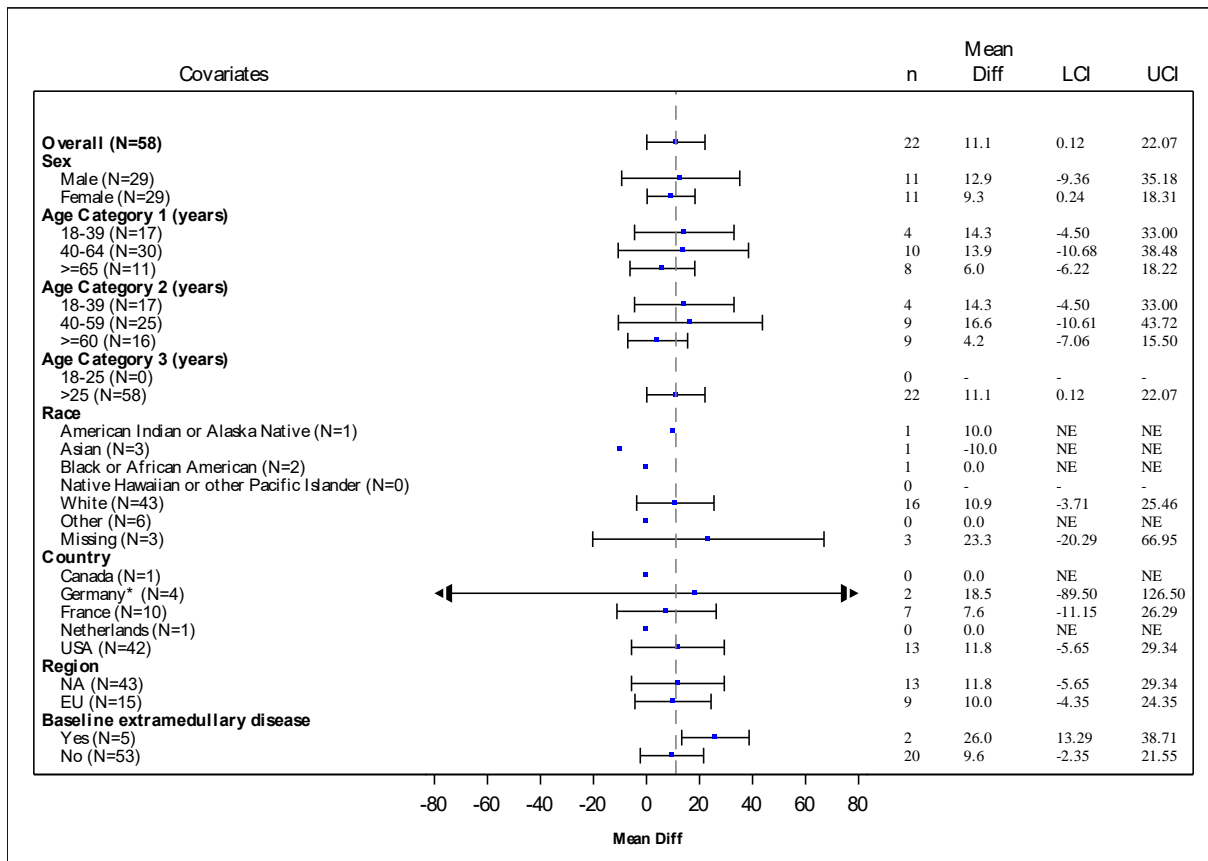


Abbildung 52: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Phase 2) (Teil 1/3)

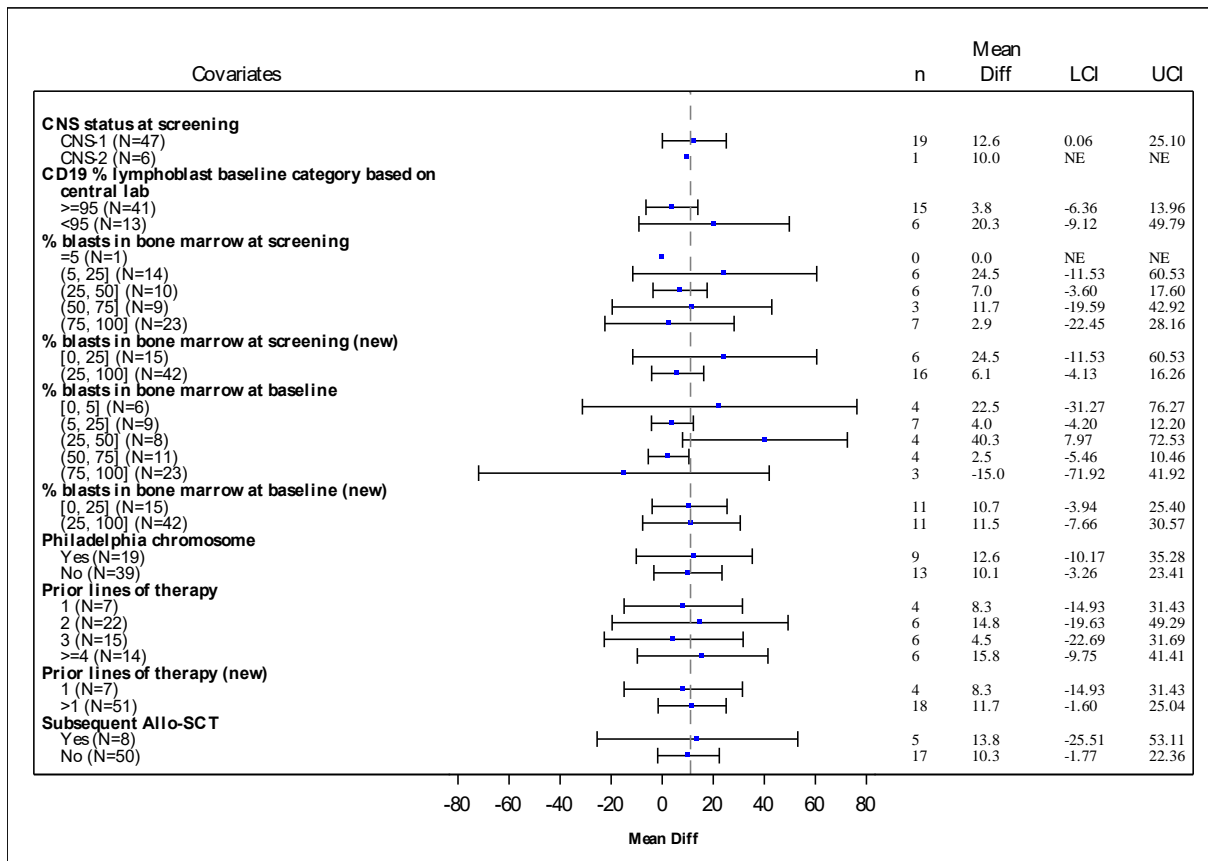


Abbildung 53: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Phase 2) (Teil 2/3)

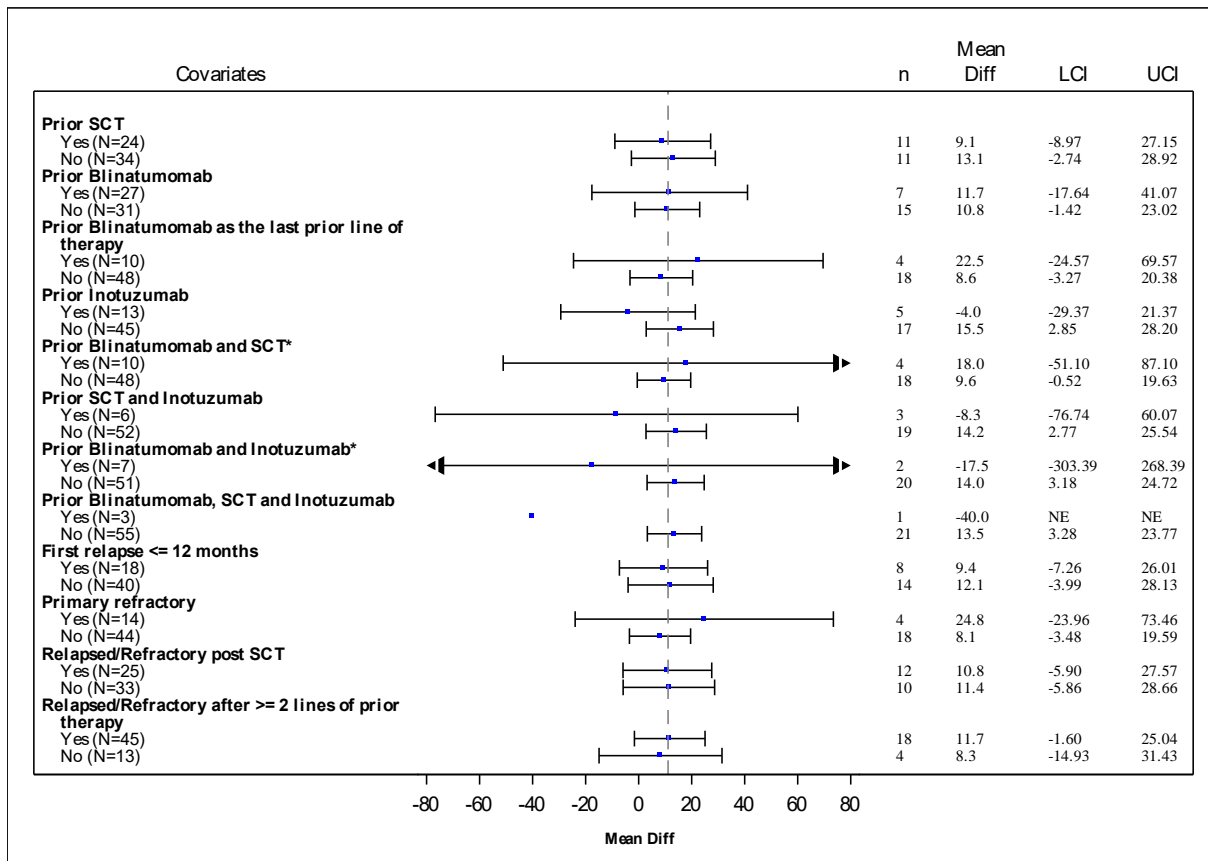


Abbildung 54: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; FAS, Phase 2) (Teil 3/3)

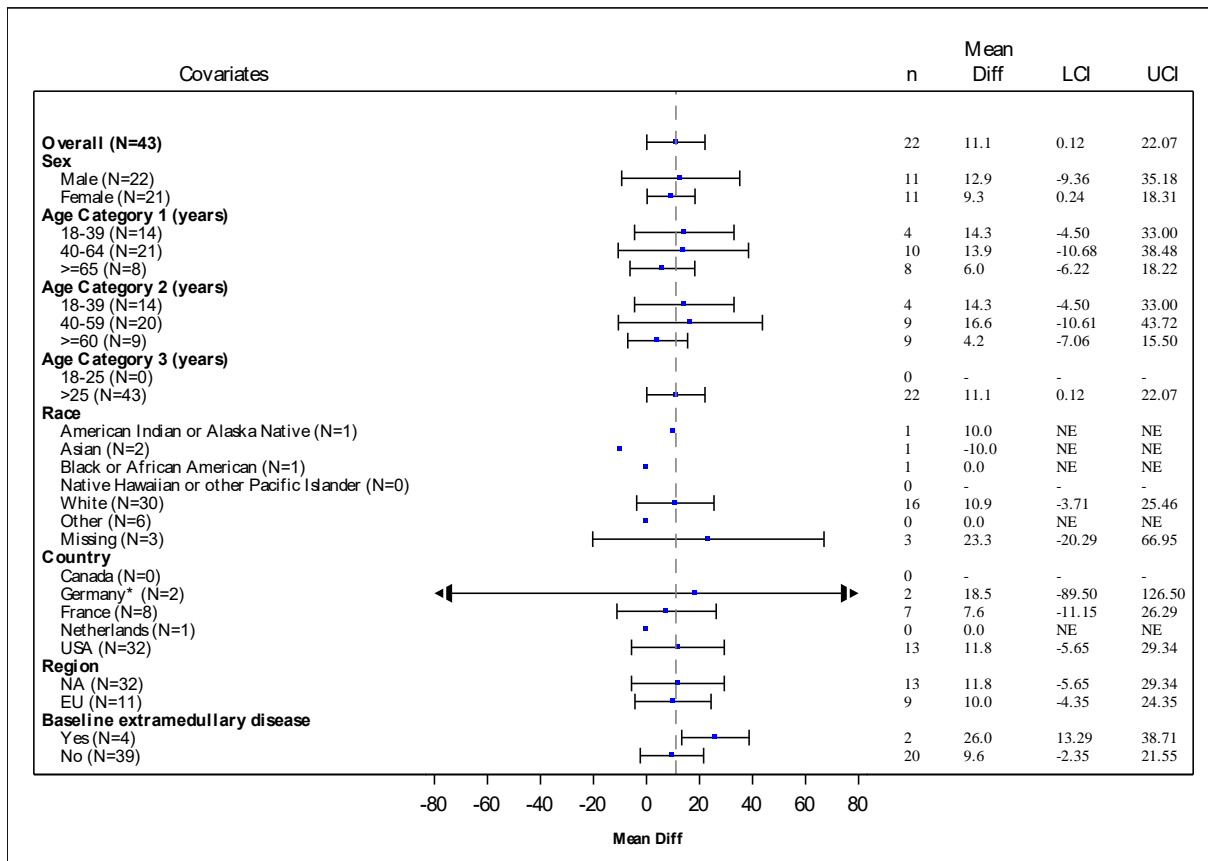


Abbildung 55: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Phase 2) (Teil 1/3)

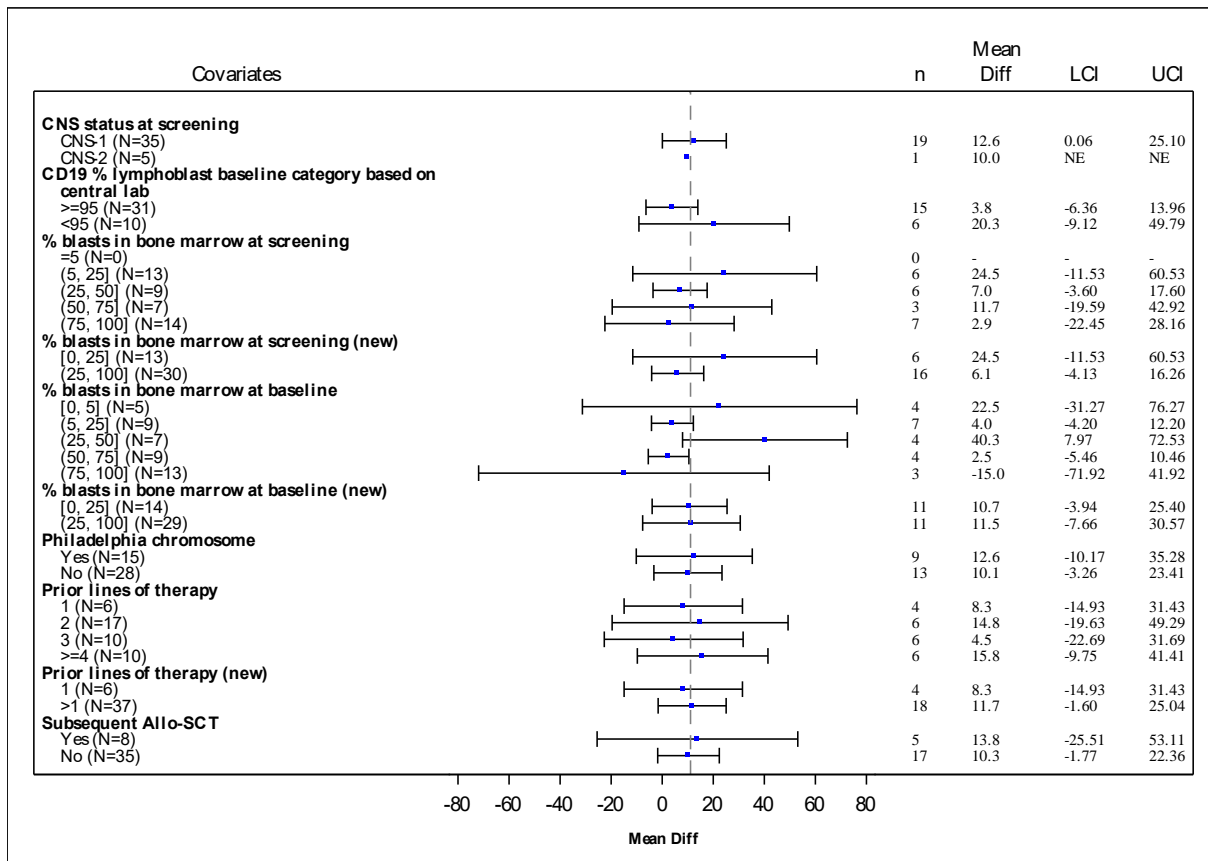


Abbildung 56: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Phase 2) (Teil 2/3)



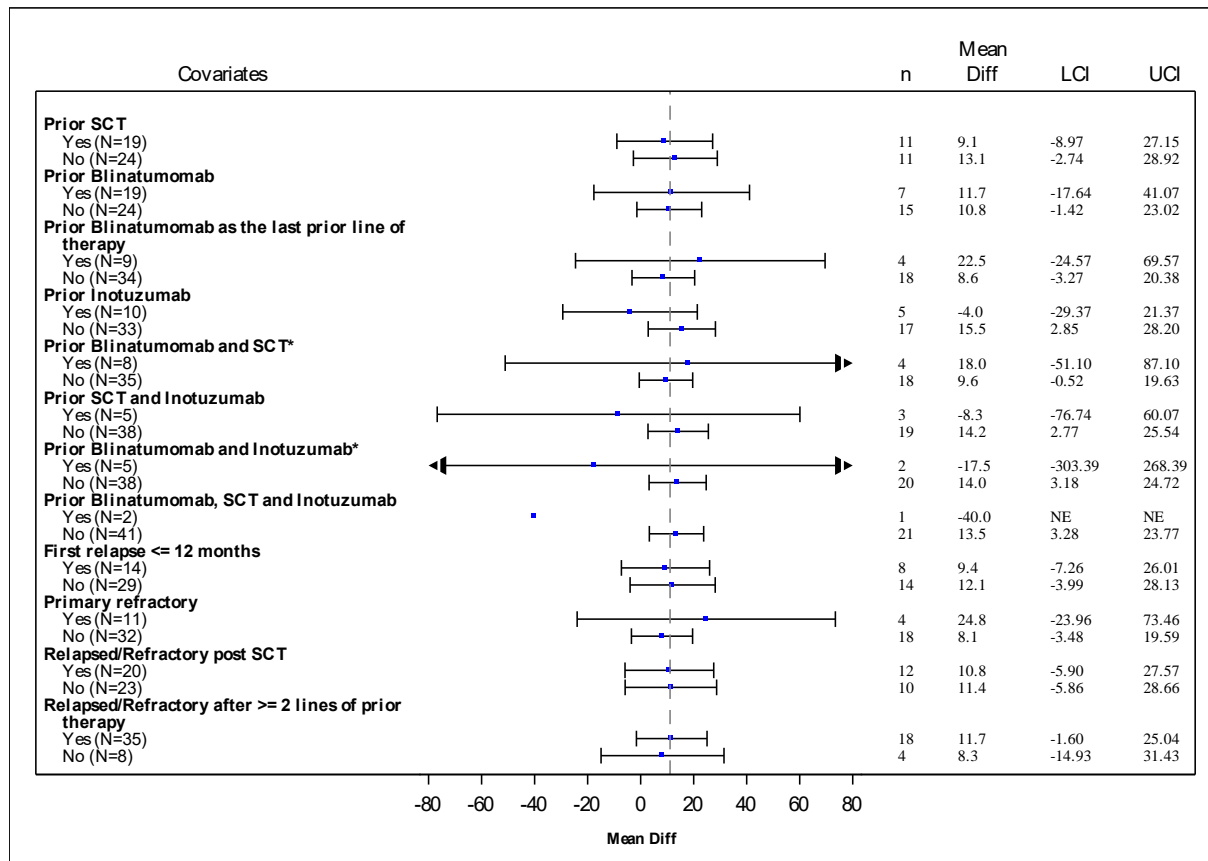


Abbildung 57: Subgruppenanalyse zu EQ-5D VAS (Datenschnitt: 23. Juli 2021; SAS, Phase 2) (Teil 3/3)

Die Subgruppenanalyse für EQ-5D VAS zeigt über die Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Der Anteil der Patienten mit UE im SAS (Phase 1 + 2) wurde anhand von demografischen und krankheitsbezogenen Charakteristika zu Studienbeginn untersucht. In Tabelle 4-82 sind die Subgruppenanalysen für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse dargestellt. Subgruppenanalysen unerwünschter Ereignisse von speziellem Interesse finden sich der besseren Übersicht wegen in Anhang 4-G1.

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für Gesamtraten unerwünschter Ereignisse (SAS) – weitere Untersuchungen

	UE jeglicher Grad	UE Grad ≥3	SUE
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Geschlecht</b>			
Männlich (N=30)	30 (100)	29 (97)	21 (70)
Weiblich (N=33)	33 (100)	32 (97)	28 (85)
<b>Alter</b>			
< 65 Jahre (N=51)	51 (100)	49 (96)	40 (78)
≥ 65 Jahre (N=12)	12 (100)	12 (100)	9 (75)
<b>Abstammung</b>			
Indoamerikanisch oder Alaska-nativ (N=1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Asiatisch (N=4)	4 (100)	4 (100)	2 (50)
Schwarz oder Afroamerikanisch (N=1)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Hawai-nativ oder andere Pazifikinsulaner (N=1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Weiß (N=46)	46 (100)	44 (96)	35 (76)
Andere (N=7)	7 (100)	7 (100)	7 (100)
Fehlend (N=3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
<b>Land</b>			
Deutschland (N=2)	2 (100)	2 (100)	1 (50)
Frankreich (N=8)	8 (100)	7 (88)	6 (75)
Niederlande (N=1)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
USA (N=52)	52 (100)	51 (98)	41 (79)
<b>Region</b>			
Nordamerika (N=52)	52 (100)	51 (98)	41 (79)
Europa (N=11)	11 (100)	10 (91)	8 (73)
<b>Primär refraktär</b>			
Ja (N=17)	17 (100)	17 (100)	12 (71)
Nein (N=46)	46 (100)	44 (96)	37 (80)
<b>Rezidiert oder refraktär nach mindestens zwei Therapielinien</b>			
Ja (N=49)	49 (100)	48 (98)	40 (82)
Nein (N=14)	14 (100)	13 (93)	9 (64)
<b>Erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten</b>			
Ja (N=20)	20 (100)	19 (95)	14 (70)
Nein (N=43)	43 (100)	42 (98)	35 (81)

	<b>UE jeglicher Grad</b>	<b>UE Grad ≥3</b>	<b>SUE</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Rezidiert oder refraktär nach allo SZT</b>			
Ja (N=25)	25 (100)	24 (96)	21 (84)
Nein (N=38)	38 (100)	37 (97)	28 (74)
<b>Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab</b>			
Ja (N=30)	30 (100)	29 (97)	25 (83)
Nein (N=33)	33 (100)	32 (97)	24 (73)
<b>Blinatumomab als letzte vorangegangene Therapie</b>			
Ja (N=14)	14 (100)	14 (100)	12 (86)
Nein (N=49)	49 (100)	47 (96)	37 (76)
<b>Vorangegangene Therapie mit Inotuzumab</b>			
Ja (N=14)	14 (100)	13 (93)	12 (86)
Nein (N=49)	49 (100)	48 (98)	37 (76)
<b>Vorangegangene Therapie mit allo SZT</b>			
Ja (N=24)	24 (100)	24 (100)	21 (88)
Nein (N=39)	39 (100)	37 (95)	28 (72)
<b>Extramedulläre Erkrankung</b>			
Ja (N=7)	7 (100)	7 (100)	6 (86)
Nein (N=56)	56 (100)	54 (96)	43 (77)
<b>Anzahl der vorangegangenen Therapielinien</b>			
1 (N=11)	11 (100)	10 (91)	6 (55)
> 1 (N=52)	52 (100)	51 (98)	43 (83)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark beim Screening</b>			
≤ 25% (N=17)	17 (100)	17 (100)	11 (65)
> 25% (N=46)	46 (100)	44 (96)	38 (83)
<b>Anteil der Blasten im Knochenmark zu Baseline</b>			
≤ 25% (N=21)	21 (100)	19 (90)	13 (62)
> 25% (N=42)	42 (100)	42 (100)	36 (86)
<b>Anteil CD19<sup>+</sup> Lymphoblasten zu Baseline (Zentrallabor)</b>			
≥ 95% (N=46)	46 (100)	45 (98)	35 (76)
< 95% (N=13)	13 (100)	12 (92)	10 (77)
Fehlend (N=4)	4 (100)	4 (100)	4 (100)
<b>Philadelphia Chromosom t(9;22) Mutation</b>			
Ja (N=16)	16 (100)	15 (94)	12 (75)
Nein (N=47)	47 (100)	46 (98)	37 (79)

	UE jeglicher Grad	UE Grad ≥3	SUE
	n (%)	n (%)	n (%)
<b>ZNS Erkrankung beim Screening</b>			
ZNS 1 (N=54)	54 (100)	53 (98)	41 (76)
ZNS 2 (N=6)	6 (100)	5 (83)	5 (83)
Fehlend (N=3)	3 (100)	3 (100)	3 (100)
<b>Nachfolgende Therapie mit allo SZT</b>			
Ja (N=11)	11 (100)	11 (100)	6 (55)
Nein (N=52)	52 (100)	50 (96)	43 (83)
<b>ECOG-PS</b>			
0 (N=18)	18 (100)	18 (100)	15 (83)
1 (N=45)	45 (100)	43 (96)	34 (76)
Datenschnitt: 23. Juli 2021			
Aufgrund von Redundanzen bzw. zu niedriger Patientenzahlen in einigen Subgruppenkategorien wurden für unerwünschte Ereignisse (Gesamtraten) sowie unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse ein Teil der Subgruppenanalysen nicht durchgeführt.			
Allo SZT: Allogene Stammzelltransplantation; CD: Cluster of Differentiation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, SAS: Safety-Analysis-Set; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentrales Nervensystem			

Die Subgruppenanalysen zu den Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeigt über die Subgruppen hinweg konsistente Ergebnisse.

#### 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 4-83: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Registereinträge [Quelle]	Studienberichte [Quelle]	Publikation [Quelle]
ZUMA-3	clinicaltrials.gov [31] EU-CTR [32] ICTRP [33]	ja [34, 35]	ja [29, 30]
SCHOLAR-3	nein	ja [36, 37]	nein
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.*

Für die Neubewertung von Brexu-Cel werden die Zulassungsstudie ZUMA-3 (pivotal, prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase 2-Studie) und die Analyse SCHOLAR-3 (historische Kontrolle: retrospektive Kohortenstudie) herangezogen, da diese die bestverfügbare Evidenz darstellen. Weitere relevante Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurden im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht identifiziert.

In den tragenden Gründen zum Beschluss des Verfahrens von Axicabtagen-Ciloleucel in der Indikation DLBCL erklärt der G-BA bezüglich der Eignung des dort vorgelegten historischen Vergleichs zwischen der einarmigen Studie ZUMA-1 und der Studie SCHOLAR-1 für die Nutzenbewertung:

*„[...] wird der vorliegende indirekte historische Vergleich gegenüber der SCHOLAR-1 Studie, [...] als hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erachtet.“ [40].*

Daher nimmt Gilead an, dass auch der indirekte Vergleich der Studie ZUMA-3 mit der Studie SCHOLAR-3 *hinreichend valide für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens* im bevorstehenden Verfahren ist.

Der indirekte Vergleich basiert auf den jeweils patientenindividuellen Daten der Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3. Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 ausführlich dargestellt, konnte durch das Propensity Score Matching eine gute Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen von ZUMA-3 und SCHOLAR-3 für den indirekten Vergleich erreicht werden. Somit können die im indirekten Vergleich betrachteten Patientenpopulationen als hinreichend ähnlich angesehen werden. In der Studie SCHOLAR-3 wurden Daten zum OS, zum Ansprechen (OCR), zum RFS und zur Allo SZT erhoben, weshalb für den indirekten Vergleich Ergebnisse aus den patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität und Morbidität herangezogen werden können. Basierend auf den Ergebnissen dieses indirekten Vergleichs lassen sich unter Berücksichtigung der Evidenzstufe der Studien ZUMA-3 und SCHOLAR-3, bei Vorliegen ausreichend großer Effekte, Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten.

#### **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-3**

Die Zulassung von Brexu-Cel für r/r ALL-Patienten beruht auf den Ergebnissen der einarmigen Phase 1/2-Studie ZUMA-3. Die Effektivität der Behandlung mit Brexu-Cel wurde in dieser Studie anhand verschiedener Wirksamkeitsendpunkte gezeigt. So betrug in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation der Studie (Datenschnitt 23. Juli 2021) das mediane OS (Phase 1+2) 23,1 Monate (FAS) bzw. 26,0 Monate (SAS) bei einer medianen Beobachtungsdauer von 25,1 Monaten (FAS) bzw. 24,1 Monaten (SAS). Etwa die Hälfte der Patienten (40 von 81 Patienten im FAS, 33 von 63 Patienten im SAS) war zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch am Leben oder wurde zensiert. Das mediane RFS betrug im FAS 3,4 Monate (gemäß zentraler Beurteilung, Phase 2) bzw. 7,0 Monate (gemäß Prüfarztbeurteilung, Phase 1+2) und im SAS 11,6 Monate (gemäß zentraler Beurteilung, Phase 1+2) bzw. 11,6 Monate (gemäß Prüfarztbeurteilung, Phase 1+2). Es wurden in beiden Analysesets hohe Ansprechraten (OCR gemäß zentraler Beurteilung, Phase 1+2) von über 50% (FAS) bzw. über 70% (SAS) erreicht, die zudem mit 12,8 bis 20,0 Monaten (Median) lange aufrechterhalten werden konnten. Der Anteil an Patienten, die eine MRD-Negativität

(Phase 1+2) erreichten betrug im FAS 63% und im SAS 81%. Eine allo SZT (Phase 1+2) erhielten 14% der Patienten im FAS und 17% der Patienten im SAS. Auch Ergebnisse zum patientenberichteten Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS (Phase 2) liegen vor: zu Monat 6, dem letzten Zeitpunkt bevor die Anzahl der evaluierbaren Patienten deutlich sinkt und die Daten somit eingeschränkter interpretierbar sind, liegt jeweils eine mittlere Veränderung zu Screening von 11,1 Punkten (FAS und SAS) vor. Auch im Folgenden lässt sich eine weitere kontinuierliche Verbesserung beobachten. Zwischen Screening und Monat 24 verbesserte sich der mittlere Wert auf der EQ-5D VAS schrittweise von 66,1 Punkten auf 96,7 Punkte im FAS und von 67,4 Punkten auf 96,7 Punkte im SAS.

Diese Ergebnisse wurden konsistent über alle betrachteten Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich Patientengruppen mit ungünstigen Prognosefaktoren wie älteren Patienten, primär refraktären Patienten, Patienten mit frühem ersten Rezidiv ( $\leq 12$  Monate), Patienten mit Rezidiv nach einer allo SZT oder mit mehreren vorangegangenen Therapielinien.

Das in der Studie ZUMA-3 beobachtete Sicherheitsprofil der Behandlung mit Brexu-Cel entspricht den mit einer Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie einhergehenden bekannten Nebenwirkungen. Zu den charakteristischen UE gehören insbesondere das CRS sowie neurologische Ereignisse. Diese treten jedoch in der Regel in den ersten Tagen und Wochen nach Gabe auf und sind größtenteils reversibel [29, 30].

Bei der Beurteilung des Sicherheitsprofils ist außerdem zu berücksichtigen, dass seit der 2021 erfolgten Erstzulassung von Brexu-Cel sowie zuvor schon seit 2018 mit anderen CAR-T-Zelltherapien in den behandelnden Kliniken zunehmend Erfahrungen gesammelt und dadurch wesentliche Fortschritte beim Management der charakteristischen UE erzielt worden sind. Es wurden zudem umfangreiche Maßnahmen zur Qualitätssicherung etabliert, die gewährleisten, dass Brexu-Cel nur in Kliniken angewendet wird, die für ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement ausgerüstet sind [41].

### **Vergleich der Ergebnisse für Brexu-Cel aus der Studie ZUMA-3 mit anderen verfügbaren Therapien im Anwendungsgebiet**

Obwohl es sich bei der ZUMA-3 um eine einarmige Studie handelt, sprechen die Ergebnisse für sich genommen schon für die gute Wirksamkeit von Brexu-Cel bei Patienten mit r/r ALL. Für die Nutzenbewertung ist jedoch zusätzlich Evidenz im Vergleich zu den derzeit im Versorgungsalltag angewandten Interventionen von großem Interesse. Da eine direkt vergleichende RCT in dieser Indikation und Therapielinie nur schwer zu realisieren ist, stellt der im vorliegenden Dossier dargestellte indirekte Vergleich mit Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 die bestmögliche Evidenz dar, um die Ergebnisse der Studie ZUMA-3 einzuordnen.

In der Tabelle 4-84 sind die Ergebnisse der beiden Studien sowie des indirekten Vergleichs dargestellt. Ein Vergleich zwischen der Studie ZUMA-3 und der Kohortenstudie SCHOLAR-3 kann für die Endpunkte OS, RFS, OCR, CR und Allo SZT erfolgen.

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Studie ZUMA-3, der Beobachtungsstudie SCHOLAR-3 und des indirekten Vergleichs ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
<b>FAS</b>					
<b>OS</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1 + 2	81	23,1 [13,5; NE]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 + SCA-2 <sup>a</sup>	52	17,35 [8,48; NE]	52	5,29 [4,21; 9,23]	0,48 [0,28; 0,85] 0,0157
SCA-1 <sup>b</sup>	20	NE [13,5; NE]	20	10,25 [2,23; NE]	0,32 [0,11; 0,94] 0,1010
SCA-2 <sup>c</sup>	32	9,26 [3,94; 26,78]	32	4,76 [3,52; 6,83]	0,61 [0,32; 1,14] 0,1099
<b>OCR</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	31 (53,4)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	12 (60,0)	20	5,7 (28,5)	3,8 [1,0; 14,1] 0,0449
<b>CR</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	24 (41,4)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	10 (50,0)	20	4,8 (24,0)	3,2 [0,8; 12,2] 0,0886
<b>RFS</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	3,4 [0,0; 12,4]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	3,71 [0,03; 12,94]	20	0,03 [0,03; 4,63]	0,50 [0,24; 1,06] 0,0719
<b>DOR</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 2 - zentrale Beurteilung	58	12,8 [5,2; NE]			
<b>MRD- Negativität</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1 + 2	81	51 (63)			



Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert
<b>Allo SZT</b>					
Phase 1 + 2	81	11 (14)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	20	4 (20,0)	20	6,6 (32,8)	0,5 [0,1; 2,2] 0,3602
<b>EQ-5D VAS</b>	<b>N<sup>d</sup></b>	<b>MW (SD)</b>	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Veränderung von Monat 6 <sup>e</sup> zu Screening (Phase 2)	22	11,1 (24,8)			
<b>SAS</b>					
<b>OS</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2	63	26,0 [15,9; NE]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 + SCA-2 <sup>a</sup>	39	25,43 [14,23; NE]	39	6,18 [3,52; 10,48]	0,35 [0,18; 0,70] 0,0030
SCA-1 <sup>b</sup>	16	NE [16,16; NE]	16	12,09 [2,20; NE]	0,31 [0,10; 0,97] 0,1155
SCA-2 <sup>c</sup>	23	15,90 [2,66; 26,02]	23	4,53 [3,12; 6,83]	0,38 [0,18; 0,80] 0,0088
<b>OCR</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	46 (73,0)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	13 (81,3)	16	6,8 (42,3)	5,9 [1,2; 29,3] 0,0234
<b>CR</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>N</b>	<b>n (%)</b>	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	38 (60,3)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	11 (68,8)	16	6,1 (38,1)	3,6 [0,8; 15,4] 0,0825
<b>RFS</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>N</b>	<b>Median Monate [95%-KI]</b>	<b>HR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	11,6 [5,6; 22,1]	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	10,35 [2,27; NE]	16	0,03 [0,03; 4,63]	0,34 [0,14; 0,79] 0,0186

Endpunkt/ Analyse	ZUMA-3		SCHOLAR-3		Vergleich ZUMA-3 vs. SCHOLAR-3
	N	Median Monate [95%-KI]	N	n (%)	
<b>DOR</b>			kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1+2 - zentrale Beurteilung	63	20,0 [9,4; NE]			
<b>MRD- Negativität</b>	N	n (%)	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Phase 1+2	63	51 (81)			
<b>Allo SZT</b>	N	n (%)	N	n (%)	<b>OR [95%-KI] p-Wert</b>
Phase 1+2	63	11 (17)	NZ	NZ	NZ
SCA-1 <sup>b</sup>	16	5 (31,3)	16	6,2 (38,5)	0,7 [0,2; 3,1] 0,6652
<b>EQ-5D VAS</b>	N <sup>d</sup>	MW (SD)	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Veränderung von Monat 6 <sup>e</sup> zu Screening (Phase 2)	22	11,1 (24,8)			
<b>UE</b>	N	n (%)	kein indirekter Vergleich, da in SCHOLAR-3 nicht analysiert/erhoben		
Gesamtrate UE (Phase 1+2)	63	63 (100)			
Gesamtrate UE Grad ≥3 (Phase 1+2)	63	61 (97)			
Gesamtrate SUE (Phase 1+2)	63	49 (78)			
<p>a: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 + SCA-2 betrachtet die kombinierte Patientengruppe aus SCA-1 und SCA-2  b: Der indirekte Vergleich mit SCA-1 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 ohne Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  c: Der indirekte Vergleich mit SCA-2 betrachtet die gematchte Patientengruppe aus Patienten der ZUMA-3 und SCHOLAR-3 mit Vorbehandlung mit Blinatumomab oder InO  d: Anzahl der evaluierbaren Patienten zu Monat 6  e: Nach Monat 6 sank die Anzahl der evaluierbaren Patienten deutlich, so dass die nach Monat 6 erhobenen Werte eingeschränkter interpretierbar sind. Daher wird hier nur die Veränderung von Monat 6 zu Screening dargestellt.  CR: Komplette Remission (Complete Remission); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); FAS: Full-Analysis-Set; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht auswertbar (Not Evaluable); N: Anzahl der Patienten in der Studie; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; MW: Mittelwert; NZ: Nicht zutreffend; OR: Odds Ratio;  OCR: Vollständige Gesamtremission (Overall Complete Remission); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival);  RFS: Rezidivfreies Überleben (Relapse-Free Survival); SAS: Safety-Analysis-Set; SCA: Synthetischer Kontrollarm;  SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse</p>					

Im Vergleich mit den Ergebnissen der SCHOLAR-3 zeigen sich für die durchgeführten Analysen statistisch signifikante Vorteile im Gesamtüberleben für die Behandlung mit Brexu-Cel. Das Ausmaß dieser Effekte entspricht einer deutlichen Verbesserung des

therapierelevanten Nutzens bezüglich der Überlebensdauer. Für den Vergleich mit dem Kontrollarm SCA-1 + SCA-2, basierend auf dem FAS der Studie ZUMA-3, ergibt sich ein Hazard Ratio (HR) von 0,48 [0,28; 0,85] und basierend auf dem SAS ein HR von 0,35 [0,18; 0,70]. Dies entspricht einer deutlichen Reduktion des Sterberisikos um 52% (FAS) bzw. 65% (SAS). Die Vergleiche mit den einzelnen Kontrollarmen SCA-1 bzw. SCA-2 basierend auf dem FAS sowie SAS zeigen konsistente Ergebnisse. Der Behandlungsunterschied, gemessen anhand des HR, zeigt somit einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt OS, da in beiden Analysen die KI-Obergrenze unter 0,95 liegt.

Für den Endpunkt RFS zeigt der indirekte Vergleich ebenso deutliche und im SAS statistisch signifikante Vorteile der Behandlung mit Brexu-Cel gegenüber den Ergebnissen der SCHOLAR-3 Studie. Die Analysen im Kontrollarm SCA-1 basierend auf FAS und SAS der ZUMA-3 zeigen konsistent, dass durch die Behandlung mit Brexu-Cel das Risiko für ein Rezidiv mehr als halbiert wird (HR: 0,50 [0,24; 1,06], 0,34 [0,14; 0,79]). Aufgrund dieser Vorteile der Behandlung mit Brexu-Cel wird insgesamt ein geringer Zusatznutzen für den Endpunkt RFS abgeleitet.

Auch die Wahrscheinlichkeit für ein Ansprechen auf eine Therapie mit Brexu-Cel ist statistisch signifikant und um ein Vielfaches höher im Vergleich zu den Ergebnissen aus der Studie SCHOLAR-3. Die Chancen auf eine OCR bzw. CR gemessen anhand des Odds Ratios sind in den durchgeführten Analysen mindestens vervierfacht bzw. verdreifacht. Trotz der kleinen Stichprobenmenge lässt sich für OCR ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt nachweisen, wodurch ein geringer Zusatznutzen von Brexu-Cel gezeigt werden kann.

Für den Endpunkt Allo SZT zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen der Therapie mit Brexu-Cel und den Ergebnissen der Studie SCHOLAR-3.

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die Behandlung mit Brexu-Cel zu einem verbesserten Ansprechen und einer klinisch bedeutsamen Verlängerung des Gesamtüberlebens und des rezidivfreien Überlebens von Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL im Vergleich zu anderen derzeit verfügbaren Therapieoptionen führt.

## **Fazit**

Bei der ALL handelt es sich um eine aggressive, schnell fortschreitende Erkrankung. Bisher steht für r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren mit der allo SZT zwar bereits eine potenziell kurative Therapieoption zur Verfügung, die jedoch mit ausgeprägten Nebenwirkungen einhergeht. Diese können tödlich sein oder noch Jahre oder Jahrzehnte nach der Transplantation anhalten bzw. neu auftreten. Der Einsatz der allo SZT wird dabei zusätzlich durch das Alter, den allgemeinen Gesundheitszustand und die Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders begrenzt. Darüber hinaus gilt als eine Voraussetzung für die allo SZT das Erreichen einer CR. Für die Patienten im betrachteten Anwendungsgebiet haben sich nach dem Versagen der wichtigsten Bestandteile der konventionellen Therapien die Behandlungsmöglichkeiten zum Erreichen einer CR weitestgehend erschöpft. In Ermangelung anderer Optionen werden schon erfolgte Therapien trotz fehlenden Ansprechens wiederholt.

Die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt daher eine besondere Herausforderung dar und die eingeschränkten Behandlungsmöglichkeiten spiegeln sich in einer schlechten Prognose wider, welche sich mit jeder weiteren Therapielinie weiter verschlechtert. In den meisten Fällen handelt es sich bei der r/r ALL immer noch um eine tödlich verlaufende Erkrankung. Dementsprechend besteht ein hoher Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen, mit denen höhere Ansprechraten und ein längeres Gesamtüberleben bzw. eine Heilung erreicht werden können.

Mit Brexu-Cel steht nun eine neue Therapie zur Verfügung, mit der bei diesen Patienten hohe Ansprechraten und ein dauerhaftes Überleben erreicht werden können. Der präsentierte indirekte Vergleich zwischen den Ergebnissen der Studie ZUMA-3 und Daten aus der Kohortenstudie SCHOLAR-3 erlaubt eine Einordnung der beobachteten Effekte und die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber anderen in der Versorgung eingesetzten Therapiemöglichkeiten. Es zeigen sich hier klinisch relevante Vorteile von Brexu-Cel bezüglich der Ansprechrate und insbesondere des Gesamtüberlebens sowie rezidivfreien Überlebens, deren Ausmaß insgesamt als beträchtlich eingestuft werden kann.

Dem gegenüber stehen die für eine CAR-T-Zelltherapie charakteristischen, früh auftretenden und in der Regel reversiblen Nebenwirkungen. Da verschiedene CAR-T-Zelltherapien bereits seit mehreren Jahren zugelassen sind, konnte bereits umfangreiche Erfahrung im Management dieser Nebenwirkungen gesammelt werden, und die Behandlung mit CAR-T-Zellen stellt mittlerweile eine gut etablierte Therapieoption, beispielsweise für erwachsene Patienten mit DLBCL ab dem zweiten Rezidiv sowie für pädiatrische und junge erwachsene ALL-Patienten bis einschließlich 25 Jahre, dar [5, 42].

In der Gesamtschau stellen die von einer CAR-T-Zelltherapie zu erwartenden Nebenwirkungen den Zusatznutzen von Brexu-Cel hinsichtlich der Wirksamkeitsendpunkte nicht in Frage. Somit kann für Brexu-Cel im Vergleich zu anderen in der Versorgung von r/r ALL-Patienten ab 26 Jahren eingesetzten Behandlungsmöglichkeiten ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-85: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten ab 26 Jahren mit r/r ALL	beträchtlich
ALL: Akute lymphatische Leukämie; r/r: rezidiert oder refraktär	

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Der Zusatznutzen von Brexu-Cel 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 Brexu-Cel erfolgt die Bewertung basierend auf der einarmigen Zulassungsstudie ZUMA-3, deren Ergebnisse im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt sind. Zusätzlich wird ein nicht

adjustierter indirekter Vergleich (historischer Vergleich) mit der retrospektiven Kohortenstudie SCHOLAR-3 dargestellt.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet

---

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

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

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

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

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

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. Autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/20/2344-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-peripheral-blood-t-cells-cd4-cd8-selected/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-cultured\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/20/2344-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-peripheral-blood-t-cells-cd4-cd8-selected/cd3-zeta-chimeric-antigen-receptor-cultured_en.pdf). [Zugriff am: 25.08.2022]
2. European Medicines Agency (EMA). EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for type II variation application - Tecartus (autologous peripheral blood T cells CD4 and CD8 selected and CD3 and CD28 activated transduced with retroviral vector expressing anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor and cultured). Treatment of acute lymphoblastic leukaemia. 2022.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 17. August 2022. Verfügbar unter: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO\\_2022-05-19\\_iK\\_2022-08-17.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2905/VerfO_2022-05-19_iK_2022-08-17.pdf). [Zugriff am: 25.08.2022]
4. 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.
  5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien - Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Stand: Mai 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 25.08.2022]
  6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Wirkstoff Blinatumomab D-610. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-642/2021-06-07\\_Wortprotokoll\\_Blinatumomab\\_D-610.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-642/2021-06-07_Wortprotokoll_Blinatumomab_D-610.pdf). [Zugriff am: 06.09.2022]
  7. Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas J-M, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica.* 2010;95(4):589-96.
  8. Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer.* 2010;116(24):5568-74.
  9. Gökbüget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2016;101(12):1524-33.
  10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Blinatumomab (Neubewertung nach Fristablauf). 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07\\_AM-RL-XII\\_Blinatumomab\\_D-289\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4699/2017-12-07_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-289_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
  11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Inotuzumab Ozogamicin Vom 18. Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18\\_AM-RL-XII\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4763/2018-01-18_AM-RL-XII_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
  12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin. Vom 21. Februar 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5585/2019-02-21\\_AM-RL-XII\\_Gemtuzumab-Ozogamicin\\_D-380\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5585/2019-02-21_AM-RL-XII_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
  13. 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). Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2020. Verfügbar unter:



- [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-529.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-092. KTE-X19 zur Behandlung der B-Vorläuferzell ALL. 2021.
  15. Woźniak K, Iżycki D. Cancer: a family at risk. *Przegląd menopauzalny = Menopause review*. 2014;13(4):253-61.
  16. National Cancer Institute. When Cancer Returns: Support for People with Cancer. 2019. Verfügbar unter: <https://www.cancer.gov/publications/patient-education/when-cancer-returns.pdf>. [Zugriff am: 25.08.2022]
  17. Fielding AK. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010;95(1):8-12.
  18. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*. 2013;121(7):1077-82.
  19. 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 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Blinatumomab. 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4452/2021-02-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Blinatumomab-D-610.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4452/2021-02-01_Nutzenbewertung-G-BA_Blinatumomab-D-610.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
  20. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide. 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/publications/user-guides/>. [Zugriff am: 25.08.2022]
  21. Rabin R, Charro Fd. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337-43.
  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 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Inotuzumab Ozogamicin. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Inotuzumab-Ozogamicin\\_D-297.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1999/2017-07-15_Nutzenbewertung-G-BA_Inotuzumab-Ozogamicin_D-297.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]
  23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 25.08.2022]
  24. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes*. 2007;5:70-.
  25. 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.
  26. European Medicines Agency (EMA). ICH Topic E2A - Clinical Safety Data Management: Definition and Standards for Expedited Reporting (CPMP/ICH/377/95). 1995. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>. [Zugriff am: 25.08.2022]
  27. Normand ST, Landrum MB, Guadagnoli E, Ayanian JZ, Ryan TJ, Cleary PD, et al. Validating recommendations for coronary angiography following acute myocardial infarction in the elderly: a matched analysis using propensity scores. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(4):387-98.

28. Stuart EA, Rubin DB. Best practices in quasiexperimental designs: Matching methods for causal inferences. In: Osborne JW, (Hrsg.). Best practices in quantitative methods. Los Angeles, CA: SAGE Publications.; 2008. S. 155-76
29. Shah BD, Bishop MR, Oluwole OO, Logan AC, Baer MR, Donnellan WB, et al. KTE-X19 anti-CD19 CAR T-cell therapy in adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: ZUMA-3 phase 1 results. *Blood*. 2021;138(1):11-22.
30. Shah BD, Ghobadi A, Oluwole OO, Logan AC, Boissel N, Cassaday RD, et al. KTE-X19 for relapsed or refractory adult B-cell acute lymphoblastic leukaemia: phase 2 results of the single-arm, open-label, multicentre ZUMA-3 study. *Lancet*. 2021;398(10299):491-502.
31. ClinicalTrials.gov. NCT02614066 - Titel: A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). 2022. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066>. [Zugriff am: 25.08.2022]
32. EU-CTR. 2015-005009-35 - Titel: 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). 0000. Verfügbar unter: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2015-005009-35](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35). [Zugriff am: 25.08.2022]
33. ICTRP. NCT02614066 - Titel: A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucel (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). 2021. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066>. [Zugriff am: 25.08.2022]
34. Kite Pharma Inc. Primary Analysis Clinical Study Report: 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). 2021.
35. Kite Pharma Inc. 21-Month Follow-up Analysis of ZUMA-3. Addendum to Module 5.3.5.2 ZUMA-3 Clinical Study Report. 2022.
36. Kite Pharma Inc. Non-interventional Final Study Report: A retrospective cohort study of adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia sampled from historical clinical trials (SCHOLAR-3). 2021.
37. Kite Pharma Inc. Addendum to Module 5.3.5.1 SCHOLAR-3 Clinical Study Report: A retrospective cohort study of adult subjects with relapsed or refractory B precursor acute lymphoblastic leukaemia sampled from historical clinical trials (SCHOLAR-3). 2021.
38. Kite Pharma. Study Protocol - 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), Amendment 7. 2021.
39. Amgen Europe B.V. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung (Blinatumomab). Stand: Juni 2021.
40. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel Vom 2. Mai 2019. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5742/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf). [Zugriff am: 08.09.2022]

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Richtlinie zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL). 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04\\_AM-RL\\_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5121/2021-11-04_AM-RL_ATMP-Qualitaetssicherungs-Richtlinie_BAnz.pdf). [Zugriff am: 26.08.2022]
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom - Leitlinie. Stand Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 25.08.2022]

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

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

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

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

<b>Datenbankname</b>	Embase Classic+Embase	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05. Juli 2022	
<b>Zeitsegment</b>	1947 bis 01. Juli 2022	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	exp brexucabtagene autoleucel/	191
2	brexucabtagen*.mp.	205
3	tecartus.mp	40
4	(kte-x19 or kte x19 or ktex19).mp.	63
5	1 or 2 or 3 or 4	219

<b>Datenbankname</b>	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05. Juli 2022	
<b>Zeitsegment</b>	1946 bis 01. Juli 2022	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	brexucabtagen*.mp.	42
2	tecartus.mp	9
3	(kte-x19 or kte x19 or ktex19).mp.	13
4	1 or 2 or 3	51

<b>Datenbankname</b>	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	05. Juli 2022	
<b>Zeitsegment</b>	1991 bis Mai 2022	
<b>Suchfilter</b>	keiner	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	brexucabtagen*.mp.	0
2	tecartus.mp	0
3	(kte-x19 or kte x19 or ktex19).mp.	2
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:

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

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

<b>Studienregister</b>	<i>ClinicalTrials.gov</i> (CT.gov)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
<b>Datum der Suche</b>	05. Juli 2022
<b>Suchstrategie</b>	tecartus OR brexucabtagene autoleucel OR kte-x19 OR kte x19 OR ktex19 [Intervention]
<b>Treffer</b>	<b>9</b>

<b>Studienregister</b>	<i>EU Clinical Trials Register</i> (EU CTR)
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	05. Juli 2022
<b>Suchstrategie</b>	tecartus OR "brexucabtagene autoleucel" OR kte-x19 OR "kte x19" OR ktex19
<b>Treffer</b>	<b>5</b>

<b>Studienregister</b>	<i>ICTRP Search Portal (WHO)</i>
<b>Internetadresse</b>	http://apps.who.int/trialsearch
<b>Datum der Suche</b>	05. Juli 2022
<b>Suchstrategie</b>	tecartus OR brexucabtagene autoleucel OR kte-x19 OR kte x19 OR ktex19
<b>Treffer</b>	<b>25 Einträge für 5 Studien</b>

**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
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT02601313	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313</a>	A1 andere Population
(2)	NCT02614066	A Study Evaluating the Safety and Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066</a>	A5 anderer Studientyp
(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. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480</a>	A7 anderer Publikationstyp
(4)	NCT03624036	Safety and Tolerability of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036</a>	A1 andere Population
(5)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626</a>	A2 andere Intervention
(6)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756</a>	A1 andere Population

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(7)	NCT04880434	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880434">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880434</a>	A1 andere Population
(8)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041309</a>	A5 anderer Studientyp
(9)	NCT05414162	Multiparametric Cardiac MRI in Patients Under CAR T-cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162</a>	A5 anderer Studientyp
<b>EU-CTR</b>			
(10)	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 Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27</a>	A1 andere Population
(11)	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 Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35</a>	A5 anderer Studientyp
(12)	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 Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30</a>	A7 anderer Publikationstyp
(13)	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 Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38</a>	A1 andere Population
(14)	2020-005843-21	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005843-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005843-21</a>	A5 anderer Studientyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>ICTRP</b>			
(15)	NCT02614066	A Study Evaluating Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02614066</a>	A5 anderer Studientyp
(16)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626</a>	A2 andere Intervention
(17)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162756</a>	A1 andere Population
(18)	NCT04880434	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434</a>	A1 andere Population
(19)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309</a>	A5 anderer Studientyp

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>Clinicaltrials.gov</b>			
(1)	NCT02601313	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601313</a>	A1 andere Population
(2)	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. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480</a>	A1 andere Population
(3)	NCT03624036	Safety and Tolerability of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Adults With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624036</a>	A1 andere Population
(4)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626</a>	A2 andere Intervention
(5)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04162756</a>	A1 andere Population
(6)	NCT04880434	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880434">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04880434</a>	A1 andere Population
(7)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041309">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05041309</a>	A7 anderer Publikationstyp
(8)	NCT05414162	Multiparametric Cardiac MRI in Patients Under CAR T-cell Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162</a>	A7 anderer Publikationstyp

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>			
(9)	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 Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005008-27</a>	A1 andere Population
(10)	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 Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30</a>	A1 andere Population
(11)	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 Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001923-38</a>	A1 andere Population
(12)	2020-005843-21	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. EU Clinical Trials Register. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005843-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005843-21</a>	A7 anderer Publikationstyp
<b>ICTRP</b>			
(13)	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03642626</a>	A2 andere Intervention
(14)	NCT04162756	Study of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) for the Treatment of Individuals With Relapsed/Refractory B-Cell Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04162756</a>	A1 andere Population
(15)	NCT04880434	Study to Evaluate the Efficacy of Brexucabtagene Autoleucl (KTE-X19) in Participants With Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma (Cohort 3). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04880434</a>	A1 andere Population
(16)	NCT05041309	Long-term Follow-up Study for Participants of Kite-Sponsored Interventional Studies Treated With Gene-Modified Cells. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 05.07.2022]. Verfügbar unter: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05041309</a>	A7 anderer 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 4-86 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 4-86 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ZUMA-3

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	ZUMA-3 ist eine multizentrische Phase-1/2-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Brexu-Cel bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL.  Mit dieser Studie soll unterschieden werden zwischen einer Behandlung mit einer tatsächlichen OCR-Rate von 40% oder weniger und einer Behandlung mit einer tatsächlichen OCR-Rate von 65 % oder mehr. Die Hypothese ist, dass die OCR-Rate bei Brexu-Cel deutlich über 40 % liegt.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	ZUMA-3 ist eine multizentrische, einarmige, offene Phase-1/2-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Brexu-Cel bei erwachsenen Patienten mit r/r ALL. In dieser Studie ist r/r definiert als eine der folgenden Situationen: primäre Refraktärität; erster Rückfall nach einer Remission von ≤ 12 Monaten; rezidiert oder refraktär nach zwei oder mehr Therapien; rezidiert oder refraktär nach einer allo SZT (vorausgesetzt, die Transplantation erfolgte ≥ 100 Tage vor der Aufnahme in die Studie und es wurden ≤ 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie keine immunsuppressiven Medikamente eingenommen). Patienten mit Ph+ ALL können in die Studie aufgenommen werden wenn sie eine TKI-Therapie nicht vertragen oder wenn sie nach der Behandlung mit mindestens zwei unterschiedlichen TKI rezidiert oder refraktär sind. Die Studie ist in Phase 1 und Phase 2 unterteilt.  <b>Phase 1</b> Während der Phase 1 werden etwa 3-12 Patienten mit hochgradiger ALL Erkrankung [M3 Knochenmark (> 25 % leukämische Blasten) oder ≥ 1.000 Blasten/mm <sup>3</sup> im peripheren Kreislauf], die für dosislimitierende Toxizität (DLT) auswertbar sind, untersucht, um die Sicherheit von Brexu-Cel zu bewerten. Ein internes Sicherheitsprüfungsteam des Studiensponsors wird in

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusammenarbeit mit mindestens einem Prüfarzt der Studie die Sicherheitsdaten prüfen und auf der Grundlage der Häufigkeit von DLTs und des allgemeinen Sicherheitsprofils von Brexu-Cel Empfehlungen für die weitere Aufnahme in Phase 1 oder den Übergang zu Phase 2 abgeben. Bis zu etwa 40 zusätzliche Patienten mit hoher oder niedriger Krankheitslast können zur weiteren Bewertung der Sicherheit aufgenommen werden.</p> <p><b>Phase 2</b></p> <p>In Phase 2 werden etwa 50 Patienten im Rahmen des mITT Analysesets (Patienten, die in Phase 2 eingeschlossen und mit Brexu-Cel behandelt wurden) untersucht, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Brexu-Cel zu bewerten.</p> <p>Ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board (DSMB) wird die Sicherheitsdaten im Rahmen einer Zwischenanalyse während der Phase 2 der Studie überprüfen. In dieser Zwischenanalyse wird das DSMB die Sicherheitsdaten überprüfen, nachdem 20 Patienten der Phase 2 mit Brexu-Cel behandelt wurden und die Möglichkeit hatten, für 30 Tage nach der Brexu-Cel Infusion beobachtet zu werden. Jeder Patient wird seine Einwilligung geben und für die Teilnahme an der Studie geprüft werden. Sobald sie für geeignet befunden und in die Studie aufgenommen wurden, unterliegt jeder Patient unabhängig von der Studienphase dem gleichen Studienbehandlungsplan und den gleichen verfahrenstechnischen Anforderungen und durchläuft die folgenden Studienphasen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Screening</li> <li>- Enrollment/Leukapherese</li> <li>- CSF-Prophylaxe und ggf. Brückentherapie</li> <li>- Konditionierende Chemotherapie</li> <li>- Behandlung mit der Studienmedikation</li> <li>- Auswertung nach der Behandlung</li> <li>- Langzeit-Follow-up Periode</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Für jedes Protokollamendment wurden alle Änderungen in einem separaten Dokument zusammengefasst. Diese wurden den Studienunterlagen zur ZUMA-3 in Modul 5 beigelegt. Im Folgenden sind nur die relevanten Änderungen der Methodik nach Studienbeginn aufgeführt.</p> <p><b>Amendment 1 (4.10.2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der Einschlusskriterien.</li> </ul> <p><b>Amendment 2 (9.11.2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verfeinerung der Einschlusskriterien.</li> </ul> <p><b>Amendment 3 (28.7.2016)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte Einschlusskriterien, einschließlich der Berücksichtigung einer vorherigen Blinatumomabbehandlung und des Ausschlusses von Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte.</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 4 (10.3.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue Ausschlusskriterien im Zusammenhang mit einer schweren Überempfindlichkeit gegen Aminoglykoside oder einen in der Studie verwendeten Wirkstoff hinzugefügt.</li> </ul> <p><b>Amendment 5 (25.10.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Verfeinerung der Einschlusskriterien, einschließlich der Definition von r/r</li> </ul> <p><b>Amendment 6 (31.10.2018)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung von EQ-5D Messzeitpunkten während der Long-term Follow-up Periode</li> </ul> <p><b>Amendment 7 (14.12.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstellung eines Long-term Follow-up Protokolls um Patienten die Beendigung des 15 Jahres Follow ups nach Infusion nach diesem Protokoll zu ermöglichen. Dabei werden sie für Sicherheitsendpunkte nachbeobachtet während die Belastung durch andere studienspezifische Beurteilungen reduziert wird.</li> </ul>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Finale Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• R/r ALL, definiert als eine der folgenden Erkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primär refraktäre Erkrankung</li> <li>• Erstes Rezidiv, wenn erste Remission ≤12 Monate</li> <li>• Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien</li> <li>• Rezidierte oder refraktäre Erkrankung nach allo SZT, vorausgesetzt, die Transplantation erfolgte ≥ 100 Tage vor der Aufnahme in die Studie und nimmt es wurden ≤ 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie keine immunsuppressiven Medikamente eingenommen</li> </ul> </li> <li>• Morphologische Erkrankung des Knochenmarks (&gt; 5 % Blasten)</li> <li>• Patienten mit Ph<sup>+</sup>-Krankheit können in die Studie aufgenommen werden, wenn sie eine TKI-Therapie nicht vertragen oder wenn sie nach der Behandlung mit mindestens zwei verschiedenen TKI rezidiert oder refraktär sind.</li> <li>• 18 Jahre oder älter</li> <li>• ECOG-PS von 0 oder 1</li> <li>• ANC ≥500/μL, es sei denn, die Zytopenie ist nach Ansicht des Hauptprüfarztes (PI) auf eine zugrundeliegende Leukämie zurückzuführen und durch eine Leukämietherapie potenziell reversibel</li> <li>• Thrombozytenzahl ≥ 50.000/μL, es sei denn, die Zytopenie ist nach Ansicht des PI auf eine zugrundeliegende Leukämie zurückzuführen und durch eine Leukämietherapie potenziell reversibel</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute Lymphozytenzahl <math>\geq 100/\mu\text{L}</math></li> <li>• Angemessene Nieren-, Leber-, Lungen- und Herzfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kreatinin-Clearance (geschätzt nach Cockcroft Gault) <math>\geq 60 \text{ cc/min}</math></li> <li>• Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5 \text{ mg/dl}</math>, außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom</li> <li>• Linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) <math>\geq 50 \%</math>, keine Anzeichen eines Perikardergusses, durch ein ECHO festgestellt, keine funktionelle Klassifizierung der NYHA-Klassen III oder IV und keine klinisch signifikanten Arrhythmien</li> <li>• Kein klinisch signifikanter Pleuraerguss</li> <li>• Basissauerstoffsättigung <math>&gt; 92 \%</math> bei Raumluft</li> </ul> </li> <li>• Patientinnen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Schwangerschaftstest im Serum oder Urin vorweisen</li> <li>• Bei Patienten, die zuvor mit Blinatumomab behandelt wurden, muss die CD19-Expression auf Blasten, die aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut gewonnen wurden, nach Abschluss der letzten vorangegangenen Therapielinie dokumentiert sein. Wenn die CD19 Expression quantifiziert wird, müssen die Blasten zu <math>\geq 90 \%</math> CD19 positiv sein.</li> </ul> <p><b>Finale Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose einer Burkitt-Leukämie/eines Burkitt-Lymphoms nach der WHO Klassifikation oder einer chronischen myeloischen Leukämie mit lymphatischer Blastenkrise.</li> <li>• Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, außer nicht-melanomem Hautkrebs oder Karzinom in situ (z. B. Gebärmutterhals, Blase, Brust), es sei denn, sie sind seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei.</li> <li>• Schwere Überempfindlichkeitsreaktion auf Aminoglykoside oder einen der in dieser Studie verwendeten Wirkstoffe in der Vorgeschichte.</li> <li>• Anomalien des Zentralnervensystem (ZNS), definiert als eine der folgenden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer CNS-3 Erkrankung, definiert als nachweisbare zerebrospinale Blastenzellen in einer Liquorprobe mit <math>\geq 5</math> Leukozyten pro <math>\text{mm}^3</math> mit oder ohne neurologische Veränderungen.</li> <li>• Vorhandensein einer CNS-2 Erkrankung, definiert als nachweisbare zerebrospinale Blastenzellen in einer Liquorprobe mit <math>&lt; 5</math> Leukozyten pro <math>\text{mm}^3</math> mit neurologischen Veränderungen. Hinweis: Patienten mit CNS-1 (keine nachweisbare Leukämie im Liquor) und solche mit CNS-2 ohne klinisch erkennbare neurologische Veränderungen können an der Studie teilnehmen.</li> <li>• Vorgeschichte oder Vorhandensein einer Erkrankung des ZNS wie Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnkrankheit, Autoimmunerkrankung mit ZNS Beteiligung, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES) oder Hirnödem.</li> </ul> </li> <li>• Vorgeschichte eines begleitenden genetischen Syndroms, das mit Knochenmarkversagen einhergeht, wie Fanconi Anämie, Kostmann-Syndrom, Shwachman-Diamond-Syndrom.</li> </ul>
--	--	---

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte eines begleitenden genetischen Syndroms, das mit Knochenmarkversagen einhergeht, wie Fanconi-Anämie, Kostmann-Syndrom oder Shwachman-Diamond-Syndrom.</li> <li>• Myokardinfarkt in der Vorgeschichte, kardiale Angioplastie oder Stenting, instabile Angina oder eine andere klinisch bedeutsame Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor der Aufnahme in die Studie.</li> <li>• Vorgeschichte einer symptomatischen tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor Studienbeginn.</li> <li>• Primäre Immunschwäche</li> <li>• Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, dem Hepatitis-B-Virus oder dem Hepatitis-C-Virus. Eine Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Anamnese war zulässig, wenn die Viruslast durch quantitative Polymerase-Kettenreaktion und/oder Nukleinsäuretests nicht nachweisbar war.</li> <li>• Vorhandensein einer Pilz-, bakteriellen, viralen oder sonstigen Infektion, die nicht unter Kontrolle war oder eine antimikrobielle Behandlung erforderte. Einfache Harnwegsinfektionen und unkomplizierte bakterielle Pharyngitis waren zulässig, wenn sie auf eine aktive Behandlung ansprachen und nach Rücksprache mit dem medizinischen Betreuer des Kites.</li> <li>• Vorangegangene Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Systemische Salvage-Therapie (einschließlich Chemotherapie, TKIs für Ph<sup>+</sup> ALL und Blinatumomab) innerhalb von einer Woche oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer war) vor der Aufnahme in die Studie.</li> <li>• Vorherige CD19 gerichtete Therapie mit Ausnahme von Blinatumomab.</li> <li>• Vorgeschichte eines neurologischen Ereignisses des CTCAE Grades 4 oder eines CRS des Grades 4 mit zugelassener vorheriger CD19 gerichteter Therapie.</li> <li>• Behandlung mit Alemtuzumab innerhalb von 6 Monaten vor der Einschreibung, Clofarabin oder Cladribin innerhalb von 3 Monaten vor der Einschreibung oder PEG-Asparaginase innerhalb von 3 Wochen vor der Einschreibung</li> <li>• Spender-Lymphozyteninfusion innerhalb von 28 Tagen vor der Aufnahme in die Studie.</li> <li>• Jedes Medikament, das innerhalb von 4 Wochen vor der Aufnahme zur Behandlung der Graft-versus-Host-Krankheit (GvHD) eingesetzt wurde (z. B. Calcineurin-Inhibitoren, Methotrexat, Mycophenolat, Rapamycin oder Thalidomid) oder immunsuppressive Antikörper, die innerhalb von 4 Wochen vor der Aufnahme eingesetzt wurden (z. B. Anti-CD20,</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anti-Tumornekrosefaktor, Anti-IL-6 oder Anti-IL-6-Rezeptor).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 3 Halbwertszeiten müssen nach einer vorherigen systemischen hemmenden/stimulierenden Immun-Checkpoint-Molekültherapie vor der Aufnahme verstrichen sein (z. B. Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, OX40-Agonisten, 4-1BB-Agonisten).</li> <li>• Eine Kortikosteroidtherapie in pharmakologischer Dosierung (&gt; 5 mg/Tag Prednison oder gleichwertige Dosen anderer Kortikosteroide) und andere immunsuppressive Medikamente müssen 7 Tage vor der Aufnahme in die Studie vermieden worden sein.</li> <li>• Vorhandensein von Verweilkanälen oder Drainagen (z. B. perkutane Nephrostomiekanüle, verweilender Foley-Katheter, Gallendrainage oder Pleura-/Peritoneal-/Perikardkatheter). Ommaya-Reservoirs und spezielle zentrale Venenzugangskatheter wie ein Portkatheter oder Hickman-Katheter waren zulässig.</li> <li>• Akute GvHD Grad II-IV nach Glucksberg Kriterien oder Schweregrad B-D nach dem Index des International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) akute oder chronische GvHD, die eine systemische Behandlung innerhalb von 4 Wochen vor der Aufnahme in die Studie erfordert.</li> <li>• Lebendimpfstoff <math>\leq</math> 4 Wochen vor Studieneinschluss.</li> <li>• Patientinnen im gebärfähigen Alter, die schwanger waren oder stillten, wegen der potenziell gefährlichen Auswirkungen der vorbereitenden Chemotherapie auf den Fötus oder den Säugling. Frauen, die sich einer chirurgischen Sterilisation unterzogen hatten oder seit mindestens 2 Jahren postmenopausal waren, galten nicht als Frauen im gebärfähigen Alter.</li> <li>• Patienten beiderlei Geschlechts im gebärfähigen Alter, die nicht bereit waren, ab dem Zeitpunkt der Einwilligung bis 6 Monate nach Abschluss der Brexu-Cel eine Empfängniskontrolle durchzuführen.</li> <li>• Nach Einschätzung des Prüfers ist es unwahrscheinlich, dass der Patient alle nach dem Prüfplan erforderlichen Studienbesuche oder Verfahren, einschließlich der Nachuntersuchungen, absolviert oder die Anforderungen für die Teilnahme an der Studie erfüllt.</li> <li>• Vorgeschichte einer Autoimmunerkrankung (z. B. Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis oder systemischer Lupus), die zu einer Schädigung der Endorgane führte oder eine systemische Immunsuppression/systemische krankheitsmodifizierende Mittel innerhalb von 2 Jahren vor der Aufnahme in die Studie erforderte.</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	32 Zentren in den Ländern: Deutschland, Frankreich, Kanada, Niederlande und USA.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Brückenherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine Brückentherapie wird für alle Patienten empfohlen, insbesondere für Patienten mit hoher Krankheitslast beim Screening [M3 Knochenmark (&gt; 25 % leukämische Blasten) oder <math>\geq 1.000</math> Blasten/mm<sup>3</sup> im peripheren Blut].</li> <li>• Falls angezeigt, muss eine Brückentherapie nach der Leukapherese verabreicht werden und mindestens 7 Tage oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was kürzer ist, vor Beginn der konditionierenden Chemotherapie abgeschlossen sein.</li> <li>• Folgende Chemotherapieregime können als Brückentherapie eingesetzt werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Attenuated VAD: Nicht-liposomales Vincristin (1-2 mg IV wöchentlich) oder liposomales Vincristin (2,25 mg/m<sup>2</sup> KOF IV wöchentlich), Dexamethason 20-40 mg IV oder PO täglich für 3-4 Tage pro Woche. Optional: Doxorubicin 50 mg/m<sup>2</sup> KOF IV einmalig in der ersten Woche.</li> <li>• Mercaptopurin: 50-75 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag, oral</li> <li>• Hydroxyurea: Dosis titriert zwischen 15 und 50 mg/kg/Tag, oral, gerundet auf die nächste 500 mg Kapsel, kontinuierliche tägliche Gabe</li> <li>• DOMP: Dexamethason 6 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag oral (oder IV) zweimal täglich an Tag 1-5, Vincristin 1,5 mg/m<sup>2</sup> KOF (maximale Dosis 2 mg) IV an Tag 1, Methotrexat 20 mg/m<sup>2</sup> KOF oral wöchentlich, Mercaptopurin 50- 75 mg/m<sup>2</sup> KOF/Tag oral täglich</li> <li>• Attenuated FLAG/FLAG-IDA: Fludarabin 30mg/m<sup>2</sup> KOF IV Tag 1-2, Cytarabin 2 g/m<sup>2</sup> KOF IV Tag 1-2, G-CSF 5 µg/kg SC oder IV ab Tag 3 bis maximal zum Tag vor dem Beginn der konditionierenden Chemotherapie. Mit oder ohne Idarubicin 6 mg/m<sup>2</sup> KOF IV Tag 1-2.</li> <li>• Mini-Hyper CVAD (Zyklus A und/oder B): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zyklus A: Cyclophosphamid 150 mg/m<sup>2</sup> KOF alle 12 Stunden über 3 Tage, Dexamethason 20 mg/Tag IV oder oral täglich an Tag 1-4 und Tag 11-14, Vincristin 2 mg IV einmalig</li> <li>▪ Zyklus B: Methotrexat 250 mg/m<sup>2</sup> KOF IV über 24 Stunden an Tag 1, Cytarabin 0,5 g/m<sup>2</sup> KOF IV alle 12 Stunden, 4 Dosen an Tag 2 und Tag 3.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Die Regime können bei Ph+ ALL und Ph-like ALL mit einem TKI kombiniert werden.</li> <li>• Die zulässigen Chemotherapieschemata und deren Dosen sind Empfehlungen und können je nach Alter/Komorbiditäten oder gemäß lokalen oder institutionellen Richtlinien angepasst werden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>CSF-Prophylaxe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten erhalten eine CSF-Prophylaxe, die aus einem intrathekalen Regime gemäß den institutionellen oder nationalen Richtlinien besteht (z. B. Methotrexat 12 – 15 mg, Cytosinarabinosid 40 mg oder Dexamethason 4 mg oder eine äquivalente Steroiddosis).</li> <li>• Die CSF-Prophylaxe wird zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Screenings (z. B. zum Zeitpunkt der Screening-Lumbalpunktion) bis 7 Tage vor der Brexu-Cel Infusion verabreicht.</li> <li>• Patienten, die zu Beginn der Studie an einer CNS-2 Erkrankung leiden, müssen nach der Leukapherese und mindestens 7 Tage vor der Brexu-Cel Infusion eine CSF-Prophylaxe erhalten, es sei denn, die medizinische Aufsichtsbehörde von Kite hat etwas anderes genehmigt.</li> <li>• Mehrere Dosen der CSF-Prophylaxe können nach Ermessen des Prüfarztes in Übereinstimmung mit den institutionellen Richtlinien verabreicht werden, jedoch müssen zwischen der letzten Dosis der CSF-Prophylaxe und der Brexu-Cel Infusion mindestens 7 Tage vergehen.</li> <li>• Eine zusätzliche CSF-Prophylaxe kann nach Ermessen des Prüfarztes gemäß den institutionellen Richtlinien nach der Brexu-Cel Infusion verabreicht werden, sollte aber nach Möglichkeit mindestens 8 Wochen lang nach der Brexu-Cel Infusion vermieden werden.</li> </ul> <p><b>Konditionierende Chemotherapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Patienten erhalten eine Konditionierungschemotherapie bestehend aus Fludarabin und Cyclophosphamid.</li> <li>• Fludarabin wird in einer Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup>/Tag intravenös (IV) über 30 Minuten an Tag 4, Tag 3 und Tag 2 vor der Brexu-Cel Infusion verabreicht.</li> <li>• Cyclophosphamid wird in einer Dosis von 900 mg/m<sup>2</sup>/Tag intravenös über 60 Minuten am Tag -2 vor der Brexu-Cel Infusion verabreicht.</li> </ul> <p><b>Prüfpräparat (Brexu-Cel Infusion)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Tag der Brexu-Cel Infusion wird als Tag 0 betrachtet.</li> <li>• Die Brexu-Cel Infusion wird in Phase 1 der Studie (Dosisfindung) mit einer Zieldosis von 2 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T Zellen/kg, 1 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T Zellen/kg oder 0,5 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T Zellen/kg verabreicht. Für Phase 2 der Studie wurde basierend auf den Ergebnissen der Phase 1 die Zieldosis von 1 x 10<sup>6</sup> anti-CD19 CAR T Zellen/kg ausgewählt</li> <li>• Alle Patienten werden stationär aufgenommen, um die Brexu-Cel Infusion zu erhalten, gefolgt von einer mindestens</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		7-tägigen Beobachtungszeit, es sei denn, die Zulassungsbehörden des jeweiligen Landes verlangen etwas anderes.
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	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><b>Primäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase 1: Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UEs), definiert als dosisbegrenzende Toxizitäten (DLTs) in der Gruppe der auswertbaren DLTs.</li> <li>• Phase 2: Gesamtrate der kompletten Remission (CR + CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung [CRi]) nach zentraler Beurteilung</li> </ul> <p><b>Sekundäre Zielkriterien (Phase 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate der kompletten Remission (CR + CRi) nach Beurteilung des Prüfarztes.</li> <li>• Dauer des Ansprechens (DOR).</li> <li>• Minimal Residual Disease (MRD)-Negativität</li> <li>• Rate der allo SZT</li> <li>• Gesamtüberleben (OS).</li> <li>• Rezidivfreies Überleben (RFS).</li> <li>• Inzidenz von UEs und CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Gradveränderungen der Sicherheitslaborwerte.</li> <li>• Inzidenz von anti-Brexu-Cel Antikörpern.</li> <li>• Veränderungen des EQ-5D-Wertes und des VAS-Wertes im Laufe der Zeit (nur Phase 2).</li> </ul> <p><b>Explorative Zielkriterien (Phase 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlungsbedingte Sterblichkeitsrate 100 Tage nach allo SZT.</li> <li>• Vollständige Remission mit teilweiser hämatologischer Erholung (CRh).</li> <li>• Rate des blastenfreien hypoplastischen oder aplastischen Knochenmarks.</li> <li>• Rate der partiellen Remission (PR).</li> <li>• Die Gesamtrate der kompletten Remission (CR + CRi), die MRD-Negativität und die DOR bei den Patienten, die ein zweites Mal mit Brexu-Cel behandelt wurden.</li> <li>• Menge und Aktivität von CAR +T Zellen sowie Vorhandensein von CD19<sup>+</sup> Zellen in Blut und Knochenmark.</li> <li>• Zytokinspiegel in Serum und Liquor.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Für jedes Protokollamendment wurden alle Änderungen in einem separaten Dokument zusammengefasst. Diese wurden den Studienunterlagen zur ZUMA-3 in Modul 5 beigefügt. Im Folgenden sind nur die relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn aufgeführt.</p> <p><b>Amendment 1 (4.10.2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte sekundäre und explorative Endpunkte</li> </ul> <p><b>Amendment 2 (9.11.2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klärung der Kriterien für Ansprechen und Definitionen für CR, CRh, CRi und CRp</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 3 (28.7.2016)</b></p> <p>Aktualisierte primäre, sekundäre und explorative Endpunkte zur Klärung der Definition von CR, CRh, CRi, BFBM und RFS</p> <p><b>Amendment 4 (10.03.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung der MRD-Negativität als sekundären Endpunkt</li> </ul> <p><b>Amendment 5 (25.10.2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierte Definition der OCR Rate von CR + CRh zu CR + CRi</li> <li>• Aktualisierte Definition von OCR, DOR und RFS</li> <li>• Aktualisierte Stichprobengröße in Phase 1 von 30 auf 40 Patienten und gesamt von 90 auf 100 Patienten</li> <li>• Aktualisierte Raten für Hypothesentestung: OCR Rate von 20% auf 40% und MRD-Negativität von 15% auf 30%</li> </ul> <p><b>Amendment 6 (31.10.2018)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung von EQ-5D Messzeitpunkten während der Long-term Follow-up Period</li> </ul> <p><b>Amendment 7 (14.12.2021)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erstellung eines Long-term Follow-up Protokolls um Patienten die Beendigung des 15 Jahres Follow ups nach Infusion nach diesem Protokol zu ermöglichen. Dabei werden sie für Sicherheitsendpunkte nachbeobachtet während die Belastung durch andere studienspezifische Beurteilungen reduziert wird.</li> </ul>
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Drei bis 12 Patienten sollten für die Bewertung von DLTs in Phase 1 rekrutiert werden und bis zu etwa 40 weitere Patienten sollten in Phase 1 rekrutiert werden, um die Sicherheit weiter zu bewerten. Etwa 50 Patienten sollten in die Phase 2 aufgenommen werden. Insgesamt sollten in den Phasen 1 und 2 zusammen etwa 100 Patienten eingeschlossen und behandelt werden.</p> <p>In dieser Studie wurde ein einarmiges Design verwendet, um eine Verbesserung der OCR Rate zu testen. Eine Stichprobengröße von 50 Patienten in Phase 2 sollte eine Aussagekraft von ca. 93% bieten, um zwischen einer aktiven Therapie mit einer wahren OCR Rate von 65% und einer Therapie mit einer Ansprechrage von <math>\leq 40\%</math> zu unterscheiden, bei einem einseitigen Alphaniveau von 0,025. Ein Step-Down Test des sekundären Endpunkts MRD-Negativität sollte nur dann gegen eine MRD-Negativitätsrate von 30% durchgeführt werden, wenn der Test der OCR Rate statistische Signifikanz erreicht, so dass der familiäre Typ-I Fehler bei diesem hierarchischen Testschema auf einem einseitigen Niveau von 2,5% kontrolliert würde. EAST Version 6 wurde verwendet, um die Funktionsmerkmale dieses Designs zu bewerten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	Während der Phase 2 sollten eine Zwischen- und eine Primäranalyse durchgeführt werden. Die Zwischenanalyse sollte sich ausschließlich auf die Sicherheit beziehen und von einem unabhängigen Datenüberwachungsausschuss (DSMB) durchgeführt werden, nachdem 20 Patienten in Phase 2 mit



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	Brexu-Cel behandelt worden waren und die Möglichkeit hatten, 30 Tage lang nach der Brexu-Cel Infusion beobachtet zu werden. Zusätzliche Zwischenanalysen zur Sicherheit könnten vom DSMB angefordert werden.  Die primäre Analyse sollte durchgeführt werden, wenn die Rekrutierung der gesamten Studie abgeschlossen war und der letzte behandelte Patient im mITT die Möglichkeit hatte, die Krankheitsbewertung im Monat 6 abzuschließen.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	a) nein b) nein c) ja (unabhängiges Review Komitee)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>OCR</b></p> <p>Es wird die Patienteninzidenz der OCR (CR + CRi) berechnet. Ein exakter Binomialtest wird verwendet, um die beobachtete Remissionsrate gemäß zentraler Beurteilung im mITT Analyseset mit der hypothetischen historischen Kontrollrate von 40% zu vergleichen. Die Inzidenz des besten Ansprechens von CR und CRi wird tabellarisch dargestellt. Es werden KI für die Gesamtrate der OCR (CR + CRi) sowie für die CR und CRi Rate separat angegeben, die mit der Clopper-Pearson-Methode berechnet werden.</p> <p>Die primäre Analyse der OCR umfasst Patienten aus dem mITT Analyseset der Phase 2. Eine Sensitivitätsanalyse der CR wird im FAS Analyseset durchgeführt.</p> <p>Die CR Rate wird jeweils für die das mITT und FAS Analyseset berechnet. Für die CR Rate wird ein 95% -KI nach der Clopper-Pearson-Methode angegeben.</p> <p>Die Gesamtrate der OCR (CR + CRi) mit 95%-KI wird für Subgruppen des mITT Analysesets erstellt, die durch Kovariaten definiert sind, wenn es mindestens 10% Beobachtungen in zwei oder mehr (falls zutreffend) Unterkategorien der Kovariate gibt. Für jede dieser Gruppen wird ein Forest-Plot des Anteils (und 95%-KI) der Patienten, die CR oder CRi erreichen, erstellt.</p> <p>Analysen der OCR gemäß Prüfarztbeurteilung in Phase 1 können jederzeit während Phase 1 durchgeführt werden. Der Zweck dieser Analysen kann Veröffentlichungen, eine vorläufige Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und Entscheidungen über die Dosis umfassen.</p> <p>Es werden CR + CRi Raten, CR Raten und 95%-KI für jede Dosiskohorte (falls zutreffend) in Phase 1 erstellt.</p> <p><b>DOR</b></p> <p>Für die primäre Analyse der DOR wird die Kaplan-Meier-Methode verwendet, wobei alle Rückfälle und Todesfälle als Ereignisse für die Dauer des Ansprechens betrachtet werden. Die reverse Kaplan-Meier-Methode wird verwendet, um die mediane Follow-up Zeit für die DOR zu schätzen. Es werden Kaplan-Meier Plots, eine Schätzung des Medians der DOR und zweiseitige 95%-KI erstellt. Es werden Schätzungen des Anteils der Patienten, die nach 3 Monaten immer noch ansprechen, vorgelegt. Die Anzahl der zensierten Patienten und die Gründe für die Zensierung werden zusammengefasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine Sensitivitätsanalyse der DOR kann im FAS Analyseset durchgeführt werden.</p> <p>Es wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die nach der allo SZT erhaltenen Krankheitsbewertungen in die Ableitung der DOR einbezogen werden.</p> <p>Es wird eine Sensitivitätsanalyse der DOR durchgeführt, bei der die DOR für Patienten, die sich einer TKI Therapie unterziehen, bei der letzten Krankheitsbewertung vor der Wiederaufnahme der TKI Therapie zensiert wird.</p> <p><b>MRD-Negativität</b></p> <p>Die MRD-Negativität und die 95%-KI werden für alle behandelten Patienten geschätzt, außerdem getrennt für Patienten mit CR und Patienten mit CRi sowie für beide Patientengruppen zusammen.</p> <p><b>Allo SZT</b></p> <p>Die Inzidenzrate der allo SZT im Rahmen der Studie wird nach der Gesamtzahl der Patienten, der Patienten mit CR + CRi, der Patienten mit CR und der Patienten mit CRi zusammengefasst. Entsprechende 95%-KI werden erstellt.</p> <p><b>RFS</b></p> <p>Es werden Kaplan-Meier Plots, Schätzungen des medianen RFS und zweiseitige 95%-KI erstellt. Es werden Schätzungen der RFS Raten in 3-Monats-Intervallen vorgelegt. Die Anzahl der Patienten, die zensiert wurden, und die Gründe für die Zensierung werden zusammengefasst. Das mediane RFS wird für MRD-negative Patienten und MRD-positive Patienten geschätzt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse des RFS kann im FAS Analyseset durchgeführt werden. Das RFS für die eingeschlossenen Patienten ist definiert als die Zeit von Studieneinschluss bis zum Rückfall oder Tod aus beliebiger Ursache.</p> <p>Es wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der die nach der allo SZT erhaltenen Krankheitsbewertungen in die Ableitung des RFS einbezogen werden.</p> <p><b>OS</b></p> <p>Es werden Kaplan-Meier Plots, Schätzungen des medianen OS und zweiseitige 95%-KI erstellt. Es werden Schätzungen der OS Raten in 3-Monats-Intervallen vorgelegt. Die Anzahl der zensierten Patienten und die Gründe für die Zensierung werden zusammengefasst. Das mediane OS wird für MRD-negative und MRD-positive Patienten geschätzt.</p> <p>Für jeden Patienten wird eine grafische Zusammenfassung der Zeit bis zum Erreichen von CR oder CRi, DOR, erneute Behandlung, Rezidiv und Tod ab dem Zeitpunkt der Brexu-Cel</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infusion auf einer horizontalen Zeitachse ("Swim-Lane-Plot") erstellt.</p> <p>Eine Sensitivitätsanalyse des OS kann im FAS Analyseset durchgeführt werden. Das OS für die eingeschlossenen Patienten ist definiert als die Zeit von Studieneinschluss bis zum Tod aufgrund jeglicher Ursache.</p> <p><b>EQ-5D und EQ-5D VAS (Phase 2)</b></p> <p>Die EQ-5D- und EQ-5D VAS-Scores werden jeweils zu Baseline und nach den Behandlungsvisiten während der Studie gemessen und zusammengefasst. Änderungen gegenüber dem Ausgangswert werden ebenfalls für jede Behandlungsvisite deskriptiv zusammengefasst, mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung der VAS-Scores, definiert als eine Änderung um <math>\geq 7</math> Punkte.</p> <p><b>Gesamtrate der vollständigen Remission (CR + CRi) bei Patienten, die erneut mit Brexu-Cel behandelt wurden</b></p> <p>Die Patienteninzidenz der mit Brexu-Cel erneut behandelten Patienten wird tabellarisch erfasst. Die Patienteninzidenz von CR, CRi und CR + CRi zusammen nach einer erneuten Behandlung bei Patienten, die mit Brexu-Cel behandelt wurden, wird tabellarisch dargestellt. Entsprechende KI werden angegeben.</p> <p>Eine erneute Behandlung mit Brexu-Cel wurde ab dem Protokollamendment 7 nicht mehr empfohlen.</p> <p><b>DOR bei Patienten, die erneut mit Brexu-Cel behandelt wurden</b></p> <p>Für die Analyse der DOR nach einer erneuten Behandlung bei Patienten, die auf eine erneute Behandlung mit Brexu-Cel ansprechen, werden dieselben Methoden wie für die Analyse der DOR verwendet.</p> <p>Eine erneute Behandlung mit Brexu-Cel wurde ab dem Protokollamendment 7 nicht mehr empfohlen.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Die folgenden Kovariaten können zur Untersuchung der Wirksamkeit und/oder Sicherheit in Subgruppen oder Kovarianzanalysen verwendet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG-PS bei Studienbeginn (0; 1)</li> <li>• Alter bei Studienbeginn (&lt;65 Jahre; <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich; weiblich)</li> <li>• Abstammung (kaukasisch; afroamerikanisch; asiatisch; andere - die Kategorien können je nach Zuwachs zusammengelegt oder erweitert werden)</li> <li>• Region (Nordamerika; Europa)</li> <li>• Subgruppe r/r (Primärrefraktär (refraktär gegenüber der Erstlinientherapie), erster Rückfall, wenn die Dauer der ersten Remission &lt;12 Monate war, rezidiert oder refraktär</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>gegenüber der Zweit- oder Dritttherapie, rezidiert oder refraktär nach allo SZT)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Blinatumomabbehandlung (ja; nein)</li> <li>• Vorherige InO-Behandlung (ja; nein)</li> <li>• Vorherige allo SZT (ja; nein)</li> <li>• Extramedulläre Erkrankung (ja; nein)</li> <li>• Vorangegangene Therapien (1; 2; &gt;2 - die Kategorien können je nach Auftreten geändert werden)</li> <li>• prozentuale Knochenmarksblasten beim Screening (&lt; 50 %; ≥ 50 %)</li> <li>• Periphere Blasten (0; &gt;0 bis 1.000, &gt;1.000 Blasten/mm<sup>3</sup>)</li> <li>• Normaler Karyotyp</li> <li>• CD19 Expression auf der Grundlage der zentralen Messung (positiv; negativ)</li> <li>• Philadelphia-Chromosom t(9;22) (ja; nein)</li> <li>• MLL-Translokation (gemischte Leukämie) t(4;11) t(8;14) (ja; nein)</li> <li>• Komplexer Karyotyp (≥ 5 chromosomale Anomalien) (ja; nein)</li> <li>• Geringe Hypodiploidie (30-39 Chromosomen) (ja; nein)</li> <li>• Nahezu Triploidie (60-78 Chromosomen) (ja; nein)</li> <li>• Brückentherapie (ja; nein)</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
<b>13a</b>	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	Siehe Flow-Chart
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient eingeschlossen (7.3.2016)</li> <li>• Letzte Beobachtung und Cut-off-Datum für die Primäranalyse (9.9.2020)</li> <li>• Cut-off-Datum für Follow-up Analyse zu Monat 21 (23.7.2021)</li> </ul>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie läuft noch

a: nach CONSORT 2010.

ALL: Akute lymphatische Leukämie; ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count); BFBM: Blastenfreies hypoplastisches oder aplastisches Knochenmark (Blast-Free Hypoplastic or Aplastic Bone Marrow); Brexu-Cel: Brexucabtagen-Autoleucel; CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery); CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CSF: Cerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal Fluid); CVAD: Cyclophosphamid, Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Cytarabin; DLT: Dosislimitierende Toxizität; DOMP: Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Mercaptopurin; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); DSMB: Data Safety Monitoring Board; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full-Analysis-Set; GvHD: Graft versus Host Disease; IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry; IDA: Idarubicin; InO: Inotuzumab Ozogamicin; ITT: Intention to treat; r/r: rezidiert oder refraktär; WHO: World Health Organization; ZNS: Zentrales Nervensystem

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

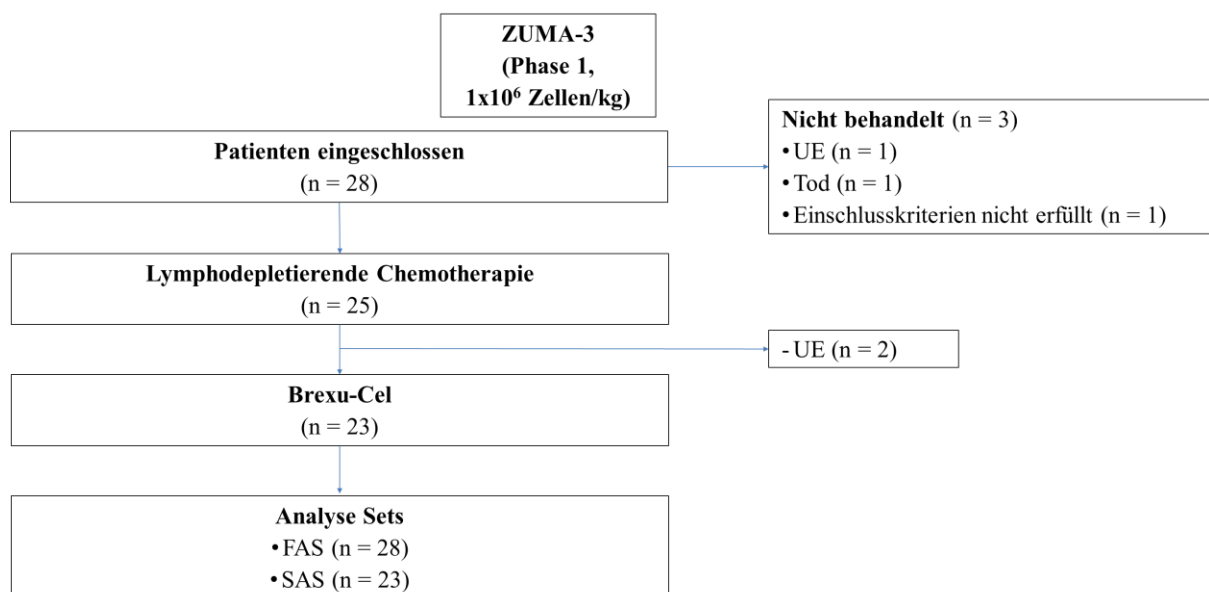
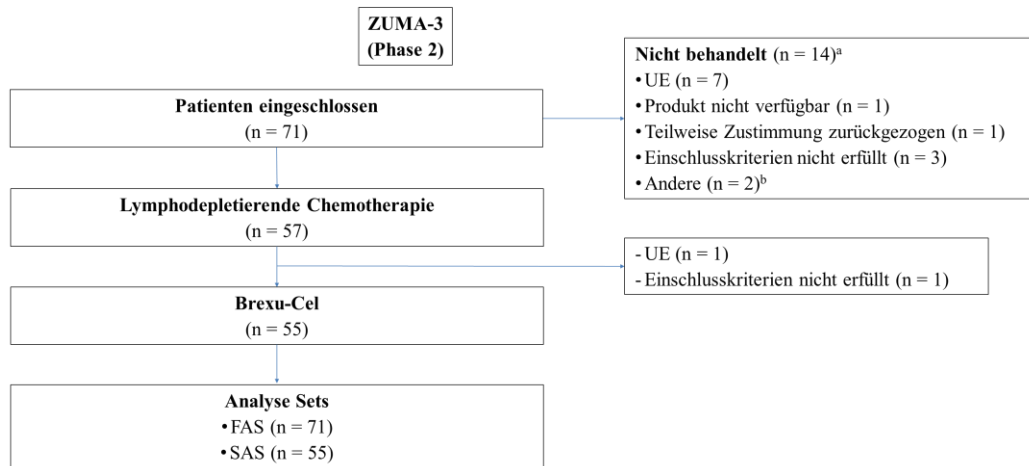


Abbildung 58: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 1, Studienpopulation)



<sup>a</sup> Für 6 Patienten wurden die Produkte nicht erfolgreich hergestellt. Die Prüfzentren meldeten, dass die Patienten aus den folgenden Gründen nicht behandelt wurden: UE (1 Patient), Produkt nicht verfügbar (1 Patient), teilweise Zustimmung zurückgezogen (1 Patient), Eignung nicht erfüllt (1 Patient) und andere (2 Patienten).

<sup>b</sup> Bei einem Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung, nachdem das Produkt aus drei Leukaphereseversuchen nicht erfolgreich hergestellt werden konnte und ein Patient wurde als klinisch nicht stabil eingestuft, um mit der CAR-T Zelltherapie fortzufahren, nachdem das Produkt aus dem ersten Leukaphereseversuch nicht erfolgreich hergestellt werden konnte.

Abbildung 59: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 2, Studienpopulation)

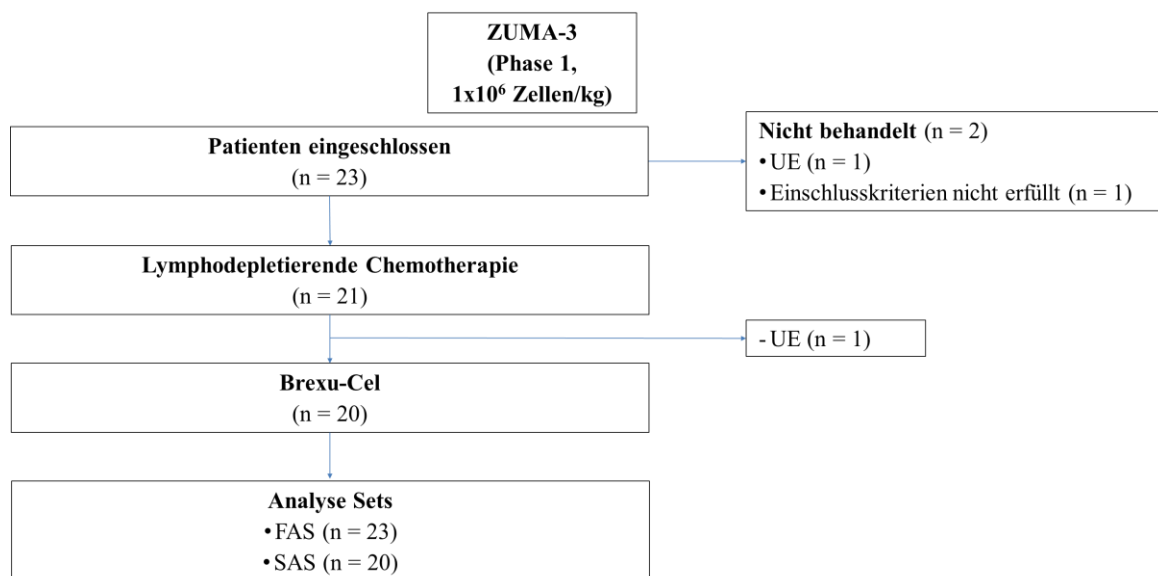
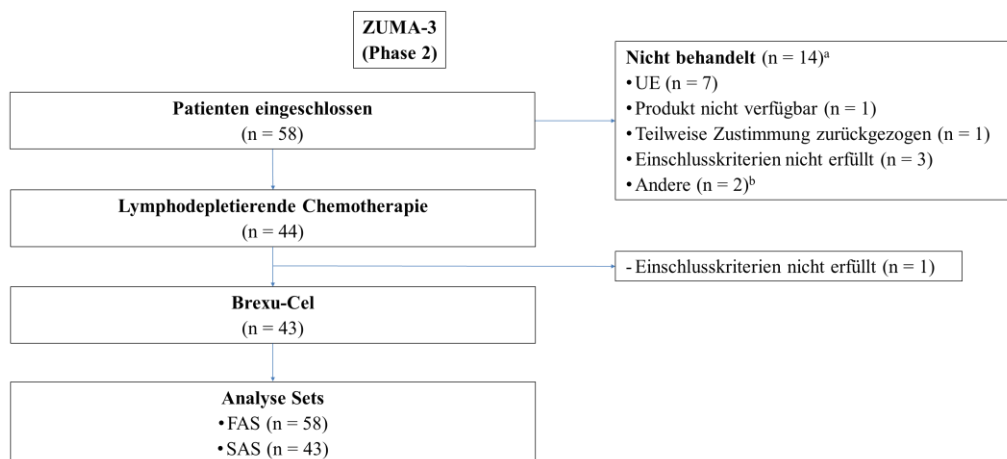


Abbildung 60: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 1, Zielpopulation)



<sup>a</sup> Für 6 Patienten wurden die Produkte nicht erfolgreich hergestellt. Die Prüfbüros meldeten, dass die Patienten aus den folgenden Gründen nicht behandelt wurden: UE (1 Patient), Produkt nicht verfügbar (1 Patient), teilweise Zustimmung zurückgezogen (1 Patient), Eignung nicht erfüllt (1 Patient) und andere (2 Patienten).

<sup>b</sup> Bei einem Patienten kam es zu einer klinischen Verschlechterung, nachdem das Produkt aus drei Leukaphereseversuchen nicht erfolgreich hergestellt werden konnte und ein Patient wurde als klinisch nicht stabil eingestuft, um mit der CAR-T Zelltherapie fortzufahren, nachdem das Produkt aus dem ersten Leukaphereseversuch nicht erfolgreich hergestellt werden konnte.

Abbildung 61: (Anhang): Flow-Chart der Studie ZUMA-3 (Phase 2, Zielpopulation)

Tabelle 4-87 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie SCHOLAR-3

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Eine retrospektive Kohortenstudie über erwachsene Patienten mit r/r ALL, die aus historischen klinischen Studien ausgewählt wurden (SCHOLAR-3).
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine nicht-interventionelle, retrospektive Kohortenstudie, bei der Daten aus der ZUMA-3 Studie der Phase II zu Brexu-Cel und Daten auf Patientenebene aus historischen klinischen Studien bei r/r ALL aus der MEDS-Datenbank verwendet werden. Diese Studie besteht aus zwei verschiedenen Phasen: Zunächst werden aus der MEDS-Datenbank von Medidata geeignete historische Studien identifiziert, aus denen Patienten für eine Stichprobe in Frage kommen. In der zweiten Phase dieser Studie werden zwei an die ZUMA-3 Studie angepasste Kohorten gebildet, eine mit Blinatumomab/InO-naiven und Blinatumomab/InO-erfahrenen Patienten, indem Daten auf Patientenebene aus Studien verwendet werden, die in der Phase der Studienidentifizierung ausgewählt wurden.
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Nicht zutreffend



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei den Patienten muss eine r/r ALL diagnostiziert worden sein, die als eine der folgenden Krankheiten definiert ist: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primäre refraktäre Erkrankung.</li> <li>• Erster Rückfall, wenn erste Remission ≤ 12 Monate.</li> <li>• Rezidiv oder refraktäre Erkrankung nach zwei oder mehr systemischen Therapien.</li> <li>• Rezidiv oder refraktäre Erkrankung nach allo SZT, vorausgesetzt, der Patient ist zum Zeitpunkt der Aufnahme mindestens 100 Tage nach der Stammzelltransplantation erkrankt und nimmt seit mindestens 4 Wochen vor der Aufnahme keine immunsuppressiven Medikamente mehr ein.</li> </ul> </li> <li>• Morphologische Erkrankung des Knochenmarks (&gt;5% Blasten).</li> <li>• Patienten mit Ph+-Krankheit sind teilnahmeberechtigt, wenn sie die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) nicht vertragen oder wenn sie trotz der Behandlung mit mindestens zwei verschiedenen TKIs einen Rückfall/eine refraktäre Erkrankung haben.</li> <li>• Alter 18 Jahre oder älter.</li> <li>• Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) von 0 oder 1.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnose der Burkitt-Leukämie/des Burkitt-Lymphoms nach der WHO-Klassifikation oder der chronisch-myeloischen Leukämie mit lymphatischer Blastenkrise.</li> <li>• Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte, außer nicht-melanomem Hautkrebs oder Karzinom in situ (z. B. Gebärmutterhals, Blase, Brust), es sei denn, sie sind seit mindestens 3 Jahren krankheitsfrei.</li> <li>• ZNS-Anomalien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorliegen einer CNS-3 Erkrankung, definiert als nachweisbare zerebrospinale Blastenzellen in einer Liquorprobe mit ≥5 Leukozyten pro mm<sup>3</sup> mit oder ohne neurologische Veränderungen, und</li> <li>• Vorhandensein einer CNS-2 Erkrankung, definiert als nachweisbare zerebrospinale Blastenzellen in einer Liquorprobe mit &lt; 5 Leukozyten pro mm<sup>3</sup> mit neurologischen Veränderungen. Anmerkung: Patienten mit CNS-1 (keine nachweisbare Leukämie im Liquor) und solche mit CNS-2 ohne klinisch erkennbare neurologische Veränderungen können an der Studie teilnehmen.</li> <li>• Anamnese oder Vorhandensein einer ZNS Erkrankung wie Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Kleinhirnkrankheit, eine Autoimmunerkrankung mit ZNS-Beteiligung, posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) oder Hirnödem.</li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorgeschichte eines begleitenden genetischen Syndroms, das mit Knochenmarkversagen einhergeht, wie Fanconi-Anämie, Kostmann-Syndrom, Shwachman-Diamond-Syndrom.</li> <li>Vorherige CD19 gerichtete Therapie mit Ausnahme von Blinatumomab.</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Diese Studie verwendet historische multizentrische, multinationale klinische Studiendaten.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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><b>primäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Das primäre Ziel dieser Studie ist die Beschreibung der vollständigen Gesamtremission (OCR), definiert als Komplettermission (CR) und Komplettermission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi), bei erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r ALL), die aus historischen klinischen Studien entnommen wurden und zuvor nicht mit Blinatumomab oder InO behandelt wurden.</li> </ul> <p><b>sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Beschreibung und Vergleich des Gesamtüberlebens in einer historischen Kohorte, die mit Patienten in der ZUMA-3 Studie verglichen wurde, die zuvor keine Blinatumomab oder InO-Therapie erhalten hatten.</li> <li>Beschreibung und Vergleich des Gesamtüberlebens in einer historischen Kohorte, die mit Patienten in der ZUMA-3 Studie verglichen wurde, die zuvor eine Blinatumomab Behandlung erhalten hatten.</li> <li>Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen allen gematchten Patienten in der ZUMA-3 Studie und denen in den gematchten Kohorten.</li> <li>Beschreibung und Vergleich des rezidivfreien Überlebens in einer historischen Kohorte, die mit Patienten in der ZUMA-3 Studie verglichen wurde, die zuvor keine Blinatumomab oder InO Therapie erhalten hatten.</li> <li>Beschreibung und Vergleich der Rate der allo SZT in einer historischen Kohorte, die mit Patienten in der ZUMA-3 Studie gematcht wurde, die zuvor keine Blinatumomab oder InO Therapie erhalten hatten.</li> <li>Beschreibung und Vergleich des vollständigen Ansprechens (außer CRi) in einer historischen Kohorte, die mit Patienten in der ZUMA-3 Studie gematcht wurde, die zuvor keine Blinatumomab oder InO Therapie erhalten hatten.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Schätzung der vergleichenden Komplettremissionsrate (CR + CRi) zwischen der ZUMA-3 Studie und einer gematchten historischen Kohorte, die zuvor keine Blinatumomab oder InO Therapie erhalten hatte.</li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
<b>7</b>	Fallzahl	Mittels Propensity Score Matching werden synthetische Kontrollarme anhand der Patientenzahlen der ZUMA-3 generiert. Aus diesem Grund ist eine Aussage zu folgenden Punkten nicht möglich.
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	-
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	-
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	-
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	-
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung  Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer	Nicht zutreffend

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
<b>11</b>	Verblindung	Nicht zutreffend
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden/Patienten und/oder b) diejenigen, die die Intervention/Behandlung durchführten, und/oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	-
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	-
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die angepasste kontextualisierende Kohorte wird durch einen auf einem Propensity Score basierenden Matching-Ansatz ermittelt.</p> <p>Der Propensity Score wird mit Hilfe eines logistischen Regressionsmodells ermittelt. Die Ausgewogenheit der prognostischen Faktoren wird anhand der SMD zwischen den beiden Behandlungsarmen bewertet.</p> <p>Kontinuierliche Variablen werden als Mittelwert, Standardabweichung, Median, 25%-Quartil, 75%-Quartil, Minimum und Maximum zusammengefasst. Kategorische Variablen werden nach Anzahl und Prozentsatz der Patienten in jeder Kategorie zusammengefasst.</p> <p>Die interessierenden Endpunkte in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines Ereignisses werden mit der Kaplan-Meier-Methode analysiert und mit einem Cox-Proportional-Hazard-Regressions-Modell verglichen. Die Komplettemissionsrate und die Rate der allo SZT werden durch rohe Inzidenzraten und entsprechende 95%-KI beschrieben, bereinigte Inzidenzraten werden aus einem bedingten Poisson-Modell abgeleitet.</p> <p>Zusätzlich wird ein Odds Ratio zusammen mit dem zugehörigen 95%-KI und einem zweiseitigen p-Wert aus einer logistischen Regression geschätzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Die folgenden Subgruppen sollen in beiden Kohorten analysiert werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (<math>\geq 65</math>; <math>&lt; 65</math>)</li> <li>• Philadelphia Chromosom (positive; negativ)</li> <li>• Prozentualer Anteil der Knochenmarksblasten bei Studienbeginn (<math>\leq 50</math>; <math>&gt; 50</math>)</li> <li>• Primärer Refraktäritätsstatus</li> <li>• Vorherige allo SZT (mit; ohne)</li> <li>• Erster Rückfall mit erster Remission <math>\leq 12</math> Monate</li> <li>• Patienten, die nach der 1. Salvage-Therapie an der Studie teilnehmen</li> <li>• Patienten, die nach der 2. Salvage-Therapie an der Studie teilnehmen</li> </ul> Alle Subgruppenanalysen setzen voraus, dass für jede Gruppe eine ausreichende Anzahl von Patienten verfügbar ist.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Nicht zutreffend
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ol style="list-style-type: none"> <li>a) randomisiert wurden,</li> <li>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,</li> <li>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</li> </ol>	
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Keine Angabe

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Wie geplant beendet.

a: nach CONSORT 2010.

ALL: Akute lymphatische Leukämie; CD: Cluster of Differentiation; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CR: Komplette Remission (Complete Remission); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome); CRh: Komplette Remission mit partieller hämatologischer Erholung (Complete Remission with Partial Hematologic Recovery); CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Remission with Incomplete Hematologic Recovery); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; InO: Inotuzumab Ozogamicin; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; KOF: Körperoberfläche; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MLL: Mixed Lineage Leukemia; OCR: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); OS: Vollständige Gesamtermission (Overall Complete Remission); PRES: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom; r/r: rezidiert/refraktär; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; SZT: Stammzelltransplantation; TKI: Tyrosinkinase Inhibitor; UE: Unerwünschte Ereignisse

#### 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. Quellspezifische 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, nicht-kontrollierte Studie (ZUMA-3) und eine retrospektive Analyse (SCHOLAR-3) identifiziert wurden, 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 4-88 (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       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

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

Begründung für die Einstufung:

---

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt:** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       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 neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

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

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

Begründung für die Einstufung:

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

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

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_**1. Verblindung der Endpunkterheber**

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

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

 **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese

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

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

---



---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---



---

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

*z. B.*

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

ja nein

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

---

---

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

---

---



**Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen****Inhaltsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>274</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>277</b>
<b>Anhang 4-G1: Ergänzende Darstellung der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 23. Juli. 2021), sowie SCHOLAR-3 (indirekter Vergleich für beide Datenschnitte).....</b>	<b>278</b>
Anhang 4-G1.1: Ergänzende Darstellung zu Demographie und Baselinecharakteristika	278
Anhang 4-G1.1.1: Demographie und Baselinecharakteristika SCHOLAR-3 .....	278
Anhang 4-G1.2: Ergänzende Darstellung zu Begleitmedikation und Folgetherapien .....	285
Anhang 4-G1.2.1: Begleitmedikation und Folgetherapien ZUMA-3 .....	285
Anhang 4-G1.3: Ergänzende Darstellung zu Gesamtüberleben .....	302
Anhang 4-G1.3.1: Todesfälle, inklusive Gründe; ZUMA-3 .....	302
Anhang 4-G1.3.2: Vollständige Ergebnisdarstellung zu OS; indirekter Vergleich (Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021).....	305
Anhang 4-G1.4: Ergänzende Darstellung zu OCR .....	325
Anhang 4-G1.4.1: Ergänzende Ergebnisdarstellung zu OCR; ZUMA-3 .....	325
Anhang 4-G1.4.2: Vollständige Ergebnisdarstellung zu OCR; indirekter Vergleich (Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021).....	330
Anhang 4-G1.4.3: OCR - Ergänzende Subgruppenanalysen; ZUMA-3.....	336
Anhang 4-G1.5: Ergänzende Darstellung zu RFS .....	340
Anhang 4-G1.5.1: Ergänzende Tabellen zu RFS - Patienten mit OCR / CR ZUMA-3 ...	340
Anhang 4-G1.5.2: Vollständige Ergebnisdarstellung zu RFS; indirekter Vergleich (Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021).....	349
Anhang 4-G1.6: Ergänzende Darstellung zu Allo SZT .....	356
Anhang 4-G1.6.1: Vollständige Ergebnisdarstellung zu Allo SZT; indirekter Vergleich (Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021).....	356
Anhang 4-G1.7: Ergänzende Darstellung zu EQ-5D .....	358
Anhang 4-G1.7.1: Vollständige Ergebnisdarstellung des EQ-5D; ZUMA-3.....	358
Anhang 4-G1.8: Ergänzende Darstellung zu UE.....	365
Anhang 4-G1.8.1: UE - Vollständige deskriptive Analysen .....	365
Anhang 4-G1.8.2: UE - Vollständige deskriptive Subgruppenanalysen.....	385
<b>Anhang 4-G2: Darstellung der Studie ZUMA-3; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020</b>	<b>409</b>
Anhang 4-G2.1: Behandlungs-/Beobachtungszeit; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	409
Anhang 4-G2.2: Begleit- und Folgemedikation; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	415
Anhang 4-G2.3: OS; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	432
Anhang 4-G2.4: OCR ; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3).....	447
Anhang 4-G2.5: RFS; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	471
Anhang 4-G2.6: DOR; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	494

Anhang 4-G2.7: MRD-Negativität; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	509
Anhang 4-G2.8: Allo SZT; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	520
Anhang 4-G2.9: UE; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3) .....	529

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-89 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – Blinatumomab/InO-naive Patienten, Matched ZUMA 3 (FAS) und SCA 1 (vor- und nach Matching) .....	279
Tabelle 4-90 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen - Blinatumomab/InO-vorthera-pierte Patienten, Matched ZUMA 3 (FAS) und SCA 2 (vor- und nach Matching)....	282
Tabelle 4-91 (Anhang): Begleitmedikation; Safety-Analyse Set; ZUMA-3 .....	286
Tabelle 4-92 (Anhang): Folgetherapien; Safety-Analyse Set; ZUMA-3 .....	301
Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnistabelle für Todesfälle inklusive Gründe; ZUMA-3 .....	303
Tabelle 4-94 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1 + SCA-2, FAS (re-levante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021) .....	306
Tabelle 4-95 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021).....	308
Tabelle 4-96 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-2, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021).....	310
Tabelle 4-97 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1 + SCA-2, SAS (re-levante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021) .....	312
Tabelle 4-98 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021).....	314
Tabelle 4-99 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-2, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021).....	316
Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnistabelle für OS - SCA-1 + SCA-2 (Studienpopulation von $\geq 18$ Jährigen) .....	319
Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnistabelle für OS - SCA-1 (Studienpopulation von $\geq 18$ Jährigen).....	321
Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnistabelle für OS - SCA-2 (Studienpopulation von $\geq 18$ Jährigen).....	323
Tabelle 4-103 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Zentralbeurteilung) FAS .....	326
Tabelle 4-104 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Zentralbeurteilung) SAS .....	327
Tabelle 4-105 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Prüfarztbeurteilung) FAS .....	328
Tabelle 4-106 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Prüfarztbeurteilung) SAS .....	329
Tabelle 4-107 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OCR, CR und Allo SZT - SCA-1, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021) .....	331
Tabelle 4-108 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OCR, CR und Allo SZT - SCA-1, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021) .....	332
Tabelle 4-109 (Anhang): Ergebnistabelle für OCR - SCA-1 (Studienpopulation von $\geq 18$ Jährigen).....	334

Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnistabelle für CR - SCA-1 (Studienpopulation von $\geq 18$ Jährigen) .....	335
Tabelle 4-111 (Anhang): RFS für Patienten mit OCR; ZUMA-3 .....	341
Tabelle 4-112 (Anhang): RFS für Patienten mit CR; ZUMA-3 .....	345
Tabelle 4-113 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für RFS - SCA-1, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021) .....	350
Tabelle 4-114 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für RFS - SCA-1, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021) .....	352
Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnistabelle für RFS - SCA-1 (Studienpopulation von $\geq 18$ Jährigen) .....	355
Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnistabelle für Allo SZT - SCA-1 (Studienpopulation von $\geq 18$ Jährigen) .....	357
Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens (FAS); ZUMA-3 .....	359
Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens (SAS); ZUMA-3 .....	362
Tabelle 4-119 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 .....	366
Tabelle 4-120 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 .....	367
Tabelle 4-121 (Anhang): Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 .....	375
Tabelle 4-122 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$ nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 .....	379
Tabelle 4-123 (Anhang): Zeit bis zum Auftreten und Dauer von CRS und neurologischer Ereignisse; ZUMA-3 .....	384
Tabelle 4-124 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse - Subgruppenanalyse (SAS); ZUMA-3 .....	386
Tabelle 4-125 (Anhang): Behandlungs-/ Beobachtungszeiten in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	410
Tabelle 4-126 (Anhang): Begleit- und Folgemedikation in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	416
Tabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse zu OS in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	433
Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnistabelle für Todesfälle inklusive Gründe in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	439
Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse zu OCR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	448
Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse zu RFS in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	472
Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse zu DOR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	495
Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse zu MRD-Negativität in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	510

Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse zu Allo SZT in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	521
Tabelle 4-134 (Anhang): Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	530
Tabelle 4-135 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	547
Tabelle 4-136 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	548
Tabelle 4-137 (Anhang): Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020).....	556
Tabelle 4-138 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse Grad $\geq 3$ nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	560
Tabelle 4-139 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse - Subgruppenanalyse (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020).....	565

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 62 (Anhang): Subgruppenanalyse für CRi (nach Zentralbeurteilung); SAS .....	337
Abbildung 63 (Anhang): Kaplan Meier Plots zu OS in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	436
Abbildung 64 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu OS (Monat 12) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	441
Abbildung 65 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu OCR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	456
Abbildung 66 (Anhang): Kaplan Meier Plots zu RFS in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	484
Abbildung 67 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu RFS (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) (FAS) .....	488
Abbildung 68 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu RFS (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) (SAS) .....	491
Abbildung 69 (Anhang): Kaplan Meier Plots zu DOR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	499
Abbildung 70 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu DOR (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) (FAS) .....	503
Abbildung 71 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu DOR (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) (SAS) .....	506
Abbildung 72 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	514
Abbildung 73 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu Allo-SZT in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020) .....	523

**Anhang 4-G1: Ergänzende Darstellung der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 23. Juli. 2021), sowie SCHOLAR-3 (indirekter Vergleich für beide Datenschnitte)**

**Anhang 4-G1.1: Ergänzende Darstellung zu Demographie und Baselinecharakteristika**

**Anhang 4-G1.1.1: Demographie und Baselinecharakteristika SCHOLAR-3**

Tabelle 4-89 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen – Blinatumomab/InO-naive Patienten, Matched ZUMA 3 (FAS) und SCA 1 (vor- und nach Matching)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 1.31.1 Balance Assessment in Baseline Demographics and Disease Characteristics Between Treatment Groups – Before and After Matching  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

	Before Matching			After Matching		
	Target Group (N = 25)	Historical Data (N = 138)	Standardized Difference	Target Group (N = 20.0)	SCA (N = 20.0)	Standardized Difference
Propensity score			1.226			0.077
n	25	138		20.0	20.0	
Mean (STDEV)	0.40 (0.324)	0.11 (0.103)		0.30 (0.270)	0.28 (0.146)	
Median	0.23	0.09		0.19	0.19	
Min, Max	0.0, 0.9	0.0, 0.7		0.0, 0.8	0.0, 0.7	
Age at baseline (years)			0.191			0.043
n	25	138		20.0	20.0	
Mean (STDEV)	50.6 (12.00)	47.9 (15.24)		50.2 (10.79)	49.7 (7.89)	
Median	48.0	46.5		47.5	46.0	
Min, Max	33, 73	26, 78		36, 68	26, 76	
Sex, n (%)						
Male	11 (44.0)	70 (50.7)	-0.133	11.0 (55.0)	12.0 (60.2)	-0.104
Female	14 (56.0)	68 (49.3)		9.0 (45.0)	8.0 (39.8)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, STDEV = standard deviation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, SCT = stem cell transplant.

For all binary classification variables, the standardized differences are calculated based on the proportion of the first ordered level.

Dataset(s): ADI3SC1A.sas7bdat, ADI3SC1M.sas7bdat, ADI3SC1S.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T013101\_DM.sas. Date generated:19AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\SCA Creation

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Baseline



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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 1.31.1 Balance Assessment in Baseline Demographics and Disease Characteristics Between Treatment Groups - Before and After Matching (FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

	Before Matching			After Matching		
	Target Group (N = 25)	Historical Data (N = 138)	Standardized Difference	Target Group (N = 20.0)	SCA (N = 20.0)	Standardized Difference
ECOG performance status, n (%)						
0	5 (20.0)	63 (45.7)	-0.562	5.0 (25.0)	6.6 (33.0)	-0.172
1/Unknown	20 (80.0)	75 (54.3)		15.0 (75.0)	13.4 (67.0)	
Philadelphia chromosome status, n (%)						
Positive	11 (44.0)	6 (4.3)	1.026	6.0 (30.0)	6.0 (30.0)	0.000
Negative/Unknown	14 (56.0)	132 (95.7)		14.0 (70.0)	14.0 (70.0)	
Percentage bone marrow blasts			0.018			0.178
n	25	138		20.0	20.0	
Mean (STDEV)	60.78 (33.628)	60.22 (29.098)		59.93 (34.808)	54.28 (16.828)	
Median	74.00	62.51		68.50	55.00	
Min, Max	0.0, 95.0	0.3, 100.0		0.0, 95.0	6.0, 98.0	
Number of lines of prior therapy, n (%)						
≤ 2	16 (64.0)	113 (81.9)	-0.405	15.0 (75.0)	14.2 (71.0)	0.088
> 2	9 (36.0)	25 (18.1)		5.0 (25.0)	5.8 (29.0)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, STDEV = standard deviation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, SCT = stem cell transplant.

For all binary classification variables, the standardized differences are calculated based on the proportion of the first ordered level.

Dataset(s): ADI3SC1A.sas7bdat, ADI3SC1M.sas7bdat, ADI3SC1S.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T013101\_DM.sas. Date generated:19AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\SCA Creation

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Baseline

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 1.31.1 Balance Assessment in Baseline Demographics and Disease Characteristics Between Treatment Groups - Before and After Matching (FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

	Before Matching			After Matching		
	Target Group (N = 25)	Historical Data (N = 138)	Standardized Difference	Target Group (N = 20.0)	SCA (N = 20.0)	Standardized Difference
Presence of extramedullary disease (EMD), n (%)						
Yes	1 (4.0)	11 (8.0)	-0.166	1.0 (5.0)	1.1 (5.5)	-0.022
No/Unknown	24 (96.0)	127 (92.0)		19.0 (95.0)	18.9 (94.5)	
Prior allogeneic stem cell transplant (Allo-SCT), n (%)						
Yes	11 (44.0)	47 (34.1)	0.202	8.0 (40.0)	6.7 (33.5)	0.132
No/Unknown	14 (56.0)	91 (65.9)		12.0 (60.0)	13.3 (66.5)	
Primary refractory status, n (%)						
Yes	4 (16.0)	25 (18.1)	-0.056	3.0 (15.0)	1.7 (8.5)	0.198
No/Unknown	21 (84.0)	113 (81.9)		17.0 (85.0)	18.3 (91.5)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, STDEV = standard deviation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, SCT = stem cell transplant.

For all binary classification variables, the standardized differences are calculated based on the proportion of the first ordered level.

Dataset(s): ADI3SC1A.sas7bdat, ADI3SC1M.sas7bdat, ADI3SC1S.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T013101\_DM.sas. Date generated:19AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\SCA Creation

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Baseline

Tabelle 4-90 (Anhang): Charakterisierung der Studienpopulationen - Blinatumomab/InO-vortherapierte Patienten, Matched ZUMA 3 (FAS) und SCA 2 (vor- und nach Matching)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 1.32.1. Balance Assessment in Baseline Demographics and Disease Characteristics Between Treatment Groups - Before and After Matching (FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Failed, Age >=26 years)

	Before Matching			After Matching		
	Target Group (N = 33)	Historical Data (N = 36)	Standardized Difference	Target Group (N = 32.0)	SCA (N = 32.0)	Standardized Difference
Propensity score			1.035			0.128
n	33	36		32.0	32.0	
Mean (STDEV)	0.59 (0.165)	0.38 (0.245)		0.58 (0.150)	0.56 (0.186)	
Median	0.61	0.39		0.61	0.60	
Min, Max	0.2, 1.0	0.0, 0.8		0.2, 0.8	0.2, 0.8	
Age at baseline (years)			0.188			0.043
n	33	36		32.0	32.0	
Mean (STDEV)	48.2 (14.87)	45.4 (14.83)		48.1 (15.09)	47.5 (15.81)	
Median	49.0	45.0		48.5	49.0	
Min, Max	27, 84	26, 74		27, 84	26, 70	
Sex, n (%)						
Male	18 (54.5)	19 (52.8)	0.035	18.0 (56.3)	20.0 (62.5)	-0.125
Female	15 (45.5)	17 (47.2)		14.0 (43.8)	12.0 (37.5)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, STDEV = standard deviation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, SCT = stem cell transplant.

For all binary classification variables, the standardized differences are calculated based on the proportion of the first ordered level.

Dataset(s): ADI3SC2A.sas7bdat, ADI3SC2M.sas7bdat, ADI3SC2S.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA2\_T013201\_DM.sas. Date generated:19AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\SCA Creation

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Baseline

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 1.32.1. Balance Assessment in Baseline Demographics and Disease Characteristics Between Treatment Groups – Before and After Matching (FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Failed, Age >=26 years)

	Before Matching			After Matching		
	Target Group (N = 33)	Historical Data (N = 36)	Standardized Difference	Target Group (N = 32.0)	SCA (N = 32.0)	Standardized Difference
ECOG performance status, n (%)						
0	10 (30.3)	18 (50.0)	-0.404	10.0 (31.3)	11.0 (34.4)	-0.065
1/Unknown	23 (69.7)	18 (50.0)		22.0 (68.8)	21.0 (65.6)	
Philadelphia chromosome status, n (%)						
Positive	8 (24.2)	7 (19.4)	0.115	8.0 (25.0)	8.0 (25.0)	0.000
Negative/Unknown	25 (75.8)	29 (80.6)		24.0 (75.0)	24.0 (75.0)	
Percentage bone marrow blasts			0.562			-0.093
n	33	36		32.0	32.0	
Mean (STDEV)	59.89 (28.601)	41.82 (35.390)		59.27 (28.826)	61.96 (33.757)	
Median	63.00	32.60		62.00	69.20	
Min, Max	5.0, 96.0	0.0, 95.0		5.0, 96.0	2.0, 95.0	
Number of lines of prior therapy, n (%)						
≤ 2	13 (39.4)	13 (36.1)	0.067	12.0 (37.5)	12.0 (37.5)	0.000
> 2	20 (60.6)	23 (63.9)		20.0 (62.5)	20.0 (62.5)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, STDEV = standard deviation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, SCT = stem cell transplant.

For all binary classification variables, the standardized differences are calculated based on the proportion of the first ordered level.

Dataset(s): ADI3SC2A.sas7bdat, ADI3SC2M.sas7bdat, ADI3SC2S.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA2\_T013201\_DM.sas. Date generated:19AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\SCA Creation

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Baseline

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 1.32.1. Balance Assessment in Baseline Demographics and Disease Characteristics Between Treatment Groups  
 - Before and After Matching  
 (FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Failed, Age >=26 years)

	Before Matching			After Matching		
	Target Group (N = 33)	Historical Data (N = 36)	Standardized Difference	Target Group (N = 32.0)	SCA (N = 32.0)	Standardized Difference
Presence of extramedullary disease (EMD), n (%)						
Yes	4 (12.1)	6 (16.7)	-0.128	4.0 (12.5)	3.0 (9.4)	0.098
No/Unknown	29 (87.9)	30 (83.3)		28.0 (87.5)	29.0 (90.6)	
Prior allogeneic stem cell transplant (Allo-SCT), n (%)						
Yes	13 (39.4)	10 (27.8)	0.244	13.0 (40.6)	12.0 (37.5)	0.063
No/Unknown	20 (60.6)	26 (72.2)		19.0 (59.4)	20.0 (62.5)	
Primary refractory status, n (%)						
Yes	10 (30.3)	8 (22.2)	0.182	10.0 (31.3)	9.0 (28.1)	0.067
No/Unknown	23 (69.7)	28 (77.8)		22.0 (68.8)	23.0 (71.9)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, STDEV = standard deviation, ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group, SCT = stem cell transplant.

For all binary classification variables, the standardized differences are calculated based on the proportion of the first ordered level.

Dataset(s): ADI3SC2A.sas7bdat, ADI3SC2M.sas7bdat, ADI3SC2S.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA2\_T013201\_DM.sas. Date generated:19AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\SCA Creation

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Baseline

**Anhang 4-G1.2: Ergänzende Darstellung zu Begleitmedikation und Folgetherapien**

**Anhang 4-G1.2.1: Begleitmedikation und Folgetherapien ZUMA-3**

Tabelle 4-91 (Anhang): Begleitmedikation; Safety-Analyse Set; ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects with any concomitant medication	20 (100)	43 (100)	63 (100)
PARACETAMOL	18 (90)	36 (84)	54 (86)
TOCILIZUMAB	20 (100)	32 (74)	52 (83)
LEVETIRACETAM	19 (95)	27 (63)	46 (73)
SODIUM CHLORIDE	14 (70)	30 (70)	44 (70)
DEXAMETHASONE	16 (80)	25 (58)	41 (65)
POTASSIUM CHLORIDE	13 (65)	28 (65)	41 (65)
DIPHENHYDRAMINE	11 (55)	24 (56)	35 (56)
ONDANSETRON	7 (35)	26 (60)	33 (52)
CEFEPIME	11 (55)	21 (49)	32 (51)
MAGNESIUM SULFATE	10 (50)	22 (51)	32 (51)
FILGRASTIM	14 (70)	17 (40)	31 (49)
VANCOMYCIN	11 (55)	20 (47)	31 (49)
ALLOPURINOL	12 (60)	18 (42)	30 (48)
LORAZEPAM	13 (65)	14 (33)	27 (43)
ACICLOVIR	9 (45)	17 (40)	26 (41)
MEROPENEM	10 (50)	16 (37)	26 (41)
HYDROMORPHONE	8 (40)	17 (40)	25 (40)
OXYGEN	7 (35)	14 (33)	21 (33)
PROCHLORPERAZINE	9 (45)	12 (28)	21 (33)
LEVOFLOXACIN	12 (60)	8 (19)	20 (32)
LIDOCAINE	5 (25)	14 (33)	19 (30)
FLUCONAZOLE	6 (30)	12 (28)	18 (29)
FUROSEMIDE	5 (25)	13 (30)	18 (29)
FENTANYL	5 (25)	12 (28)	17 (27)
OXYCODONE	8 (40)	9 (21)	17 (27)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	5 (25)	12 (28)	17 (27)
NOREPINEPHRINE	5 (25)	11 (26)	16 (25)
PANTOPRAZOLE	7 (35)	9 (21)	16 (25)
POSACONAZOLE	5 (25)	9 (21)	14 (22)
VORICONAZOLE	7 (35)	7 (16)	14 (22)
CIPROFLOXACIN	4 (20)	9 (21)	13 (21)
Data cutoff date = 23Jul2021.			
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.			
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.			
Concomitant medications are ordered by overall frequency.			
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t_cm Output Generated: 20220525T09:34			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
HYDROCORTISONE	6 (30)	7 (16)	13 (21)
INSULIN LISPRO	6 (30)	7 (16)	13 (21)
PIPERACILLIN;TAZOBACTAM	5 (25)	8 (19)	13 (21)
SODIUM PHOSPHATE	5 (25)	8 (19)	13 (21)
SULFAMETHOXAZOLE;TRIMETHOPRIM	4 (20)	9 (21)	13 (21)
MICAFUNGIN	5 (25)	7 (16)	12 (19)
TRAMADOL	4 (20)	8 (19)	12 (19)
URSODEOXYCHOLIC ACID	5 (25)	7 (16)	12 (19)
METHYLPREDNISOLONE	2 (10)	9 (21)	11 (17)
RED BLOOD CELLS	11 (55)	0 (0)	11 (17)
LORATADINE	5 (25)	5 (12)	10 (16)
PHENYLEPHRINE	2 (10)	8 (19)	10 (16)
PLATELETS	10 (50)	0 (0)	10 (16)
PROPOFOL	1 (5)	9 (21)	10 (16)
SENNOSIDE A+B	5 (25)	5 (12)	10 (16)
CALCIUM GLUCONATE	3 (15)	6 (14)	9 (14)
ELECTROLYTES NOS	5 (25)	4 (9)	9 (14)
FILGRASTIM SNDZ	3 (15)	6 (14)	9 (14)
LOPERAMIDE	6 (30)	3 (7)	9 (14)
MACROGOL 3350	3 (15)	6 (14)	9 (14)
METRONIDAZOLE	2 (10)	7 (16)	9 (14)
MORPHINE	1 (5)	8 (19)	9 (14)
PHYTOMENADIONE	3 (15)	6 (14)	9 (14)
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	2 (10)	6 (14)	8 (13)
ENOXAPARIN	3 (15)	5 (12)	8 (13)
PIPERACILLIN SODIUM;TAZOBACTAM SODIUM	2 (10)	6 (14)	8 (13)
CALCIUM CARBONATE	3 (15)	4 (9)	7 (11)
FAMOTIDINE	1 (5)	6 (14)	7 (11)
GABAPENTIN	2 (10)	5 (12)	7 (11)
LACTULOSE	3 (15)	4 (9)	7 (11)
METOPROLOL	3 (15)	4 (9)	7 (11)
MIDAZOLAM	2 (10)	5 (12)	7 (11)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220525T09:34



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
NYSTATIN	3 (15)	4 (9)	7 (11)
PREDNISON	2 (10)	5 (12)	7 (11)
ALTEPLASE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE;SIMETICONE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
AMIKACIN	0 (0)	6 (14)	6 (10)
AMLODIPINE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
CYCLOBENZAPRINE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
DAPTOMYCIN	2 (10)	4 (9)	6 (10)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
DOCUSATE SODIUM	3 (15)	3 (7)	6 (10)
GLUCOSE	1 (5)	5 (12)	6 (10)
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	2 (10)	4 (9)	6 (10)
INSULIN PORCINE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
LINEZOLID	3 (15)	3 (7)	6 (10)
MACROGOL	2 (10)	4 (9)	6 (10)
MAGNESIUM OXIDE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
MELATONIN	1 (5)	5 (12)	6 (10)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	1 (5)	5 (12)	6 (10)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
PROMETHAZINE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
SIMETICONE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
VASOPRESSIN	3 (15)	3 (7)	6 (10)
AMOXICILLIN;CLAVULANIC ACID	2 (10)	3 (7)	5 (8)
AMPHOTERICIN B, LIPOSOME	1 (5)	4 (9)	5 (8)
AZTREONAM	3 (15)	2 (5)	5 (8)
CASPOFUNGIN	0 (0)	5 (12)	5 (8)
DAPSONE	3 (15)	2 (5)	5 (8)
DOCUSATE;SENNOSIDE A+B	4 (20)	1 (2)	5 (8)
EPHEDRINE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
HYDRALAZINE	2 (10)	3 (7)	5 (8)
INSULIN GLARGINE	2 (10)	3 (7)	5 (8)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
MEROPENEM TRIHYDRATE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
METOCLOPRAMIDE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
PENTAMIDINE	4 (20)	1 (2)	5 (8)
PREDNISOLONE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
RAMELTEON	2 (10)	3 (7)	5 (8)
VALACICLOVIR	0 (0)	5 (12)	5 (8)
ATOVAQUONE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
BENZONATATE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
BISACODYL	3 (15)	1 (2)	4 (6)
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	3 (15)	1 (2)	4 (6)
CEFTRIAZONE	2 (10)	2 (5)	4 (6)
DRONABINOL	2 (10)	2 (5)	4 (6)
ENOXAPARIN SODIUM	2 (10)	2 (5)	4 (6)
IBUPROFEN	0 (0)	4 (9)	4 (6)
INFLUENZA VACCINE	3 (15)	1 (2)	4 (6)
KETOROLAC	3 (15)	1 (2)	4 (6)
LANSOPRAZOLE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
LISINAPRIL	0 (0)	4 (9)	4 (6)
MICAFUNGIN SODIUM	1 (5)	3 (7)	4 (6)
MULTIVITAMINS, PLAIN	2 (10)	2 (5)	4 (6)
OLANZAPINE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	3 (15)	1 (2)	4 (6)
PETHIDINE	2 (10)	2 (5)	4 (6)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC; SODIUM PHOSPHATE DIBASIC; SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	2 (10)	2 (5)	4 (6)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; SODIUM PHOSPHATE	0 (0)	4 (9)	4 (6)
SILTUXIMAB	1 (5)	3 (7)	4 (6)
TACROLIMUS	2 (10)	2 (5)	4 (6)
ALBUMIN HUMAN	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ALIZAPRIDE HYDROCHLORIDE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
AMPHOTERICIN B	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ANAKINRA	0 (0)	3 (7)	3 (5)
APREPITANT	0 (0)	3 (7)	3 (5)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
CARMELLOSE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
DEXCHLORPHENIRAMINE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
DEXMEDETOMIDINE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;GUAIFENESIN	2 (10)	1 (2)	3 (5)
DOCUSATE SODIUM;SENNA ALEXANDRINA	2 (10)	1 (2)	3 (5)
DOCUSATE SODIUM;SENNOSIDE A+B	2 (10)	1 (2)	3 (5)
ESOMEPRAZOLE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
FOLIC ACID	1 (5)	2 (5)	3 (5)
GADOBUTROL	2 (10)	1 (2)	3 (5)
GENTAMICIN	1 (5)	2 (5)	3 (5)
GUAIFENESIN	1 (5)	2 (5)	3 (5)
HYDROCODONE BITARTRATE;PARACETAMOL	1 (5)	2 (5)	3 (5)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
IMMUNOGLOBULINS NOS	2 (10)	1 (2)	3 (5)
INSULIN ASPART	1 (5)	2 (5)	3 (5)
IOHEXOL	1 (5)	2 (5)	3 (5)
ISAVUCONAZONIUM	0 (0)	3 (7)	3 (5)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	3 (15)	0 (0)	3 (5)
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
NOREPINEPHRINE BITARTRATE	2 (10)	1 (2)	3 (5)
OXYMETAZOLINE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ROCURONIUM	0 (0)	3 (7)	3 (5)
SALBUTAMOL	1 (5)	2 (5)	3 (5)
SARGRAMOSTIM	1 (5)	2 (5)	3 (5)
SODIUM BICARBONATE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
TEMAZEPAM	2 (10)	1 (2)	3 (5)
TETRACOSACTIDE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
THIAMINE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
TRIAMCINOLONE	1 (5)	2 (5)	3 (5)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
ZOLPIDEM	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ALPRAZOLAM	0 (0)	2 (5)	2 (3)
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM OXIDE;SIMETICONE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
AMIODARONE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
AMLODIPINE BESILATE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
AMOXICILLIN	1 (5)	1 (2)	2 (3)
ARTIFICIAL TEARS [UMBRELLA TERM]	1 (5)	1 (2)	2 (3)
ATORVASTATIN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ATROPINE;DIPHENOXYLATE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
BENZOCAINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
BUDESONIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
BUTALBITAL;CAFFEINE;PARACETAMOL	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CALCIUM CHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
CARMELLOSE SODIUM	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CARMELLOSE SODIUM;SORBINICATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CARVEDILOL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
CASPOFUNGIN ACETATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CETIRIZINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
CHLORHEXIDINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
CLOTRIMAZOLE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
COLECALCIFEROL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
COVID-19 VACCINE MRNA (MRNA 1273)	0 (0)	2 (5)	2 (3)
DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
DEXTROMETHORPHAN POLISTIREX	0 (0)	2 (5)	2 (3)
DIAZEPAM	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DOCUSATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DOXYCYCLINE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ELTROMBOPAG	0 (0)	2 (5)	2 (3)
EPINEPHRINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
ESCITALOPRAM	0 (0)	2 (5)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
FACTOR I (FIBRINOGEN);FACTOR VIII (ANTIHAEMOPHILIC FACTOR);FACTOR XIII (FIBRIN STABILISING FACTOR);VON WILLEBRAND FACTOR	2 (10)	0 (0)	2 (3)
GLUCONATE SODIUM;MAGNESIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE TRIHYDRATE;SODIUM CHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
GLUCOSE;SODIUM CHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
GRANISETRON	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYDROXYZINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYOSCINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
IPRATROPIUM;SALBUTAMOL	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ISOPHANE INSULIN	1 (5)	1 (2)	2 (3)
IVERMECTIN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
LABETALOL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
LEVOTHYROXINE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
MACROGOL 3350;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
MENTHOL	1 (5)	1 (2)	2 (3)
METAMIZOLE SODIUM	0 (0)	2 (5)	2 (3)
METHADONE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
MICONAZOLE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
MORPHINE SULFATE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
NEFOPAM HYDROCHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
NUTRIENTS NOS	0 (0)	2 (5)	2 (3)
OMEPRAZOLE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
OPHTHALMOLOGICALS	2 (10)	0 (0)	2 (3)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
OXYCODONE;PARACETAMOL	2 (10)	0 (0)	2 (3)
PEGFILGRASTIM	2 (10)	0 (0)	2 (3)
PENTAMIDINE ISETHIONATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
PHENAZOPYRIDINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
PHLOROGLUCINOL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
PLANTAGO PSYLLIUM	0 (0)	2 (5)	2 (3)
POTASSIUM ACETATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
POVIDONE-IODINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
PREGABALIN	0 (0)	2 (5)	2 (3)
PROTEIN SUPPLEMENTS	2 (10)	0 (0)	2 (3)
QUETIAPINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
RACECADOTRIL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
SEVELAMER	2 (10)	0 (0)	2 (3)
SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	1 (5)	1 (2)	2 (3)
STOMATOLOGICAL PREPARATIONS	0 (0)	2 (5)	2 (3)
SUMATRIPTAN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
TAMSULOSIN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
TORASEMIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
VALPROIC ACID	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ACEMANNAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ACETAZOLAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ACETYLSALICYLIC ACID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ACETYLSALICYLIC ACID;BUTALBITAL;CAFFEINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALUMINIUM HYDROXIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALUMINUM MAGNESIUM HYDROXIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMIKACIN SULFATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMINO ACIDS NOS;CARBOHYDRATES NOS;ELECTROLYTES NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMINO ACIDS [UMBRELLA TERM]	1 (5)	0 (0)	1 (2)
AMINOCAPROIC ACID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
AMINOQUINURIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HYDROCHLORIDE;CHYMOTRYPSIN;NEOMYCIN HYDROCHLORIDE;PREDNISOLONE;TRYPSIN			
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE;CLAVULANATE POTASSIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
APIXABAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ASCORBIC ACID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ASCORBIC	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ACID;BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRATE;BIOTIN;CALC IUM;CHROMIUM;COPPER;CYANOCOBALAMIN;DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE;FIBRE, DIETARY;FOLIC ACID;IODINE;IRON;MAGNESIUM;MANGANESE;MOLYBDENUM;			
Data cutoff date = 23Jul2021. Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded. Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date. Concomitant medications are ordered by overall frequency. The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21    Program Name: t_cm    Output Generated: 20220525T09:34			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
ASCORBIC ACID;CALCIUM PANTOTHENATE;CALCIUM PHOSPHATE;COLECALCIFEROL;COPPER SULFATE;CYANOCOBALAMIN;DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE;FOLIC ACID;MAGNESIUM OXIDE;MANGANESE SULFATE;NICOTINAMIDE;	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ASCORBIC ACID;ERGOCALCIFEROL;FOLIC ACID;RETINOL;TOCOPHEROL;VITAMIN B NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ATROPINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AVIBACTAM SODIUM;CEFTAZIDIME PENTAHYDRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AZITHROMYCIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BACITRACIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
BACITRACIN;NEOMYCIN;POLYMYXIN B	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BECLOMETASONE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BENZOCAINE;MENTHOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BUPROPION	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CAFFEINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM ACETATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CARBONATE;COLECALCIFEROL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CITRATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CALCIUM FOLINATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CAMPHOR;MENTHOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CEFAZOLIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CEFTOLOZANE;TAZOBACTAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CEFTRIAZONE SODIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CEFUROXIME	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CHLORTALIDONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CICLOPIROX;TOCOPHEROL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CILASTATIN SODIUM;IMIPENEM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CINCHOCAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLARITHROMYCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLEMASTINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLEMASTINE FUMARATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Data cutoff date = 23Jul2021. Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded. Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date. Concomitant medications are ordered by overall frequency. The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t_cm Output Generated: 20220525T09:34			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
CLINDAMYCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLINDAMYCIN PHOSPHATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLONAZEPAM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CLONIDINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLONIDINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CODEINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CODEINE;GUAIFENESIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
COLESTYRAMINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
COLISTIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DALTEPARIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DASATINIB	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DESMOPRESSIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXPANTHENOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXTRAN 70;HYPROMELLOSE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXTROMETHORPHAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXTROMETHORPHAN;GUAIFENESIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DEXTROMETHORPHAN;QUINIDINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DICYCLOVERINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIMENHYDRINATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIMETINDENE MALEATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIPHENHYDRAMINE;ZINC ACETATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIPHThERIA VACCINE TOXOID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DIPHThERIA VACCINE TOXOID;HIB VACCINE CONJ (TET TOX);PERTUSSIS VACCINE ACELLULAR 5-COMPONENT;POLIO VACCINE INACT 3V (MRC 5);TETANUS VACCINE TOXOID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DIPHThERIA VACCINE TOXOID;PERTUSSIS VACCINE ACELLULAR;TETANUS VACCINE TOXOID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DULOXETINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ENALAPRIL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
EPINEPHRINE;LIDOCAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ERGOCALCIFEROL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ESCHERICHIA COLI	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FACTOR I (FIBRINOGEN)	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
FAMCICLOVIR	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FATS NOS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
FENOFIBRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
FINASTERIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FLUDEOXYGLUCOSE (18F)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FLUDROCORTISONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FLUOCINONIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
FLUOXETINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
GANCICLOVIR	1 (5)	0 (0)	1 (2)
GATIFLOXACIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
GLUCOSE 1-PHOSPHATE DISODIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
GLUCOSE:POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
GLYCOPYRRONIUM BROMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HALOPERIDOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HALOPERIDOL LACTATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HAMAMELIS VIRGINIANA EXTRACT	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HEPARIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HEPATITIS A VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HEPATITIS B VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HIB VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HOMATROPINE METHYLBROMIDE;HYDROCODONE BITARTRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
IBRUTINIB	0 (0)	1 (2)	1 (2)
INSULIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
INSULIN HUMAN;INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
IPRATROPIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
IRON;MINERALS NOS;VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ISAVUCONAZOLE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
KETAMINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
KETOCONAZOLE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LACOSAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LATANOPROST	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LEUPRORELIN ACETATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LEVOSALBUTAMOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LEVOTHYROXINE SODIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LIDOCAINE;PRILOCAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LORMETAZEPAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LOSARTAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LOSARTAN POTASSIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LOVASTATIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MAGALDRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MAGIC MOUTHWASH	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MAGNESIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE;MAGNESIUM OXIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MAGNESIUM ASPARTATE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MANNITOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MEGLUMINE GADOTERATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MENINGOCOCCAL VACCINES	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MENTHOL;PHENOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METAMIZOLE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METFORMIN HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METHOTREXATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
METOLAZONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MIDODRINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MINERAL OIL LIGHT;PETROLATUM;WOOL FAT	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MINERALS NOS;VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MINOCYCLINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MIRTAZAPINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
MOMETASONE FUROATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MUCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MUPIROCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NAPROXEN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NEFOPAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NEOSTIGMINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NICOTINAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NIMODIPINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NITROFURANTOIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
NUTRIENTS NOS;VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OLOPATADINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OSELTAMIVIR	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OXAZEPAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OXYBUTYNIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PALIFERMIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PARAFFIN, LIQUID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PARAFFIN, LIQUID;PETROLATUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PERFLUTREN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PERTUSSIS VACCINES	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PETROLATUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHENOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PHENOXYMETHYLPENICILLIN POTASSIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE;TROPICAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHLOROGLUCINOL;TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHOSPHORUS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PLATELETS, CONCENTRATED	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PNEUMOCOCCAL VACCINE 13V	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PNEUMOCOCCAL VACCINE CONJ	1 (5)	0 (0)	1 (2)
POLIO VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
POTASSIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
POTASSIUM BICARBONATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
POTASSIUM;SODIUM PHOSPHATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PRAMOCAINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RANITIDINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RIBAVIRIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RIVAROXYBAN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RUXOLITINIB PHOSPHATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SERTRALINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SEVELAMER CARBONATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SPIRAMYCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SPIRONOLACTONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SUCRALFATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SULFADIAZINE SILVER	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SULFAMETHOXAZOLE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SUXAMETHONIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TAZOBACTAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TERBUTALINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TESTOSTERONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TETANUS VACCINES	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TETRACAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
THYROID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TIOTROPIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TOZINAMERAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TRANEXAMIC ACID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TRAZODONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TRIMEBUTINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TROPICAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
UREA	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1d. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
VALGANCICLOVIR	1 (5)	0 (0)	1 (2)
VALPROATE SEMISODIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
VALSARTAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VIRGINIAMYCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VITAMIN K NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
WATER FOR INJECTION	0 (0)	1 (2)	1 (2)
WHITE SOFT PARAFFIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ZALEPLON	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ZINC OXIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ZOLEDRONIC ACID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ZOLPIDEM TARTRATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ZOPICLONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34

Tabelle 4-92 (Anhang): Folgetherapien; Safety-Analyse Set; ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.37.3d. Subsequent Anti-cancer Therapy (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects with any subsequent anti-cancer therapy	7 (35)	21 (49)	28 (44)
CYCLOPHOSPHAMIDE	2 (10)	5 (12)	7 (11)
INOTUZUMAB OZOGAMICIN	1 (5)	6 (14)	7 (11)
DEXAMETHASONE	1 (5)	5 (12)	6 (10)
PONATINIB	0 (0)	6 (14)	6 (10)
INOTUZUMAB	1 (5)	4 (9)	5 (8)
BLINATUMOMAB	1 (5)	3 (7)	4 (6)
VINCRIStINE	2 (10)	2 (5)	4 (6)
CLOFARABINE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
*BLINATUMOMAB	2 (10)	0 (0)	2 (3)
*INOTUZUMAB OZOGAMICIN (CMC-544)	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CYTARABINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DASATINIB	1 (5)	1 (2)	2 (3)
ETOPOSIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYDROXYCARBAMIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
VENETOCLAX	1 (5)	1 (2)	2 (3)
*ALLOGRAFT	0 (0)	1 (2)	1 (2)
*HAPLOID ALLO TX	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ANTITHYMOCYTE IMMUNOGLOBULIN (RABBIT)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AZACITIDINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DECITABINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DONOR LYMPHOCYTE INFUSION	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DOXORUBICIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FLUDARABINE PHOSPHATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
IMATINIB	0 (0)	1 (2)	1 (2)
INVESTIGATIONAL ANTINEOPLASTIC DRUGS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MELPHALAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MESNA	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METHOTREXATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PEGASPARGASE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PONATINIB HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PREDNISONe	0 (0)	1 (2)	1 (2)
RITUXIMAB	0 (0)	1 (2)	1 (2)
THIOTEPA	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VALEMETOSTAT	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VINCRIStINE SULFATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
 Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2021 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
 Anti-cancer therapies are ordered by overall frequency.  
 \* Indicates reported name of therapy.  
 The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGER21 Program Name: t\_cm Output Generated: 20220525T09:34

**Anhang 4-G1.3: Ergänzende Darstellung zu Gesamtüberleben**

**Anhang 4-G1.3.1: Todesfälle, inklusive Gründe; ZUMA-3**

Anmerkung: Patienten mit ALL Grad 5 werden als „Progressive disease“ kategorisiert und in den folgenden zwei Tabellen aus der Kategorie „Adverse events“ ausgeschlossen.

Tabelle 4-93 (Anhang): Ergebnistabelle für Todesfälle inklusive Gründe; ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.31.4d. Death, Including Cause of Death (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Subjects who died, n (%)	12 (52)	29 (50)	41 (51)
Deaths that occurred ≤ 30 days after leukapheresis, n (%)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Deaths that occurred > 30 days through 3 months (92 days) after leukapheresis, n (%)	2 (9)	6 (10)	8 (10)
Deaths that occurred > 3 months (92 days) after leukapheresis, n (%)	10 (43)	21 (36)	31 (38)
Primary cause of death, n (%)			
Adverse event	1 (4)	8 (14)	9 (11)
Progressive disease	10 (43)	18 (31)	28 (35)
Other	1 (4)	3 (5)	4 (5)
Data cutoff date = 23Jul2021.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGER21    Program Name: t_dth    Output Generated: 20220525T09:34			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.31.3d. Death, Including Cause of Death (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects who died, n (%)	11 (55)	19 (44)	30 (48)
Deaths that occurred ≤ 30 days after KTE-X19 infusion, n (%)	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Deaths that occurred > 30 days through 3 months (92 days) after KTE-X19 infusion, n (%)	2 (10)	5 (12)	7 (11)
Deaths that occurred > 3 months (92 days) after KTE-X19 infusion, n (%)	9 (45)	12 (28)	21 (33)
Primary cause of death, n (%)			
Adverse event	1 (5)	5 (12)	6 (10)
Progressive disease	9 (45)	11 (26)	20 (32)
Other	1 (5)	3 (7)	4 (6)
Data cutoff date = 23Jul2021.			
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGER21    Program Name: t_dth    Output Generated: 20220525T09:34			

**Anhang 4-G1.3.2: Vollständige Ergebnisdarstellung zu OS; indirekter Vergleich  
(Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021)**

Tabelle 4-94 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1 + SCA-2, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.33.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve and Failed, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 52.0)	SCA (N = 52.0)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	52.0	52.0	
Death, n (%)	27.0 (51.9)	38.6 (74.3)	
Censored, n (%)	25.0 (48.1)	13.4 (25.7)	
Censoring reason			
Alive on or after data cutoff, n (%)	22.0 (42.3)	11.7 (22.5)	
Full withdrawal of consent, n (%)	3.0 (5.8)	1.7 (3.2)	
Survival rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	83.9 (70.4, 91.6)	78.4 (61.0, 88.7)	
6 months	65.2 (50.1, 76.7)	49.5 (32.3, 64.5)	
9 months	63.0 (47.8, 74.9)	35.5 (20.5, 51.0)	
12 months	58.7 (43.5, 71.1)	29.7 (15.8, 45.0)	
15 months	56.5 (41.3, 69.1)	21.7 (9.8, 36.6)	
18 months	50.0 (35.1, 63.1)	21.0 (9.1, 36.2)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEI3C.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_2\_T103301\_OS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.33.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve and Failed, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 52.0)	SCA (N = 52.0)	Treatment Comparison
KM median (95% CI) OS (months)	17.35 (8.48, NE)	5.29 (4.21, 9.23)	
Min, Max OS (months)	0.69, 33.51 +	0.03, 24.94 +	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	24.80 (23.85, 26.45)	18.60 (14.59, 24.94)	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.0157
Hazard ratio (95% CI)			0.48 (0.28, 0.85)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.  
 Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.  
 Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.  
 Dataset(s): ADTTEI3C.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_2\_T103301\_OS.sas. Date generated:29AUG2022  
 Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis  
 File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Tabelle 4-95 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.31.2 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 20.0)	SCA (N = 20.0)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	20.0	20.0	
Death, n (%)	6.0 (30.0)	12.6 (63.2)	
Censored, n (%)	14.0 (70.0)	7.4 (36.8)	
Censoring reason			
Alive on or after data cutoff, n (%)	14.0 (70.0)	5.7 (28.5)	
Full withdrawal of consent, n (%)	0.0	1.7 (8.3)	
Survival rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	84.4 (59.1, 94.7)	78.8 (48.8, 92.4)	
6 months	84.4 (59.1, 94.7)	55.6 (27.1, 76.8)	
9 months	79.2 (53.5, 91.6)	52.4 (24.4, 74.3)	
12 months	79.2 (53.5, 91.6)	48.5 (21.2, 71.4)	
15 months	73.9 (48.2, 88.2)	33.5 (10.1, 59.4)	
18 months	68.6 (43.0, 84.5)	32.2 (9.1, 58.5)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEI3A.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T103102\_OS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.31.2 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 20.0)	SCA (N = 20.0)	Treatment Comparison
KM median (95% CI) OS (months)	NE (13.50, NE)	10.25 (2.23, NE)	
Min, Max OS (months)	0.72, 30.98 +	0.03, 24.94 +	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	25.07 (22.24, 28.52)	24.94 (NE, NE)	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.1010
Hazard ratio (95% CI)			0.32 (0.11, 0.94)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.  
 Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.  
 Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.  
 Dataset(s): ADTTEI3A.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T103102\_OS.sas. Date generated:29AUG2022  
 Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis  
 File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Tabelle 4-96 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-2, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.32.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Failed, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 32.0)	SCA (N = 32.0)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	32.0	32.0	
Death, n (%)	21.0 (65.6)	26.0 (81.3)	
Censored, n (%)	11.0 (34.4)	6.0 (18.8)	
Censoring reason			
Alive on or after data cutoff, n (%)	8.0 (25.0)	6.0 (18.8)	
Full withdrawal of consent, n (%)	3.0 (9.4)	0.0	
Survival rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	83.5 (64.8, 92.8)	78.1 (54.1, 90.5)	
6 months	52.5 (33.3, 68.6)	45.7 (24.6, 64.6)	
9 months	52.5 (33.3, 68.6)	24.9 (10.1, 43.1)	
12 months	45.0 (26.5, 61.9)	17.8 (6.1, 34.6)	
15 months	45.0 (26.5, 61.9)	14.3 (4.2, 30.1)	
18 months	37.5 (20.2, 54.8)	14.3 (4.2, 30.1)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier. Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to date of death due to any cause. '+' indicates censoring. Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.  
Dataset(s): ADTTEI3B.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA2\_T103201\_OS.sas. Date generated:29AUG2022  
Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis  
File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.32.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Failed, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 32.0)	SCA (N = 32.0)	Treatment Comparison
KM median (95% CI) OS (months)	9.26 (3.94, 26.78)	4.76 (3.52, 6.83)	
Min, Max OS (months)	0.69, 33.51 +	0.69, 24.41 +	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	24.74 (23.56, 33.51)	17.02 (14.59, 24.41)	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.1099
Hazard ratio (95% CI)			0.61 (0.32, 1.14)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier. Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to date of death due to any cause. '+' indicates censoring. Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.  
Dataset(s): ADTTEI3B.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA2\_T103201\_OS.sas. Date generated:29AUG2022  
Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis  
File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome



Tabelle 4-97 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1 + SCA-2, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.43.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve and Failed, Age >=26 years)

	Target Group (N=39.0)	SCA (N=39.0)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	39.0	39.0	
Death, n (%)	19.0 (48.7)	30.2 (77.5)	
Censored, n (%)	20.0 (51.3)	8.8 (22.5)	
Censoring reason			
Alive on or after data cutoff, n (%)	18.0 (46.2)	8.8 (22.5)	
Full withdrawal of consent, n (%)	2.0 (5.1)	0.0	
Survival rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	81.7 (65.4, 90.8)	74.3 (57.4, 85.3)	
6 months	79.1 (62.5, 88.9)	51.7 (34.6, 66.4)	
9 months	70.9 (53.6, 82.7)	39.3 (23.2, 55.1)	
12 months	70.9 (53.6, 82.7)	29.5 (14.9, 45.7)	
15 months	65.4 (48.0, 78.3)	22.3 (9.3, 38.8)	
18 months	60.0 (42.6, 73.6)	22.3 (9.3, 38.8)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3C.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA1\_2\_T104301\_OS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.43.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve and Failed, Age >=26 years)

	Target Group (N=39.0)	SCA (N=39.0)	Treatment Comparison
KM median (95% CI) OS (months)	25.43 (14.23, NE)	6.18 (3.52, 10.48)	
Min, Max OS (months)	0.30, 32.56 +	0.49, 24.94 +	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	23.92 (22.67, 24.15)	24.41 (NE, NE)	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.0030
Hazard ratio (95% CI)			0.35 (0.18, 0.70)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3C.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA1\_2\_T104301\_OS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Tabelle 4-98 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-1, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata Confidential Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.41.2 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

	Target Group (N=16.0)	SCA (N=16.0)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	16.0	16.0	
Death, n (%)	5.0 (31.3)	10.2 (64.0)	
Censored, n (%)	11.0 (68.8)	5.8 (36.0)	
Censoring reason			
Alive on or after data cutoff, n (%)	11.0 (68.8)	5.8 (36.0)	
Survival rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	93.8 (63.2, 99.1)	74.8 (46.0, 89.7)	
6 months	93.8 (63.2, 99.1)	63.9 (34.6, 82.8)	
9 months	87.5 (58.6, 96.7)	60.7 (31.4, 80.6)	
12 months	87.5 (58.6, 96.7)	50.6 (22.1, 73.5)	
15 months	81.3 (52.5, 93.5)	40.1 (13.2, 66.2)	
18 months	75.0 (46.3, 89.8)	40.1 (13.2, 66.2)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3A.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA1\_T104102\_OS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.41.2 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

	Target Group (N=16.0)	SCA (N=16.0)	Treatment Comparison
KM median (95% CI) OS (months)	NE (16.16, NE)	12.09 (2.20, NE)	
Min, Max OS (months)	0.72, 29.83 +	0.49, 24.94 +	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	23.92 (21.19, 24.84)	24.94 (2.79, 24.94)	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.1155
Hazard ratio (95% CI)			0.31 (0.10, 0.97)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3A.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA1\_T104102\_OS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Tabelle 4-99 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OS - SCA-2, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.42.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Failed, Age >=26 years)

	Target Group (N=23)	SCA (N=23)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	23	23	
Death, n (%)	14 (60.9)	20 (87.0)	
Censored, n (%)	9 (39.1)	3 (13.0)	
Censoring reason			
Alive on or after data cutoff, n (%)	7 (30.4)	3 (13.0)	
Full withdrawal of consent, n (%)	2 (8.7)	0	
Survival rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	72.9 (49.3, 86.8)	73.9 (50.9, 87.3)	
6 months	68.3 (44.8, 83.5)	43.5 (23.3, 62.1)	
9 months	58.6 (35.3, 75.9)	24.2 (9.0, 43.2)	
12 months	58.6 (35.3, 75.9)	14.5 (3.7, 32.3)	
15 months	53.7 (30.9, 71.9)	9.7 (1.7, 26.3)	
18 months	48.8 (26.8, 67.7)	9.7 (1.7, 26.3)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on Cox proportional hazards model utilizing model based variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3B.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA2\_T104201\_OS.sas. Date generated: 29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.42.1 Overall Survival (OS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Failed, Age >=26 years)

	Target Group (N=23)	SCA (N=23)	Treatment Comparison
KM median (95% CI) OS (months)	15.90 (2.66, 26.02)	4.53 (3.12, 6.83)	
Min, Max OS (months)	0.30, 32.56 +	0.66, 24.41 +	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	23.89 (22.28, NE)	17.91 (6.05, NE)	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.0088
Hazard ratio (95% CI)			0.38 (0.18, 0.80)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, OS = overall survival, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.

Overall survival (OS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to date of death due to any cause. '+' indicates censoring.

Hazard ratio and 95% CI were based on Cox proportional hazards model utilizing model based variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3B.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA2\_T104201\_OS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Anmerkung: mITT-1 entspricht SAS zum Datenschnitt 09.09.2020; mITT-2 entspricht SAS zum Datenschnitt 23.07.2021; FAS ist zum Datenschnitt 23.07.2021.

Tabelle 4-100 (Anhang): Ergebnistabelle für OS - SCA-1 + SCA-2 (Studienpopulation von  $\geq 18$  Jährigen)

KTE-X19

SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

**Table 8. Description and Comparison of Overall Survival Between All Matched Subjects**

	mITT-1		mITT-2		FAS	
	Target Group (N=49)	SCA (N=40)	Target Group (N=49)	SCA (N=40)	Target Group (N=65)	SCA (N=65)
Number of subjects, n	49	40	49	40	65	65
Death, n (%)	19 (38.8)	30 (75.0)	23 (46.9)	30 (75.0)	33 (50.8)	48 (73.8)
Censored, n (%)	30 (61.2)	10 (25.0)	26 (53.1)	10 (25.0)	32 (49.2)	17 (26.2)
Censoring reason						
Alive on or after data cutoff, n (%)	28 (57.1)	10 (25.0)	24 (49.0)	10 (25.0)	29 (44.6)	15.5 <sup>a</sup> (23.8)
Full withdrawal of consent, n (%)	2 (4.1)	0	2 (4.1)	0	3 (4.6)	1 (1.5)
Lost to follow up, n (%)	0	0	0	0	0	0.5 <sup>a</sup> (0.8)
<b>Survival rates (%) (95% CI) by KM estimation</b>						
3 months	81.4 (67.3, 89.9)	72.4 (55.7, 83.7)	81.4 (67.3, 89.9)	72.4 (55.7, 83.7)	85.7 (74.2, 92.3)	78.1 (64.0, 87.2)
6 months	79.3 (65.0, 88.3)	45.8 (29.7, 60.5)	79.3 (65.0, 88.3)	45.8 (29.7, 60.5)	69.3 (56.1, 79.2)	49.7 (35.6, 62.4)
9 months	70.5 (55.3, 81.4)	36.2 (20.9, 51.6)	70.7 (55.6, 81.5)	36.2 (20.9, 51.6)	67.6 (54.3, 77.7)	36.3 (23.7, 48.9)
12 months	68.2 (52.8, 79.5)	29.6 (15.5, 45.1)	68.6 (53.4, 79.7)	29.6 (15.5, 45.1)	60.8 (47.4, 71.8)	31.8 (20.0, 44.2)
15 months	65.4 (49.6, 77.3)	19.7 (8.3, 34.7)	66.5 (51.2, 77.9)	19.7 (8.3, 34.7)	59.1 (45.7, 70.2)	23.9 (13.6, 35.9)
18 months	56.7 (38.7, 71.1)	19.7 (8.3, 34.7)	62.2 (46.8, 74.2)	19.7 (8.3, 34.7)	53.8 (40.4, 65.4)	23.9 (13.6, 35.9)
KM median (95% CI) OS (months)	18.20 (12.22, NE)	5.49 (3.32, 9.23)	25.43 (15.90, NE)	5.49 (3.32, 9.23)	23.06 (9.92, NE)	5.95 (4.21, 7.26)
Min, Max OS (months)	0.30, 22.14 +	0.26, 24.94 +	0.30, 32.56 +	0.26, 24.94 +	0.69, 30.98 +	0.03, 28.78 +
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.01 (12.58, 17.35)	18.83 (17.02, 24.94)	25.43 (15.90, NE)	5.49 (3.32, 9.23)	24.74 (23.56, 25.40)	18.60 (14.59, 24.94)



KTE-X19  
SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

	mITT-1		mITT-2		FAS	
	Target Group (N=49)	SCA (N=40)	Target Group (N=49)	SCA (N=40)	Target Group (N=65)	SCA (N=65)
<b>Treatment Comparison</b>						
Log-rank test P value	0.0005		0.0001		0.0011	
Hazard ratio (95% CI)	0.36 (0.20, 0.66)		0.32 (0.18, 0.58)		0.47 (0.29, 0.76)	

Abbreviations: CI, confidence interval; FAS, full analysis set; KM, Kaplan-Meier; max, maximum; mITT, modified intent-to-treat; min, minimum; OS, overall survival; SCA, synthetic control arm.

a As described in the statistical analysis plan (SAP for Sensitivity Analysis Using FAS Version 1), the full matching approach was used to achieve balanced baseline covariates due to the limited sample size. The algorithm used with this approach allows one Zuma-3 subject to match with multiple SCA subjects, which can result in weights (ie, the count) for SCA subjects to show as decimals.

Source: [Table 10.2.3.1](#) and [Table FAS 10.3.1](#).

Tabelle 4-101 (Anhang): Ergebnistabelle für OS - SCA-1 (Studienpopulation von  $\geq 18$  Jährigen)

KTE-X19

SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

**Table 9. Description and Comparison of Overall Survival Between Matched ZUMA-3 and SCA-1 Subjects**

	mITT-1		mITT-2		FAS	
	Target Group (N=20)	SCA-1 (N=20)	Target Group (N=20)	SCA-1 (N=20)	Target Group (N=25)	SCA-1 (N=25)
Number of subjects, n	20	20	20	20	25	25
Death, n (%)	5 (25.0)	14 (70.0)	5 (25.0)	14 (70.0)	6 (24.0)	16 (64.0)
Censored, n (%)	15 (75.0)	6 (30.0)	15 (75.0)	6 (30.0)	19 (76.0)	9 (36.0)
Alive, n (%)	15 (75.0)	6 (30.0)	15 (75.0)	6 (30.0)	19 (76.0)	8 (32.0)
Withdrawal of consent, n (%)	0	0	0	0	0	1 (4.0)
<b>Survival rates (%) (95% CI) by KM estimation</b>						
3 months	95.0 (69.5, 99.3)	69.6 (44.5, 85.1)	95.0 (69.5, 99.3)	69.6 (44.5, 85.1)	91.7 (70.6, 97.8)	83.3 (61.5, 93.4)
6 months	95.0 (69.5, 99.3)	42.9 (20.9, 63.2)	95.0 (69.5, 99.3)	42.9 (20.9, 63.2)	91.7 (70.6, 97.8)	58.3 (36.4, 75.0)
9 months	90.0 (65.6, 97.4)	36.7 (16.1, 57.7)	90.0 (65.6, 97.4)	36.7 (16.1, 57.7)	87.5 (66.1, 95.8)	50.0 (29.1, 67.8)
12 months	90.0 (65.6, 97.4)	29.4 (10.6, 51.3)	90.0 (65.6, 97.4)	29.4 (10.6, 51.3)	87.5 (66.1, 95.8)	45.5 (25.1, 63.7)
15 months	83.1 (55.5, 94.3)	22.0 (6.0, 44.3)	85.0 (60.4, 94.9)	22.0 (6.0, 44.3)	83.3 (61.5, 93.4)	35.4 (16.7, 54.6)
18 months	72.7 (39.8, 89.6)	22.0 (6.0, 44.3)	80.0 (55.1, 92.0)	22.0 (6.0, 44.3)	78.9 (56.6, 90.7)	35.4 (16.7, 54.6)
KM median (95% CI), months	18.20 (16.16, NE)	5.49 (1.94, 12.09)	NE (18.20, NE)	5.49 (1.94, 12.09)	NE (NE, NE)	8.53 (4.21, 20.27)
Min, Max OS, months	0.72, 21.72 +	0.49, 24.94 +	0.72, 29.83 +	0.49, 24.94 +	1.02, 30.98 +	0.03, 24.94 +
Median (95% CI) follow-up time (mos) (reverse KM approach)	14.09 (12.06, 17.87)	18.17 (6.77, 24.94)	23.92 (20.47, 24.84)	18.17 (6.77, 24.94)	24.67 (21.42, 28.52)	18.60 (11.07, 24.44)

KTE-X19  
SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

	mITT-1		mITT-2		FAS	
	Target Group (N=20)	SCA-1 (N=20)	Target Group (N=20)	SCA-1 (N=20)	Target Group (N=25)	SCA-1 (N=25)
<b>Treatment Comparison</b>						
Log-rank test P value	0.0007		0.0001		0.0006	
Hazard ratio (95% CI)	0.19 (0.07, 0.55)		0.15 (0.05, 0.45)		0.21 (0.08, 0.55)	

Abbreviations: CI, confidence interval; FAS, full analysis set; KM, Kaplan-Meier; max, maximum; mITT, modified intent-to-treat; min, minimum; NE, not estimable; SCA, synthetic control arm.

Source: [Table 10.2.1](#) and [Table FAS 10.2.1](#).

Tabelle 4-102 (Anhang): Ergebnistabelle für OS - SCA-2 (Studienpopulation von  $\geq 18$  Jährigen)

KTE-X19

SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

**Table 10. Description and Comparison of Overall Survival Between Matched ZUMA-3 and SCA-2 Subjects**

	mITT-1		mITT-2		FAS	
	Target Group (N=29)	SCA-2 (N=20)	Target Group (N=29)	SCA-2 (N=20)	Target Group (N=40)	SCA-2 (N=40)
Number of subjects, n	29	20	29	20	40	40
Death, n (%)	14 (48.3)	16 (80.0)	18 (62.1)	16 (80.0)	27 (67.5)	32 (80.0)
Censored, n (%)	15 (51.7)	4 (20.0)	11 (37.9)	4 (20.0)	13 (32.5)	8 (20.0)
Censoring reason						
Alive on or after data cutoff, n (%)	13 (44.8)	4 (20.0)	9 (31.0)	4 (20.0)	10 (25.0)	7.5 <sup>a</sup> (18.8)
Full withdrawal of consent, n (%)	2 (6.9)	0	2 (6.9)	0	3 (7.5)	0
Lost to follow up, n (%)	0	0	0	0	0	0.5 <sup>a</sup> (1.3)
<b>Survival rates (%) (95% CI) by KM estimation</b>						
3 months	71.7 (51.3, 84.7)	75.0 (50.0, 88.7)	71.7 (51.3, 84.7)	75.0 (50.0, 88.7)	81.8 (65.6, 90.9)	75.0 (54.5, 87.3)
6 months	68.1 (47.7, 82.0)	48.5 (25.4, 68.2)	68.1 (47.7, 82.0)	48.5 (25.4, 68.2)	54.7 (37.6, 69.0)	44.6 (26.0, 61.6)
9 months	56.5 (36.2, 72.6)	36.3 (15.7, 57.5)	56.8 (36.5, 72.8)	36.3 (15.7, 57.5)	54.7 (37.6, 69.0)	27.3 (13.1, 43.6)
12 months	52.5 (32.4, 69.2)	30.3 (11.5, 51.7)	53.0 (33.0, 69.5)	30.3 (11.5, 51.7)	43.2 (27.0, 58.4)	22.9 (10.3, 38.5)
15 months	52.5 (32.4, 69.2)	18.2 (4.6, 38.9)	53.0 (33.0, 69.5)	18.2 (4.6, 38.9)	43.2 (27.0, 58.4)	16.7 (6.3, 31.3)
18 months	45.0 (23.7, 64.2)	18.2 (4.6, 38.9)	49.2 (29.7, 66.1)	18.2 (4.6, 38.9)	37.0 (21.6, 52.5)	16.7 (6.3, 31.3)
KM median (95% CI) OS (months)	15.90 (3.19, NE)	4.76 (2.66, 12.35)	15.90 (3.19, 26.02)	4.76 (2.66, 12.35)	9.72 (4.11, 18.99)	4.73 (3.52, 6.83)
Min, Max OS (months)	0.30, 22.14 +	0.26, 24.41 +	0.30, 32.56 +	0.26, 24.41 +	0.69, 30.98 +	0.26, 28.78 +
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.47 (12.09, 17.61)	24.41 (6.05, 24.41)	24.05 (23.46, 29.37)	24.41 (6.05, 24.41)	24.74 (23.56, 25.40)	17.91 (10.97, 28.78)

KTE-X19  
SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

	mITT-1		mITT-2		FAS	
	Target Group (N=29)	SCA-2 (N=20)	Target Group (N=29)	SCA-2 (N=20)	Target Group (N=40)	SCA-2 (N=40)
<b>Treatment Comparison</b>						
Adjusted hazard ratio (95% CI)	0.62 (0.29, 1.31)		0.55 (0.26, 1.13)		0.66 (0.37, 1.17)	

Abbreviations: CI, confidence interval; FAS, full analysis set; KM, Kaplan-Meir; max, maximum; mITT, modified intent-to-treat; min, minimum; OS, overall survival; SCA, synthetic control arm.

a As described in the statistical analysis plan (SAP for Sensitivity Analysis Using FAS Version 1), the full matching approach was used to achieve balanced baseline covariates due to the limited sample size. The algorithm used with this approach allows one Zuma-3 subject to match with multiple SCA subjects, which can result in weights (ie, the count) for SCA subjects to show as decimals.

Source: [Table 10.2.2.1](#) and [Table FAS 10.2.2.](#)

**Anhang 4-G1.4: Ergänzende Darstellung zu OCR**

**Anhang 4-G1.4.1: Ergänzende Ergebnisdarstellung zu OCR; ZUMA-3**

## Tabelle 4-103 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Zentralbeurteilung) FAS

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.4d. Summary of Best Overall Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined* (N = 81)
Number of OCR (CR + CRi)		31 (53.4)	
CR		24 (41.4)	
CRi		7 (12.1)	
CRh		0 (0)	
BFBM		3 (5.2)	
PR		0 (0)	
NR		9 (15.5)	
Unknown or not evaluable		15 (25.9)	
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.                      Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.                      * Some data are not available because disease assessments by independent review are not available for the 5 subjects who were enrolled but not dosed in the Phase 1, 1e6 Dose Level.                      The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
<p>Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21 Program Name: t_rr_phase2 Output Generated: 20220525T09:35</p>			

## Tabelle 4-104 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Zentralbeurteilung) SAS

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.3d. Summary of Best Overall Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Number of OCR (CR + CRi)	15 (75.0)	31 (72.1)	46 (73.0)
CR	14 (70.0)	24 (55.8)	38 (60.3)
CRi	1 (5.0)	7 (16.3)	8 (12.7)
CRh	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BFBM	2 (10.0)	3 (7.0)	5 (7.9)
PR	0 (0)	0 (0)	0 (0)
NR	3 (15.0)	8 (18.6)	11 (17.5)
Unknown or not evaluable	0 (0)	1 (2.3)	1 (1.6)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.  
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21    Program Name: t\_rr\_phase2    Output Generated: 20220525T09:35



## Tabelle 4-105 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Prüfarztbeurteilung) FAS

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.2d. Summary of Best Overall Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Number of OCR (CR + CRi)	15 (65.2)	32 (55.2)	47 (58.0)
CR	14 (60.9)	25 (43.1)	39 (48.1)
CRi	1 (4.3)	7 (12.1)	8 (9.9)
CRh	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BFBM	1 (4.3)	2 (3.4)	3 (3.7)
PR	1 (4.3)	0 (0)	1 (1.2)
NR	3 (13.0)	8 (13.8)	11 (13.6)
Unknown or not evaluable	3 (13.0)	16 (27.6)	19 (23.5)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
 Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.  
 The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21    Program Name: t\_rr\_phase2    Output Generated: 20220525T09:35

Tabelle 4-106 (Anhang): Ansprechraten von OCR (nach Prüfarztbeurteilung) SAS

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.1d. Summary of Best Overall Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Number of OCR (CR + CRi)	15 (75.0)	32 (74.4)	47 (74.6)
CR	14 (70.0)	25 (58.1)	39 (61.9)
CRi	1 (5.0)	7 (16.3)	8 (12.7)
CRh	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BFBM	1 (5.0)	2 (4.7)	3 (4.8)
PR	1 (5.0)	0 (0)	1 (1.6)
NR	3 (15.0)	8 (18.6)	11 (17.5)
Unknown or not evaluable	0 (0)	1 (2.3)	1 (1.6)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.  
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21    Program Name: t\_rr\_phase2    Output Generated: 20220525T09:35

**Anhang 4-G1.4.2: Vollständige Ergebnisdarstellung zu OCR; indirekter Vergleich  
(Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021)**

Tabelle 4-107 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OCR, CR und Allo SZT - SCA-1, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.31.1 Response Rate by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

Response Category	n	Target Group (N = 20.0)		SCA (N = 20.0)		Treatment Difference (95% CI)		
		% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	P-value	
Overall complete remission (CR + CRi) rate at week 24	12.0	60.0 (38.5, 81.5)	5.7	28.5 (8.7, 48.3)	31.5 (2.3, 60.7)	3.8 (1.0, 14.1)	0.0449	
Complete remission (CR) rate at week 24	10.0	50.0 (28.1, 71.9)	4.8	24.0 (5.3, 42.7)	26.0 (-2.8, 54.8)	3.2 (0.8, 12.2)	0.0886	
Allogeneic stem cell transplant (Allo-SCT) rate	4.0	20.0 (2.5, 37.5)	6.6	32.8 (12.2, 53.3)	-12.8 (-39.8, 14.3)	0.5 (0.1, 2.2)	0.3602	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, CR = complete remission, CRi = CR with incomplete hematologic recovery, CI = confidence interval.

Remission responses from target group are based on independent review and remission responses from SCA are based on investigator review. The 95% CIs for the rate and rate difference are weighted chi-square confidence limits. P-value is estimated for the rate difference from weighted chi-square test for large sample and weighted continuity adjusted chi-square test for small sample. The 95% CI for odds ratio is based on Wald statistics from weighted logistic regression.

Dataset(s): ADI3SC1M.sas7bdat, ADEFFI3A.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T103101\_RS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Tabelle 4-108 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für OCR, CR und Allo SZT - SCA-1, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.41.1 Response Rate by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

Response Category	n	Target Group (N=16.0)		SCA (N=16.0)		Treatment Difference (95% CI)		
		% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	P-value	
Overall complete remission (CR + CRi) rate at week 24	13.0	81.3 (62.1, 100.0)	6.8	42.3 (18.1, 66.5)	39.0 (8.1, 69.8)	5.9 (1.2, 29.3)	0.0234	
Complete remission (CR) rate at week 24	11.0	68.8 (46.0, 91.5)	6.1	38.1 (14.3, 61.9)	30.6 (-2.3, 63.5)	3.6 (0.8, 15.4)	0.0825	
Allogeneic stem cell transplant (Allo-SCT) rate	5.0	31.3 (8.5, 54.0)	6.2	38.5 (14.7, 62.4)	-7.3 (-40.2, 25.6)	0.7 (0.2, 3.1)	0.6652	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, CR = complete remission, CRi = CR with incomplete hematologic recovery, CI = confidence interval.

Remission responses from target group are based on independent review and remission responses from SCA are based on investigator review. The 95% CIs for the rate and rate difference are weighted chi-square confidence limits. P-value is estimated for the rate difference from weighted chi-square test for large sample and weighted continuity adjusted chi-square test for small sample. The 95% CI for odds ratio is based on Wald statistics from weighted logistic regression.

Dataset(s): ADM3SC1M.sas7bdat and ADEFFM3A.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA1\_T104101\_RS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA\_FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA\_FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Anmerkung: mITT-1 entspricht SAS zum Datenschnitt 09.09.2020; mITT-2 entspricht SAS zum Datenschnitt 23.07.2021; FAS ist zum Datenschnitt 23.07.2021.

Tabelle 4-109 (Anhang): Ergebnistabelle für OCR - SCA-1 (Studienpopulation von  $\geq 18$  Jährigen)

KTE-X19

SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

**Table 6. Comparison of Overall Complete Remission Rate Including Incomplete Hematological Recovery at Week 24 Between Matched ZUMA-3 (FAS) and SCA-1 Subjects**

mITT-1						
Target Group (N=20)		SCA-1 (N=20)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
17	85.0 (62.1, 96.8)	7	35.0 (15.4, 59.2)	50.0 (17.9, 73.7)	10.5 (2.3, 48.7)	0.0031
mITT-2						
Target Group (N=20)		SCA-1 (N=20)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
17	85.0 (62.1, 96.8)	7	35.0 (15.4, 59.2)	50.0 (17.9, 73.7)	10.5 (2.3, 48.7)	0.0031
FAS						
Target Group (N=25)		SCA-1 (N=25)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
18	72.0 (50.6, 87.9)	9	36.0 (18.0, 57.5)	36.0 (7.4, 60.4)	4.6 (1.4, 15.1)	0.0222

Abbreviations: FAS, full analysis set; mITT, modified intent-to-treat; SCA, synthetic control arm.

Source: [Table 10.1](#) and [FAS 10.1.1](#).

Tabelle 4-110 (Anhang): Ergebnistabelle für CR - SCA-1 (Studienpopulation von  $\geq 18$  Jährigen)

KTE-X19

SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

**Table 7. Comparison of Complete Remission Rate not Including Incomplete Hematological Recovery at Week 24 Between Matched ZUMA-3 and SCA-1 Subjects**

mITT-1						
Target Group (N=20)		SCA-1 (N=20)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
15	75.0 (50.9, 91.3)	6	30.0 (11.9, 54.3)	45.0 (12.2, 70.8)	7.0 (1.7, 28.2)	0.0104
mITT-2						
Target Group (N=20)		SCA-1 (N=20)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
15	75.0 (50.9, 91.3)	6	30.0 (11.9, 54.3)	45.0 (12.2, 70.8)	7.0 (1.7, 28.2)	0.0104
FAS						
Target Group (N=25)		SCA-1 (N=25)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
16	64.0 (42.5, 82.0)	8	32.0 (14.9, 53.5)	32.0 (2.5, 57.6)	3.8 (1.2, 12.2)	0.0465

Abbreviations: FAS, full analysis set; mITT, modified intent-to-treat; SCA, synthetic control arm.

Source: [Table 10.1](#) and [Table FAS 10.1.1](#).



**Anhang 4-G1.4.3: OCR - Ergänzende Subgruppenanalysen; ZUMA-3**

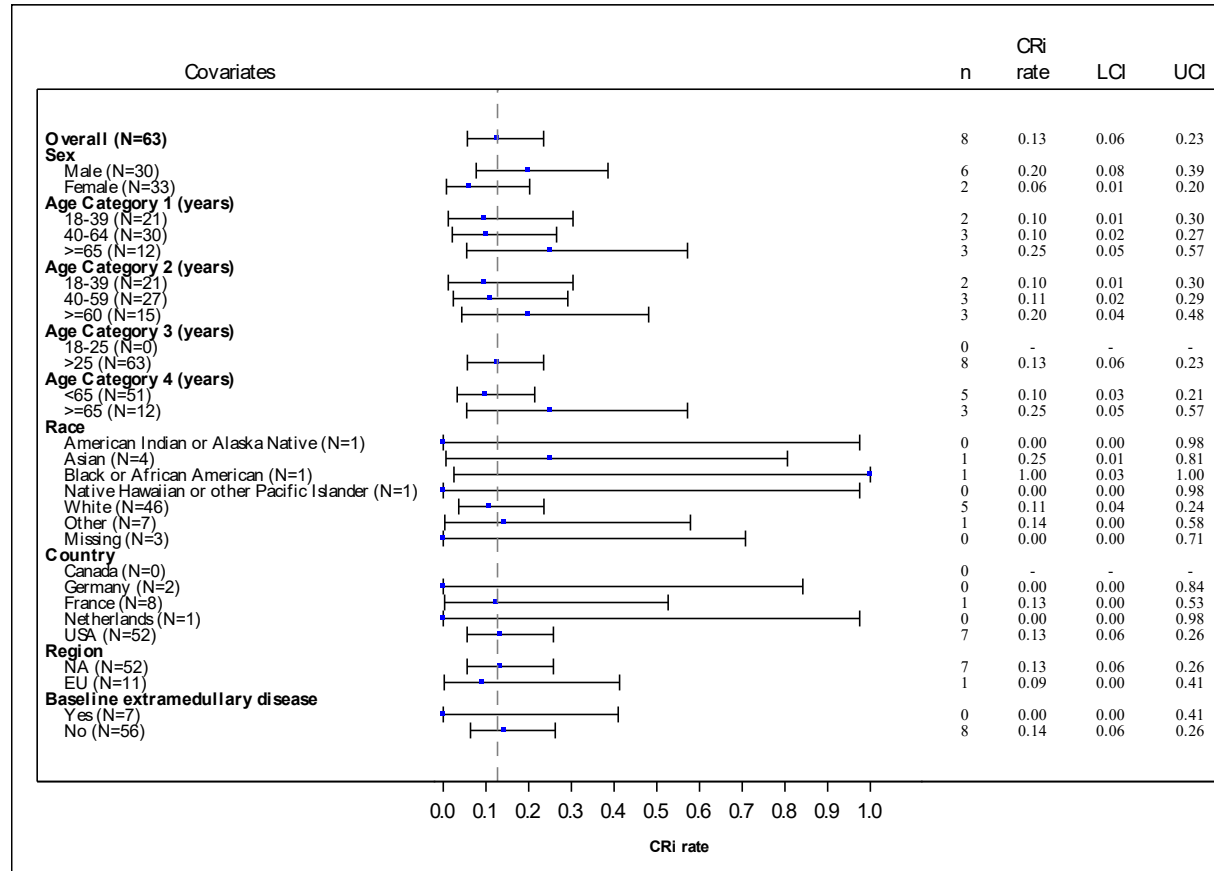
# Abbildung 62 (Anhang): Subgruppenanalyse für CRi (nach Zentralbeurteilung); SAS

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.15d. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Independent Review (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 23Jul2021.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

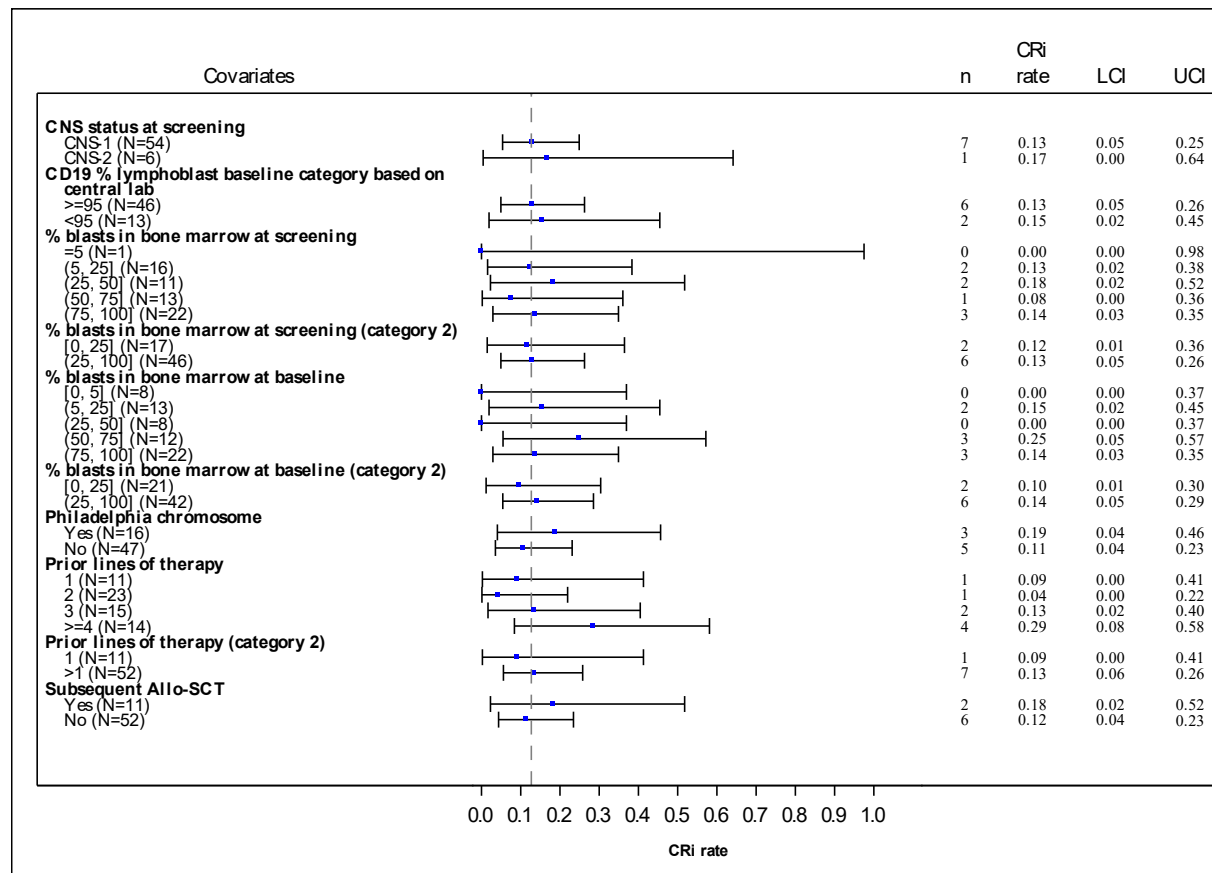
Data Source: ADSL, ADBASE, ADEFF, ADGER21 Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220525T09:33

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.15d. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Independent Review (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 23Jul2021.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGER21 Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220525T09:33

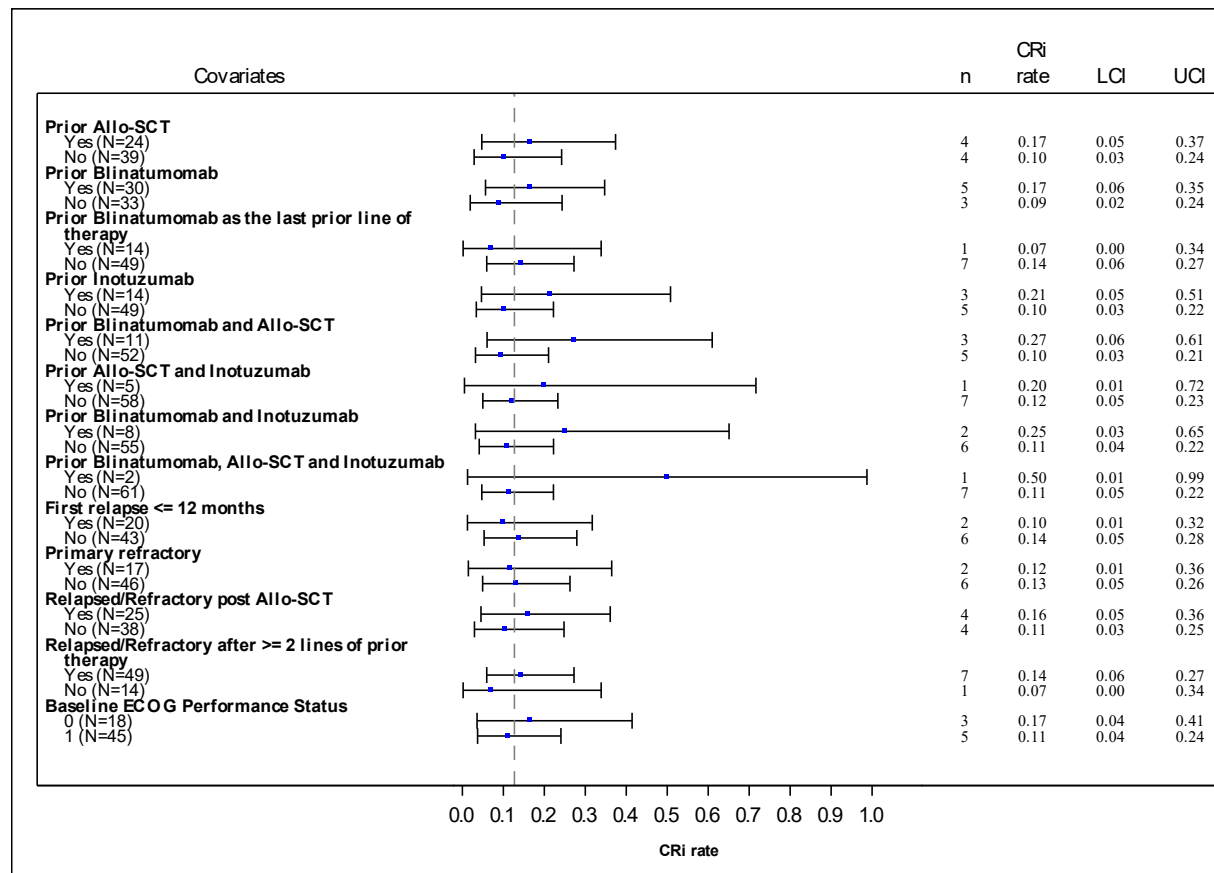
Page 2 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.15d. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Independent Review (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 23Jul2021.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGER21 Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220525T09:33

Page 3 of 3

**Anhang 4-G1.5: Ergänzende Darstellung zu RFS**

**Anhang 4-G1.5.1: Ergänzende Tabellen zu RFS - Patienten mit OCR / CR ZUMA-3**

Tabelle 4-111 (Anhang): RFS für Patienten mit OCR; ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.5d. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 15)	Phase 2 (N = 32)	Combined (N = 47)
Number of subjects, n	15	32	47
Events, n (%)	6 (40.0)	16 (50.0)	22 (46.8)
Censored, n (%)	9 (60.0)	16 (50.0)	25 (53.2)
KM median (95% CI) RFS (months)	18.7 (6.1, NE)	14.2 (10.3, NE)	14.8 (10.3, NE)
Min, Max RFS (months)	(2.14+, 24.67+)	(1.18+, 26.02)	(1.18+, 26.02)
Events			
Relapse, n (%)	6 (40.0)	13 (40.6)	19 (40.4)
Death, n (%)	0 (0)	3 (9.4)	3 (6.4)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (40.0)	6 (18.8)	12 (25.5)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (13.3)	8 (25.0)	10 (21.3)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	2 (6.3)	2 (4.3)
Lost to follow-up, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.1)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	81.6 (61.3, 91.9)	87.9 (73.4, 94.8)
6 months	91.7 (53.9, 98.8)	77.3 (56.1, 89.2)	82.3 (66.2, 91.2)
9 months	66.7 (33.7, 86.0)	72.8 (50.9, 86.1)	70.5 (52.8, 82.6)
12 months	66.7 (33.7, 86.0)	59.1 (37.0, 75.8)	61.7 (43.8, 75.4)
15 months	55.6 (23.1, 79.0)	44.4 (23.5, 63.3)	48.0 (30.3, 63.7)
18 months	55.6 (23.1, 79.0)	44.4 (23.5, 63.3)	48.0 (30.3, 63.7)
24 months	41.7 (11.8, 69.8)	38.8 (18.8, 58.5)	40.0 (22.8, 56.7)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.1 (3.1, 24.0)	22.3 (5.8, 24.1)	22.3 (12.0, 24.0)
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.  Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with overall complete remission (CR+CRi).  Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.  All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.6d. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 15)	Phase 2 (N = 32)	Combined (N = 47)
Number of subjects, n	15	32	47
Events, n (%)	6 (40.0)	16 (50.0)	22 (46.8)
Censored, n (%)	9 (60.0)	16 (50.0)	25 (53.2)
KM median (95% CI) RFS (months)	19.3 (7.4, NE)	15.0 (11.5, NE)	15.9 (12.4, NE)
Min, Max RFS (months)	(3.06+, 25.33+)	(2.30+, 26.84)	(2.30+, 26.84)
Events			
Relapse, n (%)	6 (40.0)	13 (40.6)	19 (40.4)
Death, n (%)	0 (0)	3 (9.4)	3 (6.4)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (40.0)	6 (18.8)	12 (25.5)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (13.3)	8 (25.0)	10 (21.3)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	2 (6.3)	2 (4.3)
Lost to follow-up, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.1)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	93.1 (75.0, 98.2)	95.4 (83.0, 98.8)
6 months	92.3 (56.6, 98.9)	82.2 (62.3, 92.2)	85.6 (70.6, 93.3)
9 months	75.5 (41.6, 91.4)	73.3 (51.6, 86.4)	73.9 (56.6, 85.1)
12 months	67.1 (34.2, 86.2)	68.7 (46.6, 83.2)	67.9 (50.2, 80.5)
15 months	67.1 (34.2, 86.2)	54.3 (32.1, 71.9)	58.8 (40.9, 73.0)
18 months	55.9 (23.4, 79.3)	44.4 (23.5, 63.4)	48.4 (30.7, 64.1)
24 months	42.0 (11.9, 70.1)	38.8 (18.8, 58.5)	40.4 (23.1, 57.0)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	16.0 (3.9, 24.9)	23.6 (6.9, 25.0)	23.6 (13.4, 24.9)
Data cutoff date = 23Jul2021. Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant. Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with overall complete remission (CR+CRi). Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring. The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.7d. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 15)	Phase 2 (N = 31)	Combined (N = 46)
Number of subjects, n	15	31	46
Events, n (%)	4 (26.7)	15 (48.4)	19 (41.3)
Censored, n (%)	11 (73.3)	16 (51.6)	27 (58.7)
KM median (95% CI) RFS (months)	NE (7.3, NE)	14.2 (10.3, NE)	22.1 (11.6, NE)
Min, Max RFS (months)	(2.14+, 24.67+)	(1.18+, 26.02)	(1.18+, 26.02)
Events			
Relapse, n (%)	4 (26.7)	12 (38.7)	16 (34.8)
Death, n (%)	0 (0)	3 (9.7)	3 (6.5)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (40.0)	6 (19.4)	12 (26.1)
Allogeneic SCT, n (%)	3 (20.0)	7 (22.6)	10 (21.7)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	1 (6.7)	3 (9.7)	4 (8.7)
Lost to follow-up, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.2)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	80.9 (60.0, 91.6)	87.6 (72.8, 94.7)
6 months	100 (100, 100)	76.7 (55.1, 88.8)	84.7 (69.0, 92.9)
9 months	72.7 (37.1, 90.3)	72.2 (50.1, 85.7)	72.6 (54.8, 84.3)
12 months	72.7 (37.1, 90.3)	58.6 (36.4, 75.4)	63.5 (45.3, 77.1)
15 months	60.6 (25.1, 83.4)	48.9 (27.4, 67.3)	52.9 (34.6, 68.3)
18 months	60.6 (25.1, 83.4)	48.9 (27.4, 67.3)	52.9 (34.6, 68.3)
24 months	60.6 (25.1, 83.4)	42.7 (21.7, 62.3)	48.1 (29.4, 64.6)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.1 (3.1, 24.0)	22.3 (11.9, 24.1)	17.8 (12.0, 23.8)
Data cutoff date = 23Jul2021.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with overall complete remission (CR+CRi).			
Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.8d. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 15)	Phase 2 (N = 31)	Combined* (N = 46)
Number of subjects, n		31	
Events, n (%)		15 (48.4)	
Censored, n (%)		16 (51.6)	
KM median (95% CI) RFS (months)		15.0 (11.5, NE)	
Min, Max RFS (months)		(2.30+, 26.84)	
Events			
Relapse, n (%)		12 (38.7)	
Death, n (%)		3 (9.7)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		6 (19.4)	
Allogeneic SCT, n (%)		7 (22.6)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		3 (9.7)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		92.8 (74.2, 98.2)	
6 months		81.5 (61.1, 91.9)	
9 months		72.7 (50.8, 86.1)	
12 months		68.2 (45.9, 82.8)	
15 months		53.8 (31.8, 71.6)	
18 months		48.9 (27.4, 67.4)	
24 months		42.8 (21.7, 62.4)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		23.6 (12.6, 25.0)	
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.  Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with overall complete remission (CR+CRi).  Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.  * Some data are not available because disease assessments by independent review are not available for the 5 subjects who were enrolled but not dosed in the Phase 1, 1e6 Dose Level.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			

Tabelle 4-112 (Anhang): RFS für Patienten mit CR; ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.9d. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 14)	Phase 2 (N = 25)	Combined (N = 39)
Number of subjects, n	14	25	39
Events, n (%)	5 (35.7)	13 (52.0)	18 (46.2)
Censored, n (%)	9 (64.3)	12 (48.0)	21 (53.8)
KM median (95% CI) RFS (months)	18.7 (6.1, NE)	14.8 (6.1, NE)	18.7 (10.3, NE)
Min, Max RFS (months)	(2.14+, 24.67+)	(1.18+, 26.02)	(1.18+, 26.02)
<b>Events</b>			
Relapse, n (%)	5 (35.7)	11 (44.0)	16 (41.0)
Death, n (%)	0 (0)	2 (8.0)	2 (5.1)
<b>Censoring reason</b>			
Ongoing remission, n (%)	6 (42.9)	5 (20.0)	11 (28.2)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (14.3)	5 (20.0)	7 (17.9)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	2 (8.0)	2 (5.1)
Lost to follow-up, n (%)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.6)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at</b>			
3 months	100 (100, 100)	80.7 (56.3, 92.3)	88.1 (71.4, 95.4)
6 months	90.9 (50.8, 98.7)	75.6 (50.9, 89.1)	81.6 (63.5, 91.3)
9 months	72.7 (37.1, 90.3)	70.2 (45.2, 85.4)	71.4 (52.1, 84.0)
12 months	72.7 (37.1, 90.3)	59.4 (34.8, 77.4)	64.6 (45.1, 78.7)
15 months	60.6 (25.1, 83.4)	47.5 (24.2, 67.7)	52.5 (32.8, 68.9)
18 months	60.6 (25.1, 83.4)	47.5 (24.2, 67.7)	52.5 (32.8, 68.9)
24 months	45.5 (12.6, 74.1)	40.7 (18.4, 62.1)	42.9 (23.7, 60.9)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.1 (3.1, 24.0)	22.3 (11.9, 24.7)	22.3 (12.0, 24.1)
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.                      Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.                      Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with CR.                      Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.                      All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.10d. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 14)	Phase 2 (N = 25)	Combined (N = 39)
Number of subjects, n	14	25	39
Events, n (%)	5 (35.7)	13 (52.0)	18 (46.2)
Censored, n (%)	9 (64.3)	12 (48.0)	21 (53.8)
KM median (95% CI) RFS (months)	19.3 (7.4, NE)	15.9 (7.0, NE)	19.3 (11.5, NE)
Min, Max RFS (months)	(3.06+, 25.33+)	(2.30+, 26.84)	(2.30+, 26.84)
Events			
Relapse, n (%)	5 (35.7)	11 (44.0)	16 (41.0)
Death, n (%)	0 (0)	2 (8.0)	2 (5.1)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (42.9)	5 (20.0)	11 (28.2)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (14.3)	5 (20.0)	7 (17.9)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	2 (8.0)	2 (5.1)
Lost to follow-up, n (%)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.6)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	95.5 (71.9, 99.3)	97.2 (81.9, 99.6)
6 months	91.7 (53.9, 98.8)	81.6 (58.0, 92.7)	85.3 (68.1, 93.6)
9 months	82.5 (46.1, 95.3)	71.0 (46.3, 85.9)	75.2 (56.2, 86.8)
12 months	73.3 (37.9, 90.6)	65.5 (40.7, 82.0)	68.3 (48.9, 81.7)
15 months	73.3 (37.9, 90.6)	54.1 (29.8, 73.2)	61.3 (41.8, 76.0)
18 months	61.1 (25.5, 83.8)	48.1 (24.6, 68.2)	53.1 (33.5, 69.4)
24 months	45.8 (12.8, 74.4)	41.2 (18.7, 62.5)	43.5 (24.2, 61.3)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	16.0 (3.9, 24.9)	23.6 (12.6, 25.9)	23.6 (13.4, 24.9)
Data cutoff date = 23Jul2021.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with CR.			
Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.11d. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 14)	Phase 2 (N = 24)	Combined (N = 38)
Number of subjects, n	14	24	38
Events, n (%)	3 (21.4)	11 (45.8)	14 (36.8)
Censored, n (%)	11 (78.6)	13 (54.2)	24 (63.2)
KM median (95% CI) RFS (months)	NE (6.1, NE)	22.1 (5.6, NE)	25.4 (11.6, NE)
Min, Max RFS (months)	(2.14+, 24.67+)	(1.18+, 26.02)	(1.18+, 26.02)
Events			
Relapse, n (%)	3 (21.4)	9 (37.5)	12 (31.6)
Death, n (%)	0 (0)	2 (8.3)	2 (5.3)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (42.9)	5 (20.8)	11 (28.9)
Allogeneic SCT, n (%)	3 (21.4)	5 (20.8)	8 (21.1)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	1 (7.1)	3 (12.5)	4 (10.5)
Lost to follow-up, n (%)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.6)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	79.7 (54.5, 91.9)	87.8 (70.6, 95.2)
6 months	100 (100, 100)	74.4 (48.9, 88.5)	84.3 (66.1, 93.2)
9 months	80.0 (40.9, 94.6)	74.4 (48.9, 88.5)	76.9 (57.4, 88.4)
12 months	80.0 (40.9, 94.6)	62.9 (37.4, 80.4)	69.6 (49.5, 83.0)
15 months	66.7 (27.2, 88.1)	56.6 (31.3, 75.7)	60.9 (40.1, 76.4)
18 months	66.7 (27.2, 88.1)	56.6 (31.3, 75.7)	60.9 (40.1, 76.4)
24 months	66.7 (27.2, 88.1)	48.5 (23.3, 69.9)	54.8 (33.0, 72.2)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.1 (3.1, 23.5)	22.3 (5.8, 24.7)	17.8 (11.9, 23.8)
Data cutoff date = 23Jul2021.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with CR.			
Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.12d. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 14)	Phase 2 (N = 24)	Combined* (N = 38)
Number of subjects, n		24	
Events, n (%)		11 (45.8)	
Censored, n (%)		13 (54.2)	
KM median (95% CI) RFS (months)		23.1 (7.0, NE)	
Min, Max RFS (months)		(2.30+, 26.84)	
Events			
Relapse, n (%)		9 (37.5)	
Death, n (%)		2 (8.3)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		5 (20.8)	
Allogeneic SCT, n (%)		5 (20.8)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		3 (12.5)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		95.2 (70.7, 99.3)	
6 months		80.7 (56.3, 92.3)	
9 months		74.9 (49.6, 88.8)	
12 months		69.1 (43.5, 84.9)	
15 months		57.0 (31.7, 76.0)	
18 months		57.0 (31.7, 76.0)	
24 months		48.9 (23.5, 70.2)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		23.6 (6.9, 25.9)	
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.  Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with CR.  Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.  * Some data are not available because disease assessments by independent review are not available for the 5 subjects who were enrolled but not dosed in the Phase 1, 1e6 Dose Level.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGER21, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220525T09:35			

**Anhang 4-G1.5.2: Vollständige Ergebnisdarstellung zu RFS; indirekter Vergleich  
(Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021)**

Tabelle 4-113 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für RFS - SCA-1, FAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.31.3 Relapse Free Survival (RFS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 20.0)	SCA (N = 20.0)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	20.0	20.0	
Event, n (%)	13.0 (65.0)	14.7 (73.7)	
Censored, n (%)	7.0 (35.0)	5.3 (26.3)	
<b>Events</b>			
Death, n (%)	0.0	0.4 (2.0)	
Patient's best overall response not CR or CRi, n (%)	8.0 (40.0)	11.6 (58.2)	
Relapse, n (%)	5.0 (25.0)	2.7 (13.5)	
<b>Censoring reason</b>			
Allogeneic SCT, n (%)	3.0 (15.0)	1.3 (6.5)	
Remain in remission, n (%)	3.0 (15.0)	0.0	
Started new anti-cancer therapy, n (%)	1.0 (5.0)	1.3 (6.5)	
Response not yet assessed, n (%)	0.0	2.7 (13.3)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, RFS = relapse free survival, CR = complete remission, CRi = CR with incomplete hematologic recovery, SCT = stem cell transplant, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated. Relapse free survival (RFS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to the date of disease relapse or death from any cause. '+' indicates censoring. Remission responses from target group are based on independent review and remission responses from SCA are based on investigator review. Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator. Dataset(s): ADTTEI3A.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T103103\_RFS.sas. Date generated:29AUG2022 Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.31.3 Relapse Free Survival (RFS) by Treatment Group  
(FAS-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

OS	Target Group (N = 20.0)	SCA (N = 20.0)	Treatment Comparison
Event-free rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	54.0 (30.0, 73.0)	32.9 (11.1, 57.1)	
6 months	47.3 (23.7, 67.7)	11.0 (0.4, 41.6)	
9 months	39.4 (16.8, 61.5)	11.0 (0.4, 41.6)	
12 months	31.5 (11.0, 54.6)	0.0 (NE, NE)	
KM median (95% CI) RFS (months)	3.71 (0.03, 12.94)	0.03 (0.03, 4.63)	
Min, Max RFS (months)	0.03, 25.89 +	0.03, 10.48	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.0719
Hazard ratio (95% CI)			0.50 (0.24, 1.06)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, FAS = full analysis set, RFS = relapse free survival, CR = complete remission, CRi = CR with incomplete hematologic recovery, SCT = stem cell transplant, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated.  
Relapse free survival (RFS) is defined as the time (in months) from the date of enrollment to the date of disease relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.  
Remission responses from target group are based on independent review and remission responses from SCA are based on investigator review.  
Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.  
Dataset(s): ADTTEI3A.sas7bdat. Program: FAS3\_SCA1\_T103103\_RFS.sas. Date generated:29AUG2022  
Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis  
File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome



Tabelle 4-114 (Anhang): Vollständige Ergebnistabelle für RFS - SCA-1, SAS (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021)

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.41.3 Relapse Free Survival (RFS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

	Target Group (N=16.0)	SCA (N=16.0)	Treatment Comparison
Number of subjects, n	16.0	16.0	
Event, n (%)	8.0 (50.0)	12.1 (75.6)	
Censored, n (%)	8.0 (50.0)	3.9 (24.4)	
Events			
Death, n (%)	0.0	0.7 (4.2)	
Patient's best overall response not CR or CRi, n (%)	3.0 (18.8)	9.2 (57.7)	
Relapse, n (%)	5.0 (31.3)	2.2 (13.8)	
Censoring reason			
Allogeneic SCT, n (%)	4.0 (25.0)	2.5 (15.6)	
Remain in remission, n (%)	3.0 (18.8)	0.7 (4.6)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)	1.0 (6.3)	0.7 (4.2)	

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, RFS = relapse free survival, CR = complete remission, CRi = CR with incomplete hematologic recovery, SCT = stem cell transplant, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated. Relapse free survival (RFS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to the date of disease relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.

Remission responses from target group are based on independent review and remission responses from SCA are based on investigator review. Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3A.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA1\_T104103\_RFS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

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

Acorn AI by Medidata

Confidential

Protocol: SCHOLAR-3

Table 10.41.3 Relapse Free Survival (RFS) by Treatment Group  
(MITT-3, Blinatumomab/Inotuzumab Naïve, Age >=26 years)

	Target Group (N=16.0)	SCA (N=16.0)	Treatment Comparison
Event-free rates, % (95% CI), by KM estimation at			
3 months	56.9 (27.4, 78.2)	33.9 (14.4, 54.7)	
6 months	56.9 (27.4, 78.2)	23.0 (7.0, 44.4)	
9 months	56.9 (27.4, 78.2)	21.1 (5.9, 42.6)	
12 months	37.9 (12.6, 63.5)	0.0 (NE, NE)	
KM median (95% CI) RFS (months)	10.35 (2.27, NE)	0.03 (0.03, 4.63)	
Min, Max RFS (months)	0.03, 24.74 +	0.03, 11.76	
Log-rank test P-value (two-sided)			0.0186
Hazard ratio (95% CI)			0.34 (0.14, 0.79)

Abbreviations: SCA = synthetic control arm, mITT = Modified ITT Population, RFS = relapse free survival, CR = complete remission, CRi = CR with incomplete hematologic recovery, SCT = stem cell transplant, CI = confidence interval, KM = Kaplan-Meier, NE = not estimated. Relapse free survival (RFS) is defined as the time (in months) from the date of treatment start to the date of disease relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.

Remission responses from target group are based on independent review and remission responses from SCA are based on investigator review. Hazard ratio and 95% CI were based on weighted Cox proportional hazards model utilizing robust (Sandwich) variance estimator.

Dataset(s): ADTTEM3A.sas7bdat. Program: MITT3\_SCA1\_T104103\_RFS.sas. Date generated:29AUG2022

Dataset path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Data\Analysis

File path: P:\Biostatistics\Kite\_ALL\SCA FAS3 MITT3\Production\Outputs\Final Analysis\Outcome

Anmerkung: mITT-1 entspricht SAS zum Datenschnitt 09.09.2020; mITT-2 entspricht SAS zum Datenschnitt 23.07.2021; FAS ist zum Datenschnitt 23.07.2021.

Tabelle 4-115 (Anhang): Ergebnistabelle für RFS - SCA-1 (Studienpopulation von  $\geq 18$  Jährigen)

KTE-X19

SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

**Table 11. Description and Comparison of Relapse-free Survival Between Matched ZUMA-3 and SCA-1 Subjects**

	mITT-1		mITT-2		FAS	
	Target Group (N=20)	SCA-1 (N=20)	Target Group (N=20)	SCA-1 (N=20)	Target Group (N=25)	SCA-1 (N=25)
Event-free rates (%) (95% CI) by KM estimation at						
3 months	72.9 (46.2, 87.8)	35.0 (15.7, 55.2)	72.9 (46.2, 87.8)	35.0 (15.7, 55.2)	67.5 (45.3, 82.3)	36.7 (17.1, 56.6)
6 months	72.9 (46.2, 87.8)	0.0 (NE, NE)	72.9 (46.2, 87.8)	0.0 (NE, NE)	62.7 (40.3, 78.7)	18.3 (3.7, 41.9)
9 months	72.9 (46.2, 87.8)	0.0 (NE, NE)	72.9 (46.2, 87.8)	0.0 (NE, NE)	54.8 (30.7, 73.7)	18.3 (3.7, 41.9)
12 months	52.0 (22.1, 75.4)	0.0 (NE, NE)	52.0 (22.1, 75.4)	0.0 (NE, NE)	47.0 (22.8, 68.0)	18.3 (3.7, 41.9)
KM median (95% CI) RFS (months)	NE (2.79, NE)	0.03 (0.03, 4.63)	20.47 (2.79, NE)	0.03 (0.03, 4.63)	11.53 (2.99, NE)	0.03 (0.03, 4.63)
Min, Max RFS (months)	0.03, 17.87 +	0.03, 5.13	0.03, 24.74 +	0.03, 5.13	0.03, 25.89 +	0.03, 22.14 +
<b>Treatment Comparison</b>						
Log-rank test P value	0.0004		0.0004		0.0337	
Hazard ratio (95% CI)	0.18 (0.06, 0.52)		0.18 (0.06, 0.52)		0.45 (0.21, 0.95)	

Abbreviations: CI, confidence interval; FAS, full analysis set; KM, Kaplan-Meier; max, maximum; mITT, modified intent-to-treat; min, minimum; NE, not estimable; SCA, synthetic control arm.

Source: [Table 10.4.1](#) and [FAS 10.4.1](#).

**Anhang 4-G1.6: Ergänzende Darstellung zu Allo SZT**

**Anhang 4-G1.6.1: Vollständige Ergebnisdarstellung zu Allo SZT; indirekter Vergleich  
(Datenschnitte: 09.09.2020 sowie 23.07.2021)**

Anmerkung: die vollständigen Ergebnistabellen für Allo SZT (relevante Teilpopulation, Datenschnitt 23.07.2021) sind bereits in entsprechenden Tabellen zu OCR enthalten

Anmerkung: mITT-1 entspricht SAS zum Datenschnitt 09.09.2020; mITT-2 entspricht SAS zum Datenschnitt 23.07.2021; FAS ist zum Datenschnitt 23.07.2021.

Tabelle 4-116 (Anhang): Ergebnistabelle für Allo SZT - SCA-1 (Studienpopulation von  $\geq 18$  Jährigen)

KTE-X19

SCHOLAR-3 Clinical Study Report Addendum

Kite Pharma, Inc.

**Table 12. Comparison of the Rate of Allogenic Stem Cell Transplant Between Matched ZUMA-3 and SCA-1 Subjects**

mITT-1						
Target Group (N=20)		SCA-1 (N=20)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
6	30.0 (11.9, 54.3)	4	20.0 (5.7, 43.7)	10.0 (-18.2, 37.9)	1.7 (0.4, 7.3)	0.7164
mITT-2						
Target Group (N=20)		SCA-1 (N=20)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
7	35.0 (15.4, 59.2)	4	20.0 (5.7, 43.7)	15.0 (-13.7, 42.4)	2.2 (0.5, 9.0)	0.4801
FAS						
Target Group (N=25)		SCA-1 (N=25)		Treatment Difference (95% CI)		P value
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	Rate Difference	Odds Ratio	
6	24.0 (9.4, 45.1)	8	32.0 (14.9, 53.5)	-8.0 (-33.0, 17.7)	0.7 (0.2, 2.3)	0.7536

Abbreviations: FAS, full analysis set; mITT, modified intent-to-treat; SCA, synthetic control arm.  
Source: [Table 10.1.1](#) and [Table FAS 10.1.1](#).

**Anhang 4-G1.7: Ergänzende Darstellung zu EQ-5D**

**Anhang 4-G1.7.1: Vollständige Ergebnisdarstellung des EQ-5D; ZUMA-3**

## Tabelle 4-117 (Anhang): Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens (FAS); ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.2d. EQ-5D-5L Evaluation Summary by Level and Visit (Phase 2, Full Analysis Set (EMA))

EQ-5D DIMENSION	Screening	Day 28	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 24
<b>Mobility</b>									
n	54	35	23	22	7	10	7	4	3
No problems walking, n (%)	38 (70)	14 (40)	17 (74)	13 (59)	5 (71)	7 (70)	4 (57)	3 (75)	2 (67)
Slight problems walking, n (%)	10 (19)	10 (29)	5 (22)	6 (27)	1 (14)	3 (30)	2 (29)	1 (25)	1 (33)
Moderate problems walking, n (%)	5 (9)	9 (26)	1 (4)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Severe problems walking, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unable to walk, n (%)	1 (2)	2 (6)	0 (0)	1 (5)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	16 (46)	4 (17)	9 (41)	2 (29)	2 (20)	2 (29)	1 (25)	1 (33)
<b>Self-care</b>									
n	54	35	22	22	7	10	7	4	3
No problems washing or dressing, n (%)	44 (81)	26 (74)	21 (95)	20 (91)	6 (86)	10 (100)	7 (100)	4 (100)	3 (100)
Slight problems washing or dressing, n (%)	8 (15)	6 (17)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moderate problems washing or dressing, n (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe problems washing or dressing, n (%)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unable to wash or dress, n (%)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	6 (17)	1 (5)	2 (9)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Usual activities</b>									
n	54	35	22	22	7	10	7	4	3
No problems doing usual activities, n (%)	24 (44)	13 (37)	12 (55)	14 (64)	6 (86)	7 (70)	5 (71)	1 (25)	3 (100)
Slight problems doing usual activities, n (%)	17 (31)	13 (37)	9 (41)	4 (18)	0 (0)	3 (30)	2 (29)	3 (75)	0 (0)
Moderate problems doing usual activities, n (%)	9 (17)	7 (20)	1 (5)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe problems doing usual activities, n (%)	3 (6)	1 (3)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unable to do usual activities, n (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	7 (20)	4 (18)	5 (23)	1 (14)	2 (20)	1 (14)	1 (25)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; STDEV, standard deviation.  Note: Missing assessment is not included in the summary.  Percentages are based on the number of subjects with a non-missing assessment of an EQ dimension at each visit unless otherwise specified.  Deterioration of an EQ dimension means the dimension worsened by at least 1 level from screening.  The EQ VAS ranges from 0 to 100 with a higher score indicating a better health state.  Subjects enrolled but not treated only have screening EQ-5D assessments.  a. Improvement or deterioration was defined as a change in VAS score of <math>\geq 7</math> points relative to the score at screening.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>									
Data Source: ADSL, ADGER21, ADTTE, ADQS Program Name: t_eq5d Output Generated: 20220525T09:35									



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.2d. EQ-5D-5L Evaluation Summary by Level and Visit (Phase 2, Full Analysis Set (EMA))

EQ-5D DIMENSION	Screening	Day 28	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 24
<b>Pain / Discomfort</b>									
n	54	35	23	22	7	10	7	4	3
No pain or discomfort, n (%)	24 (44)	17 (49)	9 (39)	9 (41)	4 (57)	3 (30)	3 (43)	1 (25)	2 (67)
Slight pain or discomfort, n (%)	18 (33)	10 (29)	9 (39)	4 (18)	1 (14)	6 (60)	4 (57)	3 (75)	1 (33)
Moderate pain or discomfort, n (%)	12 (22)	8 (23)	5 (22)	7 (32)	2 (29)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe pain or discomfort, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extreme pain or discomfort, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	5 (14)	5 (22)	8 (36)	2 (29)	3 (30)	2 (29)	3 (75)	1 (33)
<b>Anxiety / Depression</b>									
n	53	35	23	22	7	10	7	4	3
Not anxious or depressed, n (%)	28 (53)	23 (66)	15 (65)	15 (68)	6 (86)	6 (60)	4 (57)	3 (75)	3 (100)
Slightly anxious or depressed, n (%)	13 (25)	9 (26)	6 (26)	4 (18)	0 (0)	2 (20)	2 (29)	1 (25)	0 (0)
Moderately anxious or depressed, n (%)	9 (17)	3 (9)	2 (9)	3 (14)	1 (14)	2 (20)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Severely anxious or depressed, n (%)	3 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extremely anxious or depressed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	6 (17)	3 (13)	2 (9)	1 (14)	4 (40)	3 (43)	1 (25)	0 (0)
<b>EQ VAS</b>									
n	53	34	23	22	7	10	7	4	3
Mean (STDEV)	66.1 (22.8)	73.3 (18.5)	78.6 (11.0)	79.3 (17.8)	73.9 (23.7)	83.1 (9.0)	84.0 (11.6)	93.3 (5.9)	96.7 (2.9)
Median (Q1, Q3)	70.0 (50.0, 85.0)	77.5 (70.0, 90.0)	80.0 (70.0, 90.0)	85.0 (74.0, 93.0)	85.0 (40.0, 90.0)	82.5 (80.0, 91.0)	85.0 (75.0, 96.0)	95.0 (89.0, 97.5)	95.0 (95.0, 100.0)
Min, Max	5, 95	20, 100	50, 95	40, 100	40, 97	70, 95	65, 97	85, 98	95, 100
VAS reduced by $\geq 7$ from screening	n/a	6 (18)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 23Jul2021.									
Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; STDEV, standard deviation.									
Note: Missing assessment is not included in the summary.									
Percentages are based on the number of subjects with a non-missing assessment of an EQ dimension at each visit unless otherwise specified.									
Deterioration of an EQ dimension means the dimension worsened by at least 1 level from screening.									
The EQ VAS ranges from 0 to 100 with a higher score indicating a better health state.									
Subjects enrolled but not treated only have screening EQ-5D assessments.									
a. Improvement or deterioration was defined as a change in VAS score of $\geq 7$ points relative to the score at screening.									
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.									
Data Source: ADSL, ADGER21, ADTTE, ADQS Program Name: t_eq5d Output Generated: 20220525T09:35									

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.2d. EQ-5D-5L Evaluation Summary by Level and Visit (Phase 2, Full Analysis Set (EMA))

EQ-5D DIMENSION	Screening	Day 28	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 24
VAS reduced by $\geq 15$ from screening	n/a	3 (9)	1 (4)	2 (9)	2 (29)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Number of subjects at risk in OS	58	58	49	40	35	31	31	29	26
Number of subjects censored in OS	0	0	4	5	5	6	6	6	7
Change from screening									
n	n/a	32	23	22	7	10	7	4	3
Mean (STDEV)	n/a	5.2 (14.9)	9.3 (17.2)	11.1 (24.8)	-6.1 (25.6)	16.6 (26.5)	15.4 (37.6)	10.8 (3.9)	36.7 (46.2)
Median (Q1, Q3)	n/a	2.0 (-2.5, 17.0)	5.0 (0.0, 10.0)	5.0 (0.0, 25.0)	0.0 (-25.0, 7.0)	12.5 (0.0, 20.0)	0.0 (-5.0, 35.0)	10.5 (7.5, 14.0)	10.0 (10.0, 90.0)
Min, Max	n/a	-30, 39	-20, 65	-40, 69	-50, 30	-10, 86	-20, 92	7, 15	10, 90
Change from screening by category <sup>a</sup>									
Improved, n (%)	n/a	14 (44)	11 (48)	9 (41)	2 (29)	6 (60)	2 (29)	4 (100)	3 (100)
Stable, n (%)	n/a	12 (38)	10 (43)	9 (41)	2 (29)	3 (30)	4 (57)	0 (0)	0 (0)
Deteriorated, n (%)	n/a	6 (19)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; STDEV, standard deviation.  Note: Missing assessment is not included in the summary.  Percentages are based on the number of subjects with a non-missing assessment of an EQ dimension at each visit unless otherwise specified.  Deterioration of an EQ dimension means the dimension worsened by at least 1 level from screening.  The EQ VAS ranges from 0 to 100 with a higher score indicating a better health state.  Subjects enrolled but not treated only have screening EQ-5D assessments.  a. Improvement or deterioration was defined as a change in VAS score of <math>\geq 7</math> points relative to the score at screening.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>									
Data Source: ADSL, ADGER21, ADTTE, ADQS Program Name: t_eq5d Output Generated: 20220525T09:35									

Tabelle 4-118 (Anhang): Ergebnisse des EQ-5D Fragebogens (SAS); ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.1d. EQ-5D-5L Evaluation Summary by Level and Visit (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

EQ-5D DIMENSION	Screening	Day 28	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 24
<b>Mobility</b>									
n	41	35	23	22	7	10	7	4	3
No problems walking, n (%)	31 (76)	14 (40)	17 (74)	13 (59)	5 (71)	7 (70)	4 (57)	3 (75)	2 (67)
Slight problems walking, n (%)	7 (17)	10 (29)	5 (22)	6 (27)	1 (14)	3 (30)	2 (29)	1 (25)	1 (33)
Moderate problems walking, n (%)	3 (7)	9 (26)	1 (4)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Severe problems walking, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unable to walk, n (%)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	1 (5)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	16 (46)	4 (17)	9 (41)	2 (29)	2 (20)	2 (29)	1 (25)	1 (33)
<b>Self-care</b>									
n	41	35	22	22	7	10	7	4	3
No problems washing or dressing, n (%)	35 (85)	26 (74)	21 (95)	20 (91)	6 (86)	10 (100)	7 (100)	4 (100)	3 (100)
Slight problems washing or dressing, n (%)	5 (12)	6 (17)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Moderate problems washing or dressing, n (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe problems washing or dressing, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unable to wash or dress, n (%)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	6 (17)	1 (5)	2 (9)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Usual activities</b>									
n	41	35	22	22	7	10	7	4	3
No problems doing usual activities, n (%)	18 (44)	13 (37)	12 (55)	14 (64)	6 (86)	7 (70)	5 (71)	1 (25)	3 (100)
Slight problems doing usual activities, n (%)	14 (34)	13 (37)	9 (41)	4 (18)	0 (0)	3 (30)	2 (29)	3 (75)	0 (0)
Moderate problems doing usual activities, n (%)	7 (17)	7 (20)	1 (5)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe problems doing usual activities, n (%)	2 (5)	1 (3)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Unable to do usual activities, n (%)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	7 (20)	4 (18)	5 (23)	1 (14)	2 (20)	1 (14)	1 (25)	0 (0)
Data cutoff date = 23Jul2021. Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; STDEV, standard deviation. Note: Missing assessment is not included in the summary. Percentages are based on the number of subjects with a non-missing assessment of an EQ dimension at each visit unless otherwise specified. Deterioration of an EQ dimension means the dimension worsened by at least 1 level from screening. The EQ VAS ranges from 0 to 100 with a higher score indicating a better health state. a. Improvement or deterioration was defined as a change in VAS score of $\geq 7$ points relative to the score at screening. The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older. Data Source: ADSL, ADGER21, ADTTE, ADQS    Program Name: t_eq5d    Output Generated: 20220525T09:34									

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.1d. EQ-5D-5L Evaluation Summary by Level and Visit (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

EQ-5D DIMENSION	Screening	Day 28	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 24
<b>Pain / Discomfort</b>									
n	41	35	23	22	7	10	7	4	3
No pain or discomfort, n (%)	19 (46)	17 (49)	9 (39)	9 (41)	4 (57)	3 (30)	3 (43)	1 (25)	2 (67)
Slight pain or discomfort, n (%)	14 (34)	10 (29)	9 (39)	4 (18)	1 (14)	6 (60)	4 (57)	3 (75)	1 (33)
Moderate pain or discomfort, n (%)	8 (20)	8 (23)	5 (22)	7 (32)	2 (29)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Severe pain or discomfort, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extreme pain or discomfort, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	5 (14)	5 (22)	8 (36)	2 (29)	3 (30)	2 (29)	3 (75)	1 (33)
<b>Anxiety / Depression</b>									
n	41	35	23	22	7	10	7	4	3
Not anxious or depressed, n (%)	24 (59)	23 (66)	15 (65)	15 (68)	6 (86)	6 (60)	4 (57)	3 (75)	3 (100)
Slightly anxious or depressed, n (%)	10 (24)	9 (26)	6 (26)	4 (18)	0 (0)	2 (20)	2 (29)	1 (25)	0 (0)
Moderately anxious or depressed, n (%)	5 (12)	3 (9)	2 (9)	3 (14)	1 (14)	2 (20)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Severely anxious or depressed, n (%)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Extremely anxious or depressed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Subjects with deterioration from screening	n/a	6 (17)	3 (13)	2 (9)	1 (14)	4 (40)	3 (43)	1 (25)	0 (0)
<b>EQ VAS</b>									
n	41	34	23	22	7	10	7	4	3
Mean (STDEV)	67.4 (21.7)	73.3 (18.5)	78.6 (11.0)	79.3 (17.8)	73.9 (23.7)	83.1 (9.0)	84.0 (11.6)	93.3 (5.9)	96.7 (2.9)
Median (Q1, Q3)	70.0 (50.0, 85.0)	77.5 (70.0, 90.0)	80.0 (70.0, 90.0)	85.0 (74.0, 93.0)	85.0 (40.0, 90.0)	82.5 (80.0, 91.0)	85.0 (75.0, 96.0)	95.0 (89.0, 97.5)	95.0 (95.0, 100.0)
Min, Max	5, 95	20, 100	50, 95	40, 100	40, 97	70, 95	65, 97	85, 98	95, 100
VAS reduced by $\geq 7$ from screening	n/a	6 (18)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; STDEV, standard deviation.  Note: Missing assessment is not included in the summary.  Percentages are based on the number of subjects with a non-missing assessment of an EQ dimension at each visit unless otherwise specified.  Deterioration of an EQ dimension means the dimension worsened by at least 1 level from screening.  The EQ VAS ranges from 0 to 100 with a higher score indicating a better health state.  a. Improvement or deterioration was defined as a change in VAS score of <math>\geq 7</math> points relative to the score at screening.  The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>									
Data Source: ADSL, ADGER21, ADTTE, ADQS Program Name: t_eq5d Output Generated: 20220525T09:34									

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.1d. EQ-5D-5L Evaluation Summary by Level and Visit (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

EQ-5D DIMENSION	Screening	Day 28	Month 3	Month 6	Month 9	Month 12	Month 15	Month 18	Month 24
VAS reduced by $\geq 15$ from screening	n/a	3 (9)	1 (4)	2 (9)	2 (29)	0 (0)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
Number of subjects at risk in OS	43	43	38	33	33	29	28	27	23
Number of subjects censored in OS	0	0	2	2	2	3	3	3	4
Change from screening									
n	n/a	32	23	22	7	10	7	4	3
Mean (STDEV)	n/a	5.2 (14.9)	9.3 (17.2)	11.1 (24.8)	-6.1 (25.6)	16.6 (26.5)	15.4 (37.6)	10.8 (3.9)	36.7 (46.2)
Median (Q1, Q3)	n/a	2.0 (-2.5, 17.0)	5.0 (0.0, 10.0)	5.0 (0.0, 25.0)	0.0 (-25.0, 7.0)	12.5 (0.0, 20.0)	0.0 (-5.0, 35.0)	10.5 (7.5, 14.0)	10.0 (10.0, 90.0)
Min, Max	n/a	-30, 39	-20, 65	-40, 69	-50, 30	-10, 86	-20, 92	7, 15	10, 90
Change from screening by category <sup>a</sup>									
Improved, n (%)	n/a	14 (44)	11 (48)	9 (41)	2 (29)	6 (60)	2 (29)	4 (100)	3 (100)
Stable, n (%)	n/a	12 (38)	10 (43)	9 (41)	2 (29)	3 (30)	4 (57)	0 (0)	0 (0)
Deteriorated, n (%)	n/a	6 (19)	2 (9)	4 (18)	3 (43)	1 (10)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: VAS, Visual Analogue Scale; STDEV, standard deviation.  Note: Missing assessment is not included in the summary.  Percentages are based on the number of subjects with a non-missing assessment of an EQ dimension at each visit unless otherwise specified.  Deterioration of an EQ dimension means the dimension worsened by at least 1 level from screening.  The EQ VAS ranges from 0 to 100 with a higher score indicating a better health state.  a. Improvement or deterioration was defined as a change in VAS score of <math>\geq 7</math> points relative to the score at screening.  The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>									
Data Source: ADSL, ADGER21, ADTTE, ADQS Program Name: t_eq5d Output Generated: 20220525T09:34									

**Anhang 4-G1.8: Ergänzende Darstellung zu UE**

**Anhang 4-G1.8.1: UE - Vollständige deskriptive Analysen**

Anmerkung: Patienten mit ALL Grad 5 werden als „Progressive disease“ kategorisiert und bei den Gründen der Todesfälle aus der Kategorie „Adverse events“ ausgeschlossen.

Tabelle 4-119 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.10d. Subject Incidence of Treatment-emergent Fatal Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Phase 1, 1e6		
	Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects with any fatal TEAE	2 (10)	9 (21)	11 (17)
Immune system disorders	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Graft versus host disease	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Infections and infestations	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Sepsis	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Pneumonia fungal	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Brain herniation	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Respiratory failure	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency of all columns.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_fae Output Generated: 20220525T09:35

Tabelle 4-120 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	20 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	15 (75)	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	16 (80)	0 (0)	1 (5)	9 (45)	6 (30)	0 (0)
Anaemia	13 (65)	0 (0)	2 (10)	11 (55)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	6 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (30)	0 (0)
Disseminated intravascular coagulation	3 (15)	0 (0)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Febrile neutropenia	3 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Cardiac disorders	15 (75)	6 (30)	8 (40)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Sinus tachycardia	7 (35)	3 (15)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	6 (30)	2 (10)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Sinus bradycardia	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tinnitus	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vision blurred	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	18 (90)	7 (35)	6 (30)	4 (20)	1 (5)	0 (0)
Constipation	11 (55)	8 (40)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nausea	10 (50)	7 (35)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Diarrhoea	9 (45)	7 (35)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Vomiting	6 (30)	2 (10)	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Abdominal pain	5 (25)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dry mouth	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphagia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	20 (100)	1 (5)	9 (45)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	20 (100)	1 (5)	10 (50)	9 (45)	0 (0)	0 (0)
Chills	12 (60)	11 (55)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	7 (35)	2 (10)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	6 (30)	4 (20)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Asthenia	3 (15)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non-cardiac chest pain	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperbilirubinaemia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immune system disorders	4 (20)	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinaemia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in >=10% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Infections and infestations	11 (55)	1 (5)	2 (10)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Sepsis	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	1 (5)
Bacteraemia	2 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Oral candidiasis	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	2 (10)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (25)	1 (5)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Fall	2 (10)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Procedural pain	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigations	15 (75)	1 (5)	2 (10)	4 (20)	8 (40)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	9 (45)	4 (20)	1 (5)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	8 (40)	3 (15)	1 (5)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Platelet count decreased	8 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	7 (35)	0 (0)
Neutrophil count decreased	7 (35)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	4 (20)	0 (0)
Blood bilirubin increased	3 (15)	0 (0)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Blood fibrinogen decreased	3 (15)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Weight decreased	3 (15)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Weight increased	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
White blood cell count decreased	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	17 (85)	1 (5)	4 (20)	9 (45)	3 (15)	0 (0)
Hypophosphataemia	11 (55)	0 (0)	1 (5)	9 (45)	1 (5)	0 (0)
Hypokalaemia	10 (50)	9 (45)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	9 (45)	5 (25)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesaemia	8 (40)	8 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	7 (35)	0 (0)	6 (30)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	7 (35)	1 (5)	5 (25)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Hyponatraemia	6 (30)	3 (15)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Hypoalbuminaemia	4 (20)	1 (5)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypercalcaemia	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (45)	4 (20)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Muscular weakness	4 (20)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Back pain	3 (15)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Neck pain	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain in extremity	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (20)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Nervous system disorders	20 (100)	3 (15)	7 (35)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Aphasia	9 (45)	1 (5)	3 (15)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	9 (45)	2 (10)	2 (10)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Headache	9 (45)	6 (30)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Tremor	8 (40)	5 (25)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lethargy	3 (15)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ataxia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dizziness	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Seizure	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Somnolence	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	14 (70)	4 (20)	8 (40)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	7 (35)	2 (10)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Anxiety	5 (25)	2 (10)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	3 (15)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnia	3 (15)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mental status changes	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	9 (45)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Acute kidney injury	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Pollakiuria	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (80)	5 (25)	4 (20)	5 (25)	2 (10)	0 (0)
Hypoxia	8 (40)	1 (5)	0 (0)	6 (30)	1 (5)	0 (0)
Oropharyngeal pain	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachypnoea	4 (20)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Dyspnoea	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pleural effusion	3 (15)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cough	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary oedema	2 (10)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (45)	6 (30)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decubitus ulcer	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash maculo-papular	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin lesion	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	16 (80)	1 (5)	6 (30)	6 (30)	3 (15)	0 (0)
Hypotension	15 (75)	1 (5)	6 (30)	5 (25)	3 (15)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aescopt Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Flushing	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypertension	3 (15)	0 (0)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in >=10% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	43 (100)	0 (0)	2 (5)	8 (19)	24 (56)	9 (21)
Blood and lymphatic system disorders	31 (72)	0 (0)	1 (2)	18 (42)	12 (28)	0 (0)
Anaemia	22 (51)	0 (0)	1 (2)	21 (49)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	6 (14)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Neutropenia	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Cardiac disorders	26 (60)	5 (12)	18 (42)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Sinus tachycardia	15 (35)	5 (12)	7 (16)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	9 (21)	1 (2)	8 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	10 (23)	6 (14)	3 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	32 (74)	16 (37)	14 (33)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Nausea	17 (40)	11 (26)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	10 (23)	7 (16)	1 (2)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Abdominal pain	8 (19)	3 (7)	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	6 (14)	4 (9)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	6 (14)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	43 (100)	5 (12)	22 (51)	14 (33)	2 (5)	0 (0)
Pyrexia	42 (98)	8 (19)	19 (44)	13 (30)	2 (5)	0 (0)
Fatigue	13 (30)	10 (23)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chills	12 (28)	9 (21)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	7 (16)	4 (9)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain	7 (16)	2 (5)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Immune system disorders	9 (21)	2 (5)	4 (9)	2 (5)	0 (0)	1 (2)
Infections and infestations	17 (40)	6 (14)	2 (5)	5 (12)	2 (5)	2 (5)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (14)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Investigations	27 (63)	1 (2)	2 (5)	3 (7)	21 (49)	0 (0)
Platelet count decreased	13 (30)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
Neutrophil count decreased	12 (28)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
White blood cell count decreased	11 (26)	0 (0)	1 (2)	2 (5)	8 (19)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	7 (16)	3 (7)	1 (2)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	5 (12)	1 (2)	1 (2)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	29 (67)	7 (16)	8 (19)	12 (28)	2 (5)	0 (0)
Hypokalaemia	11 (26)	3 (7)	5 (12)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Hypophosphataemia	11 (26)	2 (5)	1 (2)	8 (19)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesaemia	10 (23)	10 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	7 (16)	6 (14)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	6 (14)	0 (0)	2 (5)	4 (9)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.

Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.

Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.

TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.

Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.

The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt

Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Hypocalcaemia	6 (14)	0 (0)	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (37)	7 (16)	6 (14)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Muscular weakness	5 (12)	3 (7)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Myalgia	5 (12)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (12)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Nervous system disorders	29 (67)	10 (23)	11 (26)	7 (16)	1 (2)	0 (0)
Headache	15 (35)	9 (21)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tremor	11 (26)	10 (23)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	9 (21)	1 (2)	5 (12)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	7 (16)	2 (5)	2 (5)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Dizziness	5 (12)	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	24 (56)	8 (19)	13 (30)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	10 (23)	5 (12)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Insomnia	6 (14)	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	5 (12)	2 (5)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	26 (60)	7 (16)	7 (16)	7 (16)	4 (9)	1 (2)
Hypoxia	13 (30)	1 (2)	4 (9)	5 (12)	3 (7)	0 (0)
Cough	6 (14)	5 (12)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoea	5 (12)	3 (7)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (30)	8 (19)	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	31 (72)	1 (2)	14 (33)	13 (30)	3 (7)	0 (0)
Hypotension	27 (63)	1 (2)	12 (28)	11 (26)	3 (7)	0 (0)
Hypertension	6 (14)	0 (0)	4 (9)	2 (5)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in >=10% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.3d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	63 (100)	0 (0)	2 (3)	11 (17)	39 (62)	11 (17)
Blood and lymphatic system disorders	47 (75)	0 (0)	2 (3)	27 (43)	18 (29)	0 (0)
Anaemia	35 (56)	0 (0)	3 (5)	32 (51)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	11 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (17)	0 (0)
Thrombocytopenia	9 (14)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Cardiac disorders	41 (65)	11 (17)	26 (41)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Sinus tachycardia	22 (35)	8 (13)	11 (17)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	15 (24)	3 (5)	11 (17)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	14 (22)	10 (16)	3 (5)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	50 (79)	23 (37)	20 (32)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Nausea	27 (43)	18 (29)	8 (13)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Diarrhoea	19 (30)	14 (22)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0 (0)
Constipation	17 (27)	12 (19)	5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominal pain	13 (21)	7 (11)	6 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	12 (19)	8 (13)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	63 (100)	6 (10)	31 (49)	24 (38)	2 (3)	0 (0)
Pyrexia	62 (98)	9 (14)	29 (46)	22 (35)	2 (3)	0 (0)
Chills	24 (38)	20 (32)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	20 (32)	12 (19)	7 (11)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	13 (21)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Pain	9 (14)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Immune system disorders	13 (21)	4 (6)	6 (10)	2 (3)	0 (0)	1 (2)
Infections and infestations	28 (44)	7 (11)	4 (6)	8 (13)	6 (10)	3 (5)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (17)	5 (8)	4 (6)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Investigations	42 (67)	2 (3)	4 (6)	7 (11)	29 (46)	0 (0)
Platelet count decreased	21 (33)	1 (2)	0 (0)	2 (3)	18 (29)	0 (0)
Neutrophil count decreased	19 (30)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	15 (24)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	15 (24)	6 (10)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	14 (22)	5 (8)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
White blood cell count decreased	13 (21)	0 (0)	1 (2)	2 (3)	10 (16)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	46 (73)	8 (13)	12 (19)	21 (33)	5 (8)	0 (0)
Hypophosphataemia	22 (35)	2 (3)	2 (3)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Hypokalaemia	21 (33)	12 (19)	6 (10)	2 (3)	1 (2)	0 (0)
Hypomagnesaemia	18 (29)	18 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	16 (25)	11 (17)	4 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	13 (21)	0 (0)	8 (13)	5 (8)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.3d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Hypocalcaemia	13 (21)	1 (2)	8 (13)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Hyponatraemia	9 (14)	6 (10)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	25 (40)	11 (17)	10 (16)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Muscular weakness	9 (14)	6 (10)	2 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (14)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Nervous system disorders	49 (78)	13 (21)	18 (29)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Headache	24 (38)	15 (24)	8 (13)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Tremor	19 (30)	15 (24)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	18 (29)	3 (5)	7 (11)	7 (11)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	16 (25)	3 (5)	5 (8)	8 (13)	0 (0)	0 (0)
Dizziness	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	38 (60)	12 (19)	21 (33)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	17 (27)	7 (11)	8 (13)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Anxiety	9 (14)	2 (3)	7 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnia	9 (14)	5 (8)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	7 (11)	1 (2)	5 (8)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	14 (22)	7 (11)	5 (8)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	42 (67)	12 (19)	11 (17)	12 (19)	6 (10)	1 (2)
Hypoxia	21 (33)	2 (3)	4 (6)	11 (17)	4 (6)	0 (0)
Cough	8 (13)	6 (10)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoea	8 (13)	6 (10)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	22 (35)	14 (22)	8 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	47 (75)	2 (3)	20 (32)	19 (30)	6 (10)	0 (0)
Hypotension	42 (67)	2 (3)	18 (29)	16 (25)	6 (10)	0 (0)
Hypertension	9 (14)	0 (0)	5 (8)	4 (6)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in >=10% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Tabelle 4-121 (Anhang): Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.4d. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	18 (90)	0 (0)	0 (0)	10 (50)	6 (30)	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Disseminated intravascular coagulation	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	4 (20)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Sinus tachycardia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Colitis	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Ileus	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	4 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	4 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Chills	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	8 (40)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Sepsis	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	1 (5)
Bacteraemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Device related bacteraemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Escherichia bacteraemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Pneumonia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Fluid overload	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Carcinoma in situ	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nervous system disorders	12 (60)	0 (0)	2 (10)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	6 (30)	0 (0)	1 (5)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Aphasia	3 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Headache	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Seizure	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Syncope	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Transient ischaemic attack	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	3 (15)	0 (0)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disorientation	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Restlessness	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TE SAEs occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.4d. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Renal and urinary disorders	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Acute kidney injury	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (15)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Hypoxia	3 (15)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Acute respiratory distress syndrome	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Pulmonary alveolar haemorrhage	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Tachypnoea	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Vascular disorders	9 (45)	0 (0)	3 (15)	3 (15)	3 (15)	0 (0)
Hypotension	9 (45)	0 (0)	3 (15)	3 (15)	3 (15)	0 (0)
Hypertension	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TE SAEs occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.5d. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	31 (72)	0 (0)	0 (0)	16 (37)	6 (14)	9 (21)
Blood and lymphatic system disorders	4 (9)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (5)	0 (0)
Cardiac disorders	3 (7)	0 (0)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	3 (7)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	12 (28)	1 (2)	7 (16)	2 (5)	2 (5)	0 (0)
Pyrexia	12 (28)	1 (2)	7 (16)	2 (5)	2 (5)	0 (0)
Immune system disorders	3 (7)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Infections and infestations	9 (21)	1 (2)	1 (2)	3 (7)	2 (5)	2 (5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Acute lymphocytic leukaemia	4 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Nervous system disorders	8 (19)	1 (2)	1 (2)	5 (12)	1 (2)	0 (0)
Encephalopathy	3 (7)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (19)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	4 (9)	1 (2)
Hypoxia	5 (12)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	2 (5)	0 (0)
Vascular disorders	14 (33)	0 (0)	2 (5)	9 (21)	3 (7)	0 (0)
Hypotension	14 (33)	0 (0)	2 (5)	9 (21)	3 (7)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TE SAEs occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.6d. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	49 (78)	0 (0)	0 (0)	26 (41)	12 (19)	11 (17)
Blood and lymphatic system disorders	5 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	2 (3)	0 (0)
Cardiac disorders	7 (11)	1 (2)	5 (8)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	4 (6)	0 (0)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	5 (8)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	16 (25)	1 (2)	7 (11)	6 (10)	2 (3)	0 (0)
Pyrexia	16 (25)	1 (2)	7 (11)	6 (10)	2 (3)	0 (0)
Infections and infestations	17 (27)	1 (2)	1 (2)	6 (10)	6 (10)	3 (5)
Sepsis	6 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	2 (3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (10)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Acute lymphocytic leukaemia	5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Nervous system disorders	20 (32)	1 (2)	3 (5)	15 (24)	1 (2)	0 (0)
Encephalopathy	9 (14)	0 (0)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	5 (8)	0 (0)	1 (2)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	5 (8)	0 (0)	3 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	4 (6)	0 (0)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (17)	1 (2)	0 (0)	4 (6)	5 (8)	1 (2)
Hypoxia	8 (13)	1 (2)	0 (0)	4 (6)	3 (5)	0 (0)
Vascular disorders	23 (37)	0 (0)	5 (8)	12 (19)	6 (10)	0 (0)
Hypotension	23 (37)	0 (0)	5 (8)	12 (19)	6 (10)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TE SAEs occurring in  $\geq 5\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220525T09:34

Tabelle 4-122 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.7d. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any grade 3 or higher TEAE	20 (100)	3 (15)	15 (75)	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	15 (75)	9 (45)	6 (30)	0 (0)
Anaemia	11 (55)	11 (55)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	6 (30)	0 (0)	6 (30)	0 (0)
Febrile neutropenia	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Disseminated intravascular coagulation	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	5 (25)	4 (20)	1 (5)	0 (0)
Vomiting	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Ascites	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Colitis	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Gastric haemorrhage	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Ileus	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Nausea	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Stomatitis	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	10 (50)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	9 (45)	9 (45)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	8 (40)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Sepsis	4 (20)	0 (0)	3 (15)	1 (5)
Bacteraemia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Device related bacteraemia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Escherichia bacteraemia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Pneumonia	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Fall	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Investigations	12 (60)	4 (20)	8 (40)	0 (0)
Platelet count decreased	8 (40)	1 (5)	7 (35)	0 (0)
Neutrophil count decreased	7 (35)	3 (15)	4 (20)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.

Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.

Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.

TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.

Only including subject incidence of TEAEs  $\geq$  Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in  $\geq 5\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.

The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aegr3 Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.7d. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Aspartate aminotransferase increased	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Blood bilirubin increased	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
White blood cell count decreased	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Ejection fraction decreased	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Serum ferritin increased	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	12 (60)	9 (45)	3 (15)	0 (0)
Hypophosphataemia	10 (50)	9 (45)	1 (5)	0 (0)
Hyponatraemia	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Fluid overload	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Hyperglycaemia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Back pain	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Nervous system disorders	10 (50)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Aphasia	5 (25)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	5 (25)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Somnolence	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Dysarthria	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Headache	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Seizure	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Slow response to stimuli	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Syncope	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Disorientation	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Restlessness	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Acute kidney injury	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Menopausal symptoms	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (35)	5 (25)	2 (10)	0 (0)
Hypoxia	7 (35)	6 (30)	1 (5)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs  $\geq$  Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in  $\geq$ 5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aegr3 Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.7d. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Acute respiratory distress syndrome	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Apnoea	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary alveolar haemorrhage	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Pulmonary oedema	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory failure	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Tachypnoea	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Vascular disorders	9 (45)	6 (30)	3 (15)	0 (0)
Hypotension	8 (40)	5 (25)	3 (15)	0 (0)
Hypertension	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs  $\geq$  Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in  $\geq$ 5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aegr3 Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.8d. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any grade 3 or higher TEAE	41 (95)	8 (19)	24 (56)	9 (21)
Blood and lymphatic system disorders	30 (70)	18 (42)	12 (28)	0 (0)
Anaemia	21 (49)	21 (49)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	5 (12)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Thrombocytopenia	5 (12)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Febrile neutropenia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Sinus tachycardia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	16 (37)	14 (33)	2 (5)	0 (0)
Pyrexia	15 (35)	13 (30)	2 (5)	0 (0)
Immune system disorders	3 (7)	2 (5)	0 (0)	1 (2)
Infections and infestations	9 (21)	5 (12)	2 (5)	2 (5)
Investigations	24 (56)	3 (7)	21 (49)	0 (0)
Neutrophil count decreased	12 (28)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
Platelet count decreased	12 (28)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
White blood cell count decreased	10 (23)	2 (5)	8 (19)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	3 (7)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	14 (33)	12 (28)	2 (5)	0 (0)
Hypophosphataemia	8 (19)	8 (19)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Hypokalaemia	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Acute lymphocytic leukaemia	4 (9)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Nervous system disorders	8 (19)	7 (16)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Psychiatric disorders	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (28)	7 (16)	4 (9)	1 (2)
Hypoxia	8 (19)	5 (12)	3 (7)	0 (0)
Vascular disorders	16 (37)	13 (30)	3 (7)	0 (0)
Hypotension	14 (33)	11 (26)	3 (7)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs >= Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aegr3 Output Generated: 20220525T09:34

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.9d. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any grade 3 or higher TEAE	61 (97)	11 (17)	39 (62)	11 (17)
Blood and lymphatic system disorders	45 (71)	27 (43)	18 (29)	0 (0)
Anaemia	32 (51)	32 (51)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	11 (17)	0 (0)	11 (17)	0 (0)
Thrombocytopenia	7 (11)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Febrile neutropenia	6 (10)	6 (10)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	4 (6)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	26 (41)	24 (38)	2 (3)	0 (0)
Pyrexia	24 (38)	22 (35)	2 (3)	0 (0)
Infections and infestations	17 (27)	8 (13)	6 (10)	3 (5)
Sepsis	6 (10)	0 (0)	4 (6)	2 (3)
Investigations	36 (57)	7 (11)	29 (46)	0 (0)
Platelet count decreased	20 (32)	2 (3)	18 (29)	0 (0)
Neutrophil count decreased	19 (30)	4 (6)	15 (24)	0 (0)
White blood cell count decreased	12 (19)	2 (3)	10 (16)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	26 (41)	21 (33)	5 (8)	0 (0)
Hypophosphataemia	18 (29)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Hyperglycaemia	5 (8)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	4 (6)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Acute lymphocytic leukaemia	5 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Nervous system disorders	18 (29)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	8 (13)	8 (13)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	8 (13)	7 (11)	1 (2)	0 (0)
Psychiatric disorders	5 (8)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (30)	12 (19)	6 (10)	1 (2)
Hypoxia	15 (24)	11 (17)	4 (6)	0 (0)
Vascular disorders	25 (40)	19 (30)	6 (10)	0 (0)
Hypotension	22 (35)	16 (25)	6 (10)	0 (0)
Hypertension	4 (6)	4 (6)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 24.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs >= Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aegr3 Output Generated: 20220525T09:34



Tabelle 4-123 (Anhang): Zeit bis zum Auftreten und Dauer von CRS und neurologischer Ereignisse; ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.18.1.3f. Time to Onset and Duration of Treatment-emergent CRS and Neurologic Events (Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 and Phase 2 (N = 63)
<b>CRS</b>	
Time to onset (days after infusion) <sup>a</sup>	
n	57
Mean (STDEV)	4.3 (2.8)
Median (Q1, Q3)	5.0 (2.0, 7.0)
Min, Max	1, 12
Number of subjects with events, n	57
Number of subjects for whom events resolved, n	55
Duration (days) <sup>b</sup>	
n	55
Mean (STDEV)	12.0 (10.8)
Median (Q1, Q3)	8.0 (5.0, 14.0)
Min, Max	2, 63
<b>Neurologic events<sup>c</sup></b>	
Time to onset (days after infusion) <sup>a</sup>	
n	43
Mean (STDEV)	8.3 (3.8)
Median (Q1, Q3)	8.0 (6.0, 10.0)
Min, Max	1, 16
Number of subjects with events, n	43
Number of subjects for whom events resolved, n	41
Duration (days) <sup>b</sup>	
n	41
Mean (STDEV)	18.5 (20.1)
Median (Q1, Q3)	11.0 (4.0, 25.0)
Min, Max	1, 75
<b>CRS or neurologic events<sup>c</sup></b>	
Time to onset (days after infusion) <sup>a</sup>	
n	58
Mean (STDEV)	4.5 (3.2)
Median (Q1, Q3)	5.0 (2.0, 7.0)
Min, Max	1, 16
Data cutoff date = 23Jul2021.	
Abbreviations: CRS, cytokine release syndrome; STDEV, standard deviation.	
a. Time to onset = onset date - KTE-X19 infusion date + 1.	
b. Duration is calculated for subjects whose events were resolved. Duration (in days) = last ending date of all qualified events - first onset date of all qualifying events + 1.	
c. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al, 2015).	
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.	
Data Source: ADSL, ADSLEMA, ADAE, ADSAF Program Name: t_onset2 Output Generated: 20220623T10:09	

## **Anhang 4-G1.8.2: UE - Vollständige deskriptive Subgruppenanalysen**

Tabelle 4-124 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse - Subgruppenanalyse (SAS); ZUMA-3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.1d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Age (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Age Category		Total (N = 63)
	< 65 Years (N = 51)	≥ 65 Years (N = 12)	
Any AE	51 (100)	12 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	49 (96)	12 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	45 (88)	12 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	40 (78)	10 (83)	50 (79)
Any serious AE	40 (78)	9 (75)	49 (78)
Neurologic events	34 (67)	9 (75)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	34 (67)	5 (42)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	29 (57)	9 (75)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	23 (45)	5 (42)	28 (44)
Serious CRS symptoms	21 (41)	6 (50)	27 (43)
Serious neurologic events	16 (31)	5 (42)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	15 (29)	5 (42)	20 (32)
Other infections	16 (31)	2 (17)	18 (29)
Serious other infections	10 (20)	2 (17)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	9 (18)	3 (25)	12 (19)
Autoimmune disorders	4 (8)	3 (25)	7 (11)
Bacterial infections	5 (10)	2 (17)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (6)	3 (25)	6 (10)
Cardiac failures	3 (6)	2 (17)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (8)	1 (8)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	3 (6)	1 (8)	4 (6)
Viral infections	3 (6)	1 (8)	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (4)	1 (8)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (8)	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (8)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.2d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Sex (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Sex		Total (N = 63)
	Male (N = 30)	Female (N = 33)	
Any AE	30 (100)	33 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	29 (97)	32 (97)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	28 (93)	29 (88)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	23 (77)	27 (82)	50 (79)
Any serious AE	21 (70)	28 (85)	49 (78)
Neurologic events	21 (70)	22 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	17 (57)	22 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	18 (60)	20 (61)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	13 (43)	15 (45)	28 (44)
Serious CRS symptoms	10 (33)	17 (52)	27 (43)
Serious neurologic events	8 (27)	13 (39)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (23)	13 (39)	20 (32)
Other infections	7 (23)	11 (33)	18 (29)
Serious other infections	5 (17)	7 (21)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	5 (17)	7 (21)	12 (19)
Autoimmune disorders	5 (17)	2 (6)	7 (11)
Bacterial infections	1 (3)	6 (18)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (13)	2 (6)	6 (10)
Cardiac failures	2 (7)	3 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	3 (10)	2 (6)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	2 (7)	2 (6)	4 (6)
Viral infections	3 (10)	1 (3)	4 (6)
Serious bacterial infections	0	3 (9)	3 (5)
Serious opportunistic infections	1 (3)	2 (6)	3 (5)
Serious viral infections	2 (7)	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.3d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Race (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Race							Total (N = 63)
	American Indian or Alaska Native (N = 1)	Asian (N = 4)	African American (N = 1)	Native Hawaiian or Other Pacific Islander (N = 1)	White (N = 46)	Other (N = 7)	Missing (N = 3)	
Any AE	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	46 (100)	7 (100)	3 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	44 (96)	7 (100)	3 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	41 (89)	6 (86)	3 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	36 (78)	5 (71)	2 (67)	50 (79)
Any serious AE	1 (100)	2 (50)	0	1 (100)	35 (76)	7 (100)	3 (100)	49 (78)
Neurologic events	1 (100)	1 (25)	0	1 (100)	33 (72)	5 (71)	2 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	1 (100)	3 (75)	0	1 (100)	27 (59)	6 (86)	1 (33)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	1 (100)	1 (25)	0	1 (100)	29 (63)	4 (57)	2 (67)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	19 (41)	1 (14)	1 (33)	28 (44)
Serious CRS symptoms	1 (100)	2 (50)	0	1 (100)	16 (35)	4 (57)	3 (100)	27 (43)
Serious neurologic events	0	1 (25)	0	1 (100)	16 (35)	1 (14)	2 (67)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	0	1 (25)	0	1 (100)	15 (33)	1 (14)	2 (67)	20 (32)
Other infections	1 (100)	1 (25)	0	1 (100)	13 (28)	2 (29)	0	18 (29)
Serious other infections	0	1 (25)	0	0	9 (20)	2 (29)	0	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	0	0	1 (100)	1 (100)	9 (20)	0	1 (33)	12 (19)
Autoimmune disorders	0	0	0	0	5 (11)	1 (14)	1 (33)	7 (11)
Bacterial infections	0	0	0	0	5 (11)	1 (14)	1 (33)	7 (11)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
 Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
 Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
 Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
 Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
 The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesi Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.3d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Race (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Race							Total (N = 63)
	American Indian or Alaska Native (N = 1)	Asian (N = 4)	African American (N = 1)	Native Hawaiian or Other Pacific Islander (N = 1)	White (N = 46)	Other (N = 7)	Missing (N = 3)	
Hypogammaglobulinemia	0	0	0	0	5 (11)	0	1 (33)	6 (10)
Cardiac failures	0	0	0	0	4 (9)	1 (14)	0	5 (8)
Opportunistic infections	0	0	0	0	4 (9)	1 (14)	0	5 (8)
Graft-versus-host-disease	0	0	0	0	4 (9)	0	0	4 (6)
Viral infections	0	1 (25)	0	0	3 (7)	0	0	4 (6)
Serious bacterial infections	0	0	0	0	3 (7)	0	0	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	0	0	0	3 (7)	0	0	3 (5)
Serious viral infections	0	0	0	0	2 (4)	0	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesi Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.4d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Country (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Country				Total (N = 63)
	USA (N = 52)	France (N = 8)	Germany (N = 2)	Netherlands (N = 1)	
Any AE	52 (100)	8 (100)	2 (100)	1 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	51 (98)	7 (88)	2 (100)	1 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	47 (90)	7 (88)	2 (100)	1 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	40 (77)	7 (88)	2 (100)	1 (100)	50 (79)
Any serious AE	41 (79)	6 (75)	1 (50)	1 (100)	49 (78)
Neurologic events	36 (69)	6 (75)	0	1 (100)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	36 (69)	2 (25)	1 (50)	0	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	32 (62)	5 (63)	0	1 (100)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	22 (42)	4 (50)	1 (50)	1 (100)	28 (44)
Serious CRS symptoms	20 (38)	6 (75)	0	1 (100)	27 (43)
Serious neurologic events	19 (37)	2 (25)	0	0	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	18 (35)	2 (25)	0	0	20 (32)
Other infections	16 (31)	1 (13)	0	1 (100)	18 (29)
Serious other infections	11 (21)	1 (13)	0	0	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	8 (15)	3 (38)	1 (50)	0	12 (19)
Autoimmune disorders	5 (10)	1 (13)	1 (50)	0	7 (11)
Bacterial infections	5 (10)	1 (13)	1 (50)	0	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (8)	1 (13)	1 (50)	0	6 (10)
Cardiac failures	5 (10)	0	0	0	5 (8)
Opportunistic infections	4 (8)	1 (13)	0	0	5 (8)
Graft-versus-host-disease	3 (6)	0	1 (50)	0	4 (6)
Viral infections	3 (6)	1 (13)	0	0	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (4)	0	1 (50)	0	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (13)	0	0	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (13)	0	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesi Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.5d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Region (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Region		
	North America (N = 52)	Europe (N = 11)	Total (N = 63)
Any AE	52 (100)	11 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	51 (98)	10 (91)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	47 (90)	10 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	40 (77)	10 (91)	50 (79)
Any serious AE	41 (79)	8 (73)	49 (78)
Neurologic events	36 (69)	7 (64)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	36 (69)	3 (27)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	32 (62)	6 (55)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	22 (42)	6 (55)	28 (44)
Serious CRS symptoms	20 (38)	7 (64)	27 (43)
Serious neurologic events	19 (37)	2 (18)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	18 (35)	2 (18)	20 (32)
Other infections	16 (31)	2 (18)	18 (29)
Serious other infections	11 (21)	1 (9)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	8 (15)	4 (36)	12 (19)
Autoimmune disorders	5 (10)	2 (18)	7 (11)
Bacterial infections	5 (10)	2 (18)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (8)	2 (18)	6 (10)
Cardiac failures	5 (10)	0	5 (8)
Opportunistic infections	4 (8)	1 (9)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	3 (6)	1 (9)	4 (6)
Viral infections	3 (6)	1 (9)	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (4)	1 (9)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (9)	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (9)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.6d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Primary Refractory (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Primary Refractory		Total (N = 63)
	Yes (N = 17)	No (N = 46)	
Any AE	17 (100)	46 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	17 (100)	44 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	16 (94)	41 (89)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	12 (71)	38 (83)	50 (79)
Any serious AE	12 (71)	37 (80)	49 (78)
Neurologic events	12 (71)	31 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	12 (71)	27 (59)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	10 (59)	28 (61)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	5 (29)	23 (50)	28 (44)
Serious CRS symptoms	8 (47)	19 (41)	27 (43)
Serious neurologic events	3 (18)	18 (39)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	3 (18)	17 (37)	20 (32)
Other infections	5 (29)	13 (28)	18 (29)
Serious other infections	3 (18)	9 (20)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	1 (6)	11 (24)	12 (19)
Autoimmune disorders	1 (6)	6 (13)	7 (11)
Bacterial infections	1 (6)	6 (13)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (13)	6 (10)
Cardiac failures	3 (18)	2 (4)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	2 (12)	2 (4)	4 (6)
Viral infections	1 (6)	3 (7)	4 (6)
Serious bacterial infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.7d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Relapse/Refractory after Two or More Lines of Prior Therapy (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Relapse/Refractory after $\geq 2$ Lines of Therapy		
	Yes (N = 49)	No (N = 14)	Total (N = 63)
Any AE	49 (100)	14 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq 3$ AE	48 (98)	13 (93)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	44 (90)	13 (93)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	38 (78)	12 (86)	50 (79)
Any serious AE	40 (82)	9 (64)	49 (78)
Neurologic events	33 (67)	10 (71)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	31 (63)	8 (57)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	30 (61)	8 (57)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	22 (45)	6 (43)	28 (44)
Serious CRS symptoms	21 (43)	6 (43)	27 (43)
Serious neurologic events	15 (31)	6 (43)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	14 (29)	6 (43)	20 (32)
Other infections	16 (33)	2 (14)	18 (29)
Serious other infections	10 (20)	2 (14)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	8 (16)	4 (29)	12 (19)
Autoimmune disorders	5 (10)	2 (14)	7 (11)
Bacterial infections	5 (10)	2 (14)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	5 (10)	1 (7)	6 (10)
Cardiac failures	5 (10)	0	5 (8)
Opportunistic infections	5 (10)	0	5 (8)
Graft-versus-host-disease	4 (8)	0	4 (6)
Viral infections	4 (8)	0	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (4)	1 (7)	3 (5)
Serious opportunistic infections	3 (6)	0	3 (5)
Serious viral infections	2 (4)	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.8d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by First Relapse within 12 Months (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	First Relapse ≤ 12 Months		Total (N = 63)
	Yes (N = 20)	No (N = 43)	
Any AE	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	19 (95)	42 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	17 (85)	40 (93)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	15 (75)	35 (81)	50 (79)
Any serious AE	14 (70)	35 (81)	49 (78)
Neurologic events	13 (65)	30 (70)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	10 (50)	29 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	12 (60)	26 (60)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	12 (60)	16 (37)	28 (44)
Serious CRS symptoms	8 (40)	19 (44)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (35)	14 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (35)	13 (30)	20 (32)
Other infections	2 (10)	16 (37)	18 (29)
Serious other infections	2 (10)	10 (23)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	6 (30)	6 (14)	12 (19)
Autoimmune disorders	3 (15)	4 (9)	7 (11)
Bacterial infections	3 (15)	4 (9)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (15)	3 (7)	6 (10)
Cardiac failures	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (12)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	1 (5)	3 (7)	4 (6)
Viral infections	0	4 (9)	4 (6)
Serious bacterial infections	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (5)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.9d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Relapse/Refractory Post SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Relapse/Refractory Post SCT		Total (N = 63)
	Yes (N = 25)	No (N = 38)	
Any AE	25 (100)	38 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	24 (96)	37 (97)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	21 (84)	36 (95)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	20 (80)	30 (79)	50 (79)
Any serious AE	21 (84)	28 (74)	49 (78)
Neurologic events	16 (64)	27 (71)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	15 (60)	24 (63)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	13 (52)	25 (66)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (40)	18 (47)	28 (44)
Serious CRS symptoms	12 (48)	15 (39)	27 (43)
Serious neurologic events	8 (32)	13 (34)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (28)	13 (34)	20 (32)
Other infections	6 (24)	12 (32)	18 (29)
Serious other infections	2 (8)	10 (26)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	6 (24)	6 (16)	12 (19)
Autoimmune disorders	3 (12)	4 (11)	7 (11)
Bacterial infections	4 (16)	3 (8)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (12)	3 (8)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (13)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (16)	1 (3)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	3 (12)	1 (3)	4 (6)
Viral infections	3 (12)	1 (3)	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious viral infections	2 (8)	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.10d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Prior Blinatumomab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Prior Blinatumomab		Total (N = 63)
	Yes (N = 30)	No (N = 33)	
Any AE	30 (100)	33 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	29 (97)	32 (97)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	26 (87)	31 (94)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	21 (70)	29 (88)	50 (79)
Any serious AE	25 (83)	24 (73)	49 (78)
Neurologic events	20 (67)	23 (70)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	18 (60)	21 (64)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	17 (57)	21 (64)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (33)	18 (55)	28 (44)
Serious CRS symptoms	12 (40)	15 (45)	27 (43)
Serious neurologic events	10 (33)	11 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	9 (30)	11 (33)	20 (32)
Other infections	11 (37)	7 (21)	18 (29)
Serious other infections	8 (27)	4 (12)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	3 (10)	9 (27)	12 (19)
Autoimmune disorders	1 (3)	6 (18)	7 (11)
Bacterial infections	4 (13)	3 (9)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	1 (3)	5 (15)	6 (10)
Cardiac failures	3 (10)	2 (6)	5 (8)
Opportunistic infections	3 (10)	2 (6)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	3 (10)	1 (3)	4 (6)
Viral infections	3 (10)	1 (3)	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (7)	1 (3)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (7)	1 (3)	3 (5)
Serious viral infections	1 (3)	1 (3)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.11d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Blinatumomab as the Last Prior Therapy (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Blinatumomab as the Last Prior Therapy		
	Yes (N = 14)	No (N = 49)	Total (N = 63)
Any AE	14 (100)	49 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	14 (100)	47 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	12 (86)	45 (92)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	11 (79)	39 (80)	50 (79)
Any serious AE	12 (86)	37 (76)	49 (78)
Neurologic events	9 (64)	34 (69)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	9 (64)	30 (61)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	9 (64)	29 (59)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	4 (29)	24 (49)	28 (44)
Serious CRS symptoms	5 (36)	22 (45)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (50)	14 (29)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (50)	13 (27)	20 (32)
Other infections	6 (43)	12 (24)	18 (29)
Serious other infections	5 (36)	7 (14)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	2 (14)	10 (20)	12 (19)
Autoimmune disorders	0	7 (14)	7 (11)
Bacterial infections	3 (21)	4 (8)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (12)	6 (10)
Cardiac failures	1 (7)	4 (8)	5 (8)
Opportunistic infections	2 (14)	3 (6)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	1 (7)	3 (6)	4 (6)
Viral infections	0	4 (8)	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (14)	1 (2)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (14)	1 (2)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.12d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Prior Inotuzumab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Prior Inotuzumab		Total (N = 63)
	Yes (N = 14)	No (N = 49)	
Any AE	14 (100)	49 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	13 (93)	48 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	13 (93)	44 (90)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	12 (86)	38 (78)	50 (79)
Any serious AE	12 (86)	37 (76)	49 (78)
Neurologic events	11 (79)	32 (65)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	10 (71)	29 (59)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	9 (64)	29 (59)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	7 (50)	21 (43)	28 (44)
Serious CRS symptoms	7 (50)	20 (41)	27 (43)
Serious neurologic events	4 (29)	17 (35)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	3 (21)	17 (35)	20 (32)
Other infections	6 (43)	12 (24)	18 (29)
Serious other infections	3 (21)	9 (18)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	2 (14)	10 (20)	12 (19)
Autoimmune disorders	2 (14)	5 (10)	7 (11)
Bacterial infections	1 (7)	6 (12)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	2 (14)	4 (8)	6 (10)
Cardiac failures	2 (14)	3 (6)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (7)	4 (8)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	0	4 (8)	4 (6)
Viral infections	1 (7)	3 (6)	4 (6)
Serious bacterial infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	1 (7)	1 (2)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.13d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Prior Allogeneic SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Prior Allogeneic SCT		Total (N = 63)
	Yes (N = 24)	No (N = 39)	
Any AE	24 (100)	39 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	24 (100)	37 (95)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	21 (88)	36 (92)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	20 (83)	30 (77)	50 (79)
Any serious AE	21 (88)	28 (72)	49 (78)
Neurologic events	15 (63)	28 (72)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	15 (63)	24 (62)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	13 (54)	25 (64)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (42)	18 (46)	28 (44)
Serious CRS symptoms	12 (50)	15 (38)	27 (43)
Serious neurologic events	8 (33)	13 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (29)	13 (33)	20 (32)
Other infections	6 (25)	12 (31)	18 (29)
Serious other infections	2 (8)	10 (26)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	6 (25)	6 (15)	12 (19)
Autoimmune disorders	3 (13)	4 (10)	7 (11)
Bacterial infections	4 (17)	3 (8)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (13)	3 (8)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (13)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (17)	1 (3)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	3 (13)	1 (3)	4 (6)
Viral infections	3 (13)	1 (3)	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious viral infections	2 (8)	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.14d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Baseline Extramedullary Disease (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Baseline Extramedullary Disease		
	Yes (N = 7)	No (N = 56)	Total (N = 63)
Any AE	7 (100)	56 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	7 (100)	54 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	6 (86)	51 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	5 (71)	45 (80)	50 (79)
Any serious AE	6 (86)	43 (77)	49 (78)
Neurologic events	5 (71)	38 (68)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	6 (86)	33 (59)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	5 (71)	33 (59)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	1 (14)	27 (48)	28 (44)
Serious CRS symptoms	4 (57)	23 (41)	27 (43)
Serious neurologic events	3 (43)	18 (32)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	3 (43)	17 (30)	20 (32)
Other infections	1 (14)	17 (30)	18 (29)
Serious other infections	1 (14)	11 (20)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	1 (14)	11 (20)	12 (19)
Autoimmune disorders	0	7 (13)	7 (11)
Bacterial infections	2 (29)	5 (9)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (11)	6 (10)
Cardiac failures	1 (14)	4 (7)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (9)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	1 (14)	3 (5)	4 (6)
Viral infections	0	4 (7)	4 (6)
Serious bacterial infections	1 (14)	2 (4)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (5)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.15d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Number of Lines of Prior Therapy (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Number of Lines of Prior Therapy		Total (N = 63)
	1 (N = 11)	> 1 (N = 52)	
Any AE	11 (100)	52 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	10 (91)	51 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	10 (91)	47 (90)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	9 (82)	41 (79)	50 (79)
Any serious AE	6 (55)	43 (83)	49 (78)
Neurologic events	8 (73)	35 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	5 (45)	34 (65)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	6 (55)	32 (62)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	6 (55)	22 (42)	28 (44)
Serious CRS symptoms	4 (36)	23 (44)	27 (43)
Serious neurologic events	4 (36)	17 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	4 (36)	16 (31)	20 (32)
Other infections	2 (18)	16 (31)	18 (29)
Serious other infections	2 (18)	10 (19)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	4 (36)	8 (15)	12 (19)
Autoimmune disorders	1 (9)	6 (12)	7 (11)
Bacterial infections	1 (9)	6 (12)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	1 (9)	5 (10)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (10)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (10)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	0	4 (8)	4 (6)
Viral infections	0	4 (8)	4 (6)
Serious bacterial infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.16d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by % Bone Marrow Blasts at Screening (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Bone Marrow Blasts at Screening		Total (N = 63)
	≤ 25 % (N = 17)	> 25 % (N = 46)	
Any AE	17 (100)	46 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	17 (100)	44 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	16 (94)	41 (89)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	15 (88)	35 (76)	50 (79)
Any serious AE	11 (65)	38 (83)	49 (78)
Neurologic events	11 (65)	32 (70)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	11 (65)	28 (61)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	10 (59)	28 (61)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (59)	18 (39)	28 (44)
Serious CRS symptoms	5 (29)	22 (48)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (41)	14 (30)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (41)	13 (28)	20 (32)
Other infections	3 (18)	15 (33)	18 (29)
Serious other infections	1 (6)	11 (24)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	4 (24)	8 (17)	12 (19)
Autoimmune disorders	0	7 (15)	7 (11)
Bacterial infections	1 (6)	6 (13)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (13)	6 (10)
Cardiac failures	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (11)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	2 (12)	2 (4)	4 (6)
Viral infections	0	4 (9)	4 (6)
Serious bacterial infections	1 (6)	2 (4)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.17d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by % Bone Marrow Blasts at Baseline (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Bone Marrow Blasts at Baseline		Total (N = 63)
	≤ 25 % (N = 21)	> 25 % (N = 42)	
Any AE	21 (100)	42 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	19 (90)	42 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	19 (90)	38 (90)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	15 (71)	35 (83)	50 (79)
Any serious AE	13 (62)	36 (86)	49 (78)
Neurologic events	15 (71)	28 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	11 (52)	28 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	13 (62)	25 (60)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	8 (38)	20 (48)	28 (44)
Serious CRS symptoms	6 (29)	21 (50)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (33)	14 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (33)	13 (31)	20 (32)
Other infections	3 (14)	15 (36)	18 (29)
Serious other infections	1 (5)	11 (26)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	5 (24)	7 (17)	12 (19)
Autoimmune disorders	3 (14)	4 (10)	7 (11)
Bacterial infections	2 (10)	5 (12)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (14)	3 (7)	6 (10)
Cardiac failures	3 (14)	2 (5)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (12)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	2 (10)	2 (5)	4 (6)
Viral infections	0	4 (10)	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (10)	1 (2)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (5)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.18d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by CD19 Expression (% Lymphoblast) Based on Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	CD19 Expression at Baseline			Total (N = 63)
	≥ 95 % (N = 46)	< 95 % (N = 13)	Missing (N = 4)	
Any AE	46 (100)	13 (100)	4 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	45 (98)	12 (92)	4 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	42 (91)	12 (92)	3 (75)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	37 (80)	10 (77)	3 (75)	50 (79)
Any serious AE	35 (76)	10 (77)	4 (100)	49 (78)
Neurologic events	31 (67)	9 (69)	3 (75)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	31 (67)	5 (38)	3 (75)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	26 (57)	9 (69)	3 (75)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	20 (43)	7 (54)	1 (25)	28 (44)
Serious CRS symptoms	19 (41)	6 (46)	2 (50)	27 (43)
Serious neurologic events	15 (33)	3 (23)	3 (75)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	14 (30)	3 (23)	3 (75)	20 (32)
Other infections	13 (28)	2 (15)	3 (75)	18 (29)
Serious other infections	8 (17)	1 (8)	3 (75)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	9 (20)	3 (23)	0	12 (19)
Autoimmune disorders	5 (11)	2 (15)	0	7 (11)
Bacterial infections	6 (13)	0	1 (25)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (9)	2 (15)	0	6 (10)
Cardiac failures	3 (7)	1 (8)	1 (25)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (9)	0	1 (25)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	4 (9)	0	0	4 (6)
Viral infections	4 (9)	0	0	4 (6)
Serious bacterial infections	2 (4)	0	1 (25)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	0	1 (25)	3 (5)
Serious viral infections	2 (4)	0	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesi Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.19d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Philadelphia Chromosome t(9;22) (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Philadelphia Chromosome		Total (N = 63)
	Yes (N = 16)	No (N = 47)	
Any AE	16 (100)	47 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	15 (94)	46 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	14 (88)	43 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	13 (81)	37 (79)	50 (79)
Any serious AE	12 (75)	37 (79)	49 (78)
Neurologic events	12 (75)	31 (66)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	8 (50)	31 (66)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	9 (56)	29 (62)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	7 (44)	21 (45)	28 (44)
Serious CRS symptoms	8 (50)	19 (40)	27 (43)
Serious neurologic events	5 (31)	16 (34)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	4 (25)	16 (34)	20 (32)
Other infections	2 (13)	16 (34)	18 (29)
Serious other infections	1 (6)	11 (23)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	3 (19)	9 (19)	12 (19)
Autoimmune disorders	2 (13)	5 (11)	7 (11)
Bacterial infections	1 (6)	6 (13)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	2 (13)	4 (9)	6 (10)
Cardiac failures	2 (13)	3 (6)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	0	4 (9)	4 (6)
Viral infections	0	4 (9)	4 (6)
Serious bacterial infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)
<p>Data cutoff date = 23Jul2021.  Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t_aesi    Output Generated: 20220831T14:27			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.20d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by CNS status at Screening (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	CNS Status at Screening			
	CNS-1 (N = 54)	CNS-2 (N = 6)	Missing (N = 3)	Total (N = 63)
Any AE	54 (100)	6 (100)	3 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	53 (98)	5 (83)	3 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	50 (93)	4 (67)	3 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	42 (78)	5 (83)	3 (100)	50 (79)
Any serious AE	41 (76)	5 (83)	3 (100)	49 (78)
Neurologic events	37 (69)	4 (67)	2 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	33 (61)	4 (67)	2 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	32 (59)	4 (67)	2 (67)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	24 (44)	3 (50)	1 (33)	28 (44)
Serious CRS symptoms	24 (44)	1 (17)	2 (67)	27 (43)
Serious neurologic events	18 (33)	2 (33)	1 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	17 (31)	2 (33)	1 (33)	20 (32)
Other infections	15 (28)	3 (50)	0	18 (29)
Serious other infections	11 (20)	1 (17)	0	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	9 (17)	2 (33)	1 (33)	12 (19)
Autoimmune disorders	3 (6)	3 (50)	1 (33)	7 (11)
Bacterial infections	5 (9)	1 (17)	1 (33)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (6)	2 (33)	1 (33)	6 (10)
Cardiac failures	5 (9)	0	0	5 (8)
Opportunistic infections	4 (7)	1 (17)	0	5 (8)
Graft-versus-host-disease	4 (7)	0	0	4 (6)
Viral infections	3 (6)	1 (17)	0	4 (6)
Serious bacterial infections	1 (2)	1 (17)	1 (33)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (17)	0	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (17)	0	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGER21 Program Name: t\_aesi Output Generated: 20220831T14:27

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.21d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Subsequent Allogeneic SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Subsequent Allogeneic SCT		Total (N = 63)
	Yes (N = 11)	No (N = 52)	
Any AE	11 (100)	52 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	11 (100)	50 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	11 (100)	46 (88)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	10 (91)	40 (77)	50 (79)
Any serious AE	6 (55)	43 (83)	49 (78)
Neurologic events	5 (45)	38 (73)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	6 (55)	33 (63)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	5 (45)	33 (63)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	9 (82)	19 (37)	28 (44)
Serious CRS symptoms	2 (18)	25 (48)	27 (43)
Serious neurologic events	2 (18)	19 (37)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	2 (18)	18 (35)	20 (32)
Other infections	3 (27)	15 (29)	18 (29)
Serious other infections	2 (18)	10 (19)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	2 (18)	10 (19)	12 (19)
Autoimmune disorders	1 (9)	6 (12)	7 (11)
Bacterial infections	1 (9)	6 (12)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	1 (9)	5 (10)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (10)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (10)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	1 (9)	3 (6)	4 (6)
Viral infections	1 (9)	3 (6)	4 (6)
Serious bacterial infections	1 (9)	2 (4)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.22d. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Baseline ECOG Performance Status (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Baseline ECOG Performance Status		
	0 (N = 18)	1 (N = 45)	Total (N = 63)
Any AE	18 (100)	45 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	18 (100)	43 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	16 (89)	41 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	16 (89)	34 (76)	50 (79)
Any serious AE	15 (83)	34 (76)	49 (78)
Neurologic events	10 (56)	33 (73)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	11 (61)	28 (62)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	10 (56)	28 (62)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	9 (50)	19 (42)	28 (44)
Serious CRS symptoms	9 (50)	18 (40)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (39)	14 (31)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (39)	13 (29)	20 (32)
Other infections	5 (28)	13 (29)	18 (29)
Serious other infections	2 (11)	10 (22)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	5 (28)	7 (16)	12 (19)
Autoimmune disorders	3 (17)	4 (9)	7 (11)
Bacterial infections	0	7 (16)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	2 (11)	4 (9)	6 (10)
Cardiac failures	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Graft-versus-host-disease	2 (11)	2 (4)	4 (6)
Viral infections	2 (11)	2 (4)	4 (6)
Serious bacterial infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious opportunistic infections	1 (6)	2 (4)	3 (5)
Serious viral infections	1 (6)	1 (2)	2 (3)

Data cutoff date = 23Jul2021.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGER21    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:27

**Anhang 4-G2: Darstellung der Studie ZUMA-3; Ergebnisse zum Datenschnitt:  
09.09.2020**

**Anhang 4-G2.1: Behandlungs-/Beobachtungszeit; Ergebnisse zum Datenschnitt:  
09.09.2020 (ZUMA-3)**

Tabelle 4-125 (Anhang): Behandlungs-/ Beobachtungszeiten in der Studie ZUMA-3  
(Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.1.2.4c. Subject Disposition (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1 and Phase 2 (N = 81)		
	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Subjects who underwent leukapheresis, n (%)	23 (100)	58 (100)	81 (100)
Subjects who received CSF prophylaxis, n (%)	22 (96)	54 (93)	76 (94)
Subjects who received bridging therapy, n (%)	22 (96)	53 (91)	75 (93)
Subjects who received conditioning chemotherapy, n (%)	21 (91)	44 (76)	65 (80)
Subjects who didn't receive either conditioning chemotherapy or KTE-X19 infusion by reasons, n (%)	2 (9)	14 (24)	16 (20)
Adverse event	1 (4)	7 (12)	8 (10)
Product not available	0	1 (2)	1 (1)
Partial consent withdrawn	0	1 (2)	1 (1)
Other	1 (4)	5 (9)	6 (7)
Eligibility not met	1 (4)	3 (5)	4 (5)
Subjects who received conditioning chemotherapy but not KTE-X19 infusion by reasons, n (%)	1 (4)	1 (2)	2 (2)
Adverse event	1 (4)	0	1 (1)
Other	0	1 (2)	1 (1)
Eligibility not met	0	1 (2)	1 (1)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; Q1, first quartile; Q3, third quartile; STDEV, standard deviation.  Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled (leukapheresed).  a. Actual follow-up time from KTE-X19 dose is calculated as (death date or last date known alive – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375.  For retreatment subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used.  b. Potential follow-up time is calculated as (cutoff date – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreated subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used. Percentages are based on the number of subjects treated.  c. Actual follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375.  d. Potential follow-up time from screening is calculated as (cutoff date – screening date + 1)/30.4375.  e. Actual post-treatment follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is prior to date of end of month 3; it is calculated as (date of end of month 3 – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3.  f. One subject who was enrolled but not dosed was included because the post-treatment data was collected during compassionate use of KTE-X19.  g. Actual long-term follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3; subjects who didn't enter long-term follow-up are excluded from the calculation. The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADGERPA, DS Program Name: t_dsfu Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.1.2.4c. Subject Disposition (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1 and Phase 2 (N = 81)		
	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Subjects who received KTE-X19, n (%)	20 (87)	43 (74)	63 (78)
Subjects who received bridging therapy, n (%)	19 (83)	41 (71)	60 (74)
Subjects who completed infusion, n (%)	20 (87)	43 (74)	63 (78)
Subjects who received retreatment of KTE-X19, n (%)	0	2 (3)	2 (2)
Primary reasons for ending the study, n (%)	13 (57)	31 (53)	44 (54)
Subjects who didn't receive KTE-X19, n (%)	2 (9)	13 (22)	15 (19)
Death	1 (4)	10 (17)	11 (14)
Investigator decision	0	3 (5)	3 (4)
Other	1 (4)	0	1 (1)
Subjects who received KTE-X19, n (%)	11 (48)	18 (31)	29 (36)
Death	10 (43)	15 (26)	25 (31)
Full consent withdrawn	0	3 (5)	3 (4)
Lost to follow up	1 (4)	0	1 (1)
Follow-up time for subjects who received KTE-X19			
Actual follow-up time from KTE-X19 dose (months) <sup>a</sup>			
n	20	43	63
Mean (STDEV)	20.6 (14.8)	11.3 (6.3)	14.3 (10.6)
Median (Q1, Q3)	19.3 (6.8, 35.9)	12.4 (7.5, 16.8)	13.1 (7.5, 17.9)
Min, Max	1.7, 47.5	0.3, 22.1	0.3, 47.5
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; Q1, first quartile; Q3, third quartile; STDEV, standard deviation.			
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled (leukapheresed).			
a. Actual follow-up time from KTE-X19 dose is calculated as (death date or last date known alive – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreatment subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used.			
b. Potential follow-up time is calculated as (cutoff date – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreated subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used. Percentages are based on the number of subjects treated.			
c. Actual follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375.			
d. Potential follow-up time from screening is calculated as (cutoff date – screening date + 1)/30.4375.			
e. Actual post-treatment follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is prior to date of end of month 3; it is calculated as (date of end of month 3 – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3.			
f. One subject who was enrolled but not dosed was included because the post-treatment data was collected during compassionate use of KTE-X19.			
g. Actual long-term follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3; subjects who didn't enter long-term follow-up are excluded from the calculation. The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGERPA, DS Program Name: t dsfu Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.1.2.4c. Subject Disposition (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1 and Phase 2 (N = 81)		
	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Potential follow-up time from KTE-X19 dose (months) <sup>b</sup>			
n	20	43	63
Mean (STDEV)	36.2 (9.3)	16.5 (3.3)	22.7 (10.9)
Median (Q1, Q3)	39.9 (25.8, 43.9)	16.4 (13.1, 19.3)	19.2 (14.6, 25.5)
Min, Max	24.4, 47.9	10.3, 22.1	10.3, 47.9
Subjects with ≥ 1 month potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Subjects with ≥ 3 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Subjects with ≥ 6 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Subjects with ≥ 9 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Subjects with ≥ 12 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	39 (91)	59 (94)
Subjects with ≥ 15 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	27 (63)	47 (75)
Subjects with ≥ 18 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	17 (40)	37 (59)
Subjects with ≥ 24 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	20 (100)	0	20 (32)
Subjects with ≥ 30 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	12 (60)	0	12 (19)
Subjects with ≥ 36 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	12 (60)	0	12 (19)
Subjects with ≥ 42 months potential follow-up <sup>b</sup> , n (%)	5 (25)	0	5 (8)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; Q1, first quartile; Q3, third quartile; STDEV, standard deviation.			
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled (leukapheresed).			
a. Actual follow-up time from KTE-X19 dose is calculated as (death date or last date known alive – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreatment subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used.			
b. Potential follow-up time is calculated as (cutoff date – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreated subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used. Percentages are based on the number of subjects treated.			
c. Actual follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375.			
d. Potential follow-up time from screening is calculated as (cutoff date – screening date + 1)/30.4375.			
e. Actual post-treatment follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is prior to date of end of month 3; it is calculated as (date of end of month 3 – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3.			
f. One subject who was enrolled but not dosed was included because the post-treatment data was collected during compassionate use of KTE-X19.			
g. Actual long-term follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3; subjects who didn't enter long-term follow-up are excluded from the calculation. The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGERPA, DS Program Name: t dsfu Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.1.2.4c. Subject Disposition (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1 and Phase 2 (N = 81)		
	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Follow-up time for subjects who enrolled			
Actual follow-up time from screening (months) <sup>c</sup>			
n	23	58	81
Mean (STDEV)	21.3 (15.7)	10.9 (6.8)	13.8 (11.1)
Median (Q1, Q3)	17.5 (5.0, 37.7)	12.3 (3.9, 17.7)	13.2 (4.1, 18.8)
Min, Max	1.8, 49.1	1.1, 23.4	1.1, 49.1
Potential follow-up time from screening (months) <sup>d</sup>			
n	23	58	81
Mean (STDEV)	37.2 (9.3)	18.4 (3.2)	23.7 (10.2)
Median (Q1, Q3)	41.1 (27.4, 47.4)	18.1 (15.2, 21.4)	20.4 (16.6, 26.8)
Min, Max	26.5, 49.1	13.6, 23.7	13.6, 49.1
Actual post-treatment follow-up time from screening (months) <sup>e,f</sup>			
n	21	43	64
Mean (STDEV)	4.3 (0.8)	4.4 (1.3)	4.4 (1.1)
Median (Q1, Q3)	4.3 (4.0, 4.7)	4.3 (3.6, 5.1)	4.3 (3.9, 4.9)
Min, Max	2.6, 6.4	1.7, 8.0	1.7, 8.0
Actual long-term follow-up time from screening (months) <sup>g</sup>			
n	16	35	51
Mean (STDEV)	27.2 (12.6)	14.6 (3.8)	18.6 (9.6)
Median (Q1, Q3)	26.7 (14.8, 37.9)	13.8 (13.1, 18.0)	16.3 (13.1, 19.4)
Min, Max	8.0, 44.6	6.4, 19.9	6.4, 44.6
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; Q1, first quartile; Q3, third quartile; STDEV, standard deviation.			
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled (leukapheresed).			
a. Actual follow-up time from KTE-X19 dose is calculated as (death date or last date known alive – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreatment subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used.			
b. Potential follow-up time is calculated as (cutoff date – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreated subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used. Percentages are based on the number of subjects treated.			
c. Actual follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375.			
d. Potential follow-up time from screening is calculated as (cutoff date – screening date + 1)/30.4375.			
e. Actual post-treatment follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is prior to date of end of month 3; it is calculated as (date of end of month 3 – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3.			
f. One subject who was enrolled but not dosed was included because the post-treatment data was collected during compassionate use of KTE-X19.			
g. Actual long-term follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3; subjects who didn't enter long-term follow-up are excluded from the calculation. The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGERPA, DS Program Name: t dsfu Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.1.2.4c. Subject Disposition (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1 and Phase 2 (N = 81)		
	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Follow-up time for subjects who received KTE-X19			
Actual follow-up time from screening (months) <sup>c</sup>			
n	20	43	63
Mean (STDEV)	22.0 (14.8)	13.1 (6.0)	15.9 (10.5)
Median (Q1, Q3)	20.7 (8.4, 37.1)	13.9 (8.8, 18.5)	15.1 (8.8, 19.3)
Min, Max	3.0, 49.1	1.9, 23.4	1.9, 49.1
Potential follow-up time from screening (months) <sup>d</sup>			
n	20	43	63
Mean (STDEV)	37.6 (9.1)	18.2 (3.2)	24.4 (10.7)
Median (Q1, Q3)	41.1 (27.5, 45.2)	17.8 (15.1, 20.7)	20.4 (16.5, 27.4)
Min, Max	26.5, 49.1	13.6, 23.4	13.6, 49.1
Actual post-treatment follow-up time from screening (months) <sup>e</sup>			
n	20	43	63
Mean (STDEV)	4.2 (0.8)	4.4 (1.3)	4.3 (1.1)
Median (Q1, Q3)	4.3 (4.0, 4.6)	4.3 (3.6, 5.1)	4.3 (3.8, 4.9)
Min, Max	2.6, 6.4	1.7, 8.0	1.7, 8.0
Actual long-term follow-up time from screening (months) <sup>g</sup>			
n	15	33	48
Mean (STDEV)	26.1 (12.2)	14.6 (3.8)	18.2 (9.1)
Median (Q1, Q3)	25.8 (13.2, 37.7)	13.8 (13.1, 18.0)	16.2 (13.2, 19.4)
Min, Max	8.0, 43.1	6.4, 19.9	6.4, 43.1
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; Q1, first quartile; Q3, third quartile; STDEV, standard deviation.			
Note: Percentages are based on the number of subjects enrolled (leukapheresed).			
a. Actual follow-up time from KTE-X19 dose is calculated as (death date or last date known alive – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreatment subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used.			
b. Potential follow-up time is calculated as (cutoff date – KTE-X19 infusion date + 1)/30.4375. For retreated subjects, the initial KTE-X19 infusion date was used. Percentages are based on the number of subjects treated.			
c. Actual follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375.			
d. Potential follow-up time from screening is calculated as (cutoff date – screening date + 1)/30.4375.			
e. Actual post-treatment follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is prior to date of end of month 3; it is calculated as (date of end of month 3 – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3.			
f. One subject who was enrolled but not dosed was included because the post-treatment data was collected during compassionate use of KTE-X19.			
g. Actual long-term follow-up time from screening is calculated as (death date or last date known alive – screening date + 1)/30.4375 if death date or last date known alive is after date of end of month 3; subjects who didn't enter long-term follow-up are excluded from the calculation. The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGERPA, DS Program Name: t dsfu Output Generated: 20220601T08:39			

**Anhang 4-G2.2: Begleit- und Folgemedikation; Ergebnisse zum Datenschnitt:  
09.09.2020 (ZUMA-3)**



Tabelle 4-126 (Anhang): Begleit- und Folgemedikation in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects with any concomitant medication	20 (100)	43 (100)	63 (100)
PARACETAMOL	18 (90)	35 (81)	53 (84)
TOCILIZUMAB	20 (100)	32 (74)	52 (83)
LEVETIRACETAM	19 (95)	27 (63)	46 (73)
SODIUM CHLORIDE	14 (70)	30 (70)	44 (70)
DEXAMETHASONE	16 (80)	25 (58)	41 (65)
POTASSIUM CHLORIDE	13 (65)	28 (65)	41 (65)
DIPHENHYDRAMINE	11 (55)	24 (56)	35 (56)
ONDANSETRON	7 (35)	26 (60)	33 (52)
CEFEPIME	11 (55)	21 (49)	32 (51)
MAGNESIUM SULFATE	10 (50)	22 (51)	32 (51)
FILGRASTIM	14 (70)	17 (40)	31 (49)
VANCOMYCIN	11 (55)	20 (47)	31 (49)
ALLOPURINOL	12 (60)	18 (42)	30 (48)
LORAZEPAM	13 (65)	14 (33)	27 (43)
ACICLOVIR	9 (45)	17 (40)	26 (41)
MEROPENEM	10 (50)	16 (37)	26 (41)
HYDROMORPHONE	8 (40)	17 (40)	25 (40)
PROCHLORPERAZINE	10 (50)	12 (28)	22 (35)
OXYGEN	7 (35)	14 (33)	21 (33)
LEVOFLOXACIN	12 (60)	8 (19)	20 (32)
LIDOCAINE	5 (25)	14 (33)	19 (30)
FLUCONAZOLE	6 (30)	12 (28)	18 (29)
FUROSEMIDE	5 (25)	13 (30)	18 (29)
FENTANYL	5 (25)	12 (28)	17 (27)
OXYCODONE	8 (40)	9 (21)	17 (27)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC	5 (25)	12 (28)	17 (27)
NOREPINEPHRINE	5 (25)	11 (26)	16 (25)
PANTOPRAZOLE	7 (35)	9 (21)	16 (25)
POSACONAZOLE	5 (25)	9 (21)	14 (22)
SULFAMETHOXAZOLE; TRIMETHOPRIM	5 (25)	9 (21)	14 (22)
VORICONAZOLE	7 (35)	7 (16)	14 (22)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
 Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
 Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
 Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
 The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA Program Name: t\_cm Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
CIPROFLOXACIN	4 (20)	9 (21)	13 (21)
HYDROCORTISONE	6 (30)	7 (16)	13 (21)
INSULIN LISPRO	6 (30)	7 (16)	13 (21)
PIPERACILLIN;TAZOBACTAM	5 (25)	8 (19)	13 (21)
SODIUM PHOSPHATE	5 (25)	8 (19)	13 (21)
MICAFUNGIN	5 (25)	7 (16)	12 (19)
TRAMADOL	4 (20)	8 (19)	12 (19)
URSODEOXYCHOLIC ACID	5 (25)	7 (16)	12 (19)
METHYLPREDNISOLONE	2 (10)	9 (21)	11 (17)
RED BLOOD CELLS	11 (55)	0 (0)	11 (17)
LORATADINE	5 (25)	5 (12)	10 (16)
PHENYLEPHRINE	2 (10)	8 (19)	10 (16)
PLATELETS	10 (50)	0 (0)	10 (16)
PROPOFOL	1 (5)	9 (21)	10 (16)
SENNOSIDE A+B	5 (25)	5 (12)	10 (16)
CALCIUM GLUCONATE	3 (15)	6 (14)	9 (14)
ELECTROLYTES NOS	5 (25)	4 (9)	9 (14)
FILGRASTIM SNDZ	3 (15)	6 (14)	9 (14)
LOPERAMIDE	6 (30)	3 (7)	9 (14)
MACROGOL 3350	3 (15)	6 (14)	9 (14)
METRONIDAZOLE	2 (10)	7 (16)	9 (14)
PHYTOMENADIONE	3 (15)	6 (14)	9 (14)
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	2 (10)	6 (14)	8 (13)
ENOXAPARIN	3 (15)	5 (12)	8 (13)
MORPHINE	1 (5)	7 (16)	8 (13)
PIPERACILLIN SODIUM;TAZOBACTAM SODIUM	2 (10)	6 (14)	8 (13)
AMLODIPINE	2 (10)	5 (12)	7 (11)
CALCIUM CARBONATE	3 (15)	4 (9)	7 (11)
FAMOTIDINE	1 (5)	6 (14)	7 (11)
LACTULOSE	3 (15)	4 (9)	7 (11)
MELATONIN	2 (10)	5 (12)	7 (11)
METOPROLOL	3 (15)	4 (9)	7 (11)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
MIDAZOLAM	2 (10)	5 (12)	7 (11)
NYSTATIN	3 (15)	4 (9)	7 (11)
ALTEPLASE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE;SIMETICONE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
AMIKACIN	0 (0)	6 (14)	6 (10)
CYCLOBENZAPRINE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
DAPTOMYCIN	2 (10)	4 (9)	6 (10)
DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
DOCUSATE SODIUM	3 (15)	3 (7)	6 (10)
GABAPENTIN	2 (10)	4 (9)	6 (10)
GLUCOSE	1 (5)	5 (12)	6 (10)
INSULIN PORCINE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
LINEZOLID	3 (15)	3 (7)	6 (10)
MACROGOL	2 (10)	4 (9)	6 (10)
MAGNESIUM OXIDE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
METHYLPREDNISOLONE SODIUM SUCCINATE	1 (5)	5 (12)	6 (10)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
PREDNISONE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
PROMETHAZINE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
SIMETICONE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
VALACICLOVIR HYDROCHLORIDE	3 (15)	3 (7)	6 (10)
VASOPRESSIN	3 (15)	3 (7)	6 (10)
AMOXICILLIN;CLAVULANIC ACID	2 (10)	3 (7)	5 (8)
AMPHOTERICIN B, LIPOSOME	1 (5)	4 (9)	5 (8)
CASPOFUNGIN	0 (0)	5 (12)	5 (8)
DAPSONE	3 (15)	2 (5)	5 (8)
DOCUSATE;SENNOSIDE A+B	4 (20)	1 (2)	5 (8)
EPHEDRINE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
HYDRALAZINE	2 (10)	3 (7)	5 (8)
IMMUNOGLOBULIN HUMAN NORMAL	2 (10)	3 (7)	5 (8)
INSULIN GLARGINE	2 (10)	3 (7)	5 (8)
MEROPENEM TRIHYDRATE	1 (5)	4 (9)	5 (8)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
METOCLOPRAMIDE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
PENTAMIDINE	4 (20)	1 (2)	5 (8)
PREDNISOLONE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
RAMELTEON	2 (10)	3 (7)	5 (8)
VALACICLOVIR	0 (0)	5 (12)	5 (8)
ATOVAQUONE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
AZTREONAM	2 (10)	2 (5)	4 (6)
BENZONATATE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
BISACODYL	3 (15)	1 (2)	4 (6)
CEFEPIME HYDROCHLORIDE	3 (15)	1 (2)	4 (6)
CEFTRIAZONE	2 (10)	2 (5)	4 (6)
COLECALCIFEROL	1 (5)	3 (7)	4 (6)
DRONABINOL	2 (10)	2 (5)	4 (6)
ENOXAPARIN SODIUM	2 (10)	2 (5)	4 (6)
IBUPROFEN	0 (0)	4 (9)	4 (6)
INFLUENZA VACCINE	3 (15)	1 (2)	4 (6)
KETOROLAC	3 (15)	1 (2)	4 (6)
LANSOPRAZOLE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
LISINAPRIL	0 (0)	4 (9)	4 (6)
MICAFUNGIN SODIUM	1 (5)	3 (7)	4 (6)
MULTIVITAMINS, PLAIN	2 (10)	2 (5)	4 (6)
OLANZAPINE	1 (5)	3 (7)	4 (6)
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	3 (15)	1 (2)	4 (6)
PETHIDINE	2 (10)	2 (5)	4 (6)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC; SODIUM PHOSPHATE DIBASIC; SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	2 (10)	2 (5)	4 (6)
POTASSIUM PHOSPHATE DIBASIC; SODIUM PHOSPHATE	0 (0)	4 (9)	4 (6)
SILTUXIMAB	1 (5)	3 (7)	4 (6)
ALBUMIN HUMAN	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ALIZAPRIDE HYDROCHLORIDE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
AMPHOTERICIN B	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ANAKINRA	0 (0)	3 (7)	3 (5)
APREPITANT	0 (0)	3 (7)	3 (5)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
CARMELLOSE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
CETIRIZINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
CHLORHEXIDINE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
DEXCHLORPHENIRAMINE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
DEXMEDETOMIDINE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
DOCUSATE SODIUM; SENNA ALEXANDRINA	2 (10)	1 (2)	3 (5)
DOCUSATE SODIUM; SENNOSIDE A+B	2 (10)	1 (2)	3 (5)
ESOMEPRAZOLE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
FOLIC ACID	1 (5)	2 (5)	3 (5)
GADOBUTROL	2 (10)	1 (2)	3 (5)
GENTAMICIN	1 (5)	2 (5)	3 (5)
GUAIFENESIN	1 (5)	2 (5)	3 (5)
HYDROCODONE BITARTRATE; PARACETAMOL	1 (5)	2 (5)	3 (5)
HYDROCORTISONE SODIUM SUCCINATE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
IMMUNOGLOBULINS NOS	2 (10)	1 (2)	3 (5)
INSULIN ASPART	1 (5)	2 (5)	3 (5)
IOHEXOL	1 (5)	2 (5)	3 (5)
ISAVUCONAZONIUM	0 (0)	3 (7)	3 (5)
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
LOPERAMIDE HYDROCHLORIDE	3 (15)	0 (0)	3 (5)
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
NOREPINEPHRINE BITARTRATE	2 (10)	1 (2)	3 (5)
OXYMETAZOLINE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ROCURONIUM	0 (0)	3 (7)	3 (5)
SALBUTAMOL	1 (5)	2 (5)	3 (5)
SARGRAMOSTIM	1 (5)	2 (5)	3 (5)
SODIUM BICARBONATE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
TACROLIMUS	2 (10)	1 (2)	3 (5)
TEMAZEPAM	2 (10)	1 (2)	3 (5)
TETRACOSACTIDE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
THIAMINE	0 (0)	3 (7)	3 (5)
TRAMADOL HYDROCHLORIDE	0 (0)	3 (7)	3 (5)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
TRIAMCINOLONE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
VANCOMYCIN HYDROCHLORIDE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
ZOLPIDEM	0 (0)	3 (7)	3 (5)
ALPRAZOLAM	0 (0)	2 (5)	2 (3)
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM OXIDE;SIMETICONE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
AMIODARONE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
AMLODIPINE BESILATE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
AMOXICILLIN	1 (5)	1 (2)	2 (3)
ARTIFICIAL TEARS [UMBRELLA TERM]	1 (5)	1 (2)	2 (3)
ATORVASTATIN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ATROPINE;DIPHENOXYLATE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
BENZOCAINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
BUDESONIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
BUTALBITAL;CAFFEINE;PARACETAMOL	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CALCIUM CHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
CARMELLOSE SODIUM	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CARMELLOSE SODIUM;SORBINICATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CARVEDILOL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
CASPOFUNGIN ACETATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CETIRIZINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
CIPROFLOXACIN HYDROCHLORIDE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
CLINDAMYCIN	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CLOTRIMAZOLE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DEXMEDETOMIDINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
DEXTROMETHORPHAN HYDROBROMIDE;GUAIFENESIN	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DEXTROMETHORPHAN POLISTIREX	0 (0)	2 (5)	2 (3)
DIAZEPAM	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DOCUSATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DOXYCYCLINE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ELTROMBOPAG	0 (0)	2 (5)	2 (3)
EPINEPHRINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
ESCITALOPRAM	0 (0)	2 (5)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
FACTOR I (FIBRINOGEN);FACTOR VIII (ANTIHAEMOPHILIC FACTOR);FACTOR XIII (FIBRIN STABILISING FACTOR);VON WILLEBRAND FACTOR	2 (10)	0 (0)	2 (3)
GLUCONATE SODIUM;MAGNESIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM ACETATE TRIHYDRATE;SODIUM CHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
GLUCOSE;SODIUM CHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
GRANISETRON	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYDROMORPHONE HYDROCHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYDROXYZINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYOSCINE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
IPRATROPIUM;SALBUTAMOL	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ISOPHANE INSULIN	1 (5)	1 (2)	2 (3)
IVERMECTIN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
LABETALOL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
LEVOTHYROXINE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
MACROGOL 3350;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
MENTHOL	1 (5)	1 (2)	2 (3)
METAMIZOLE SODIUM	0 (0)	2 (5)	2 (3)
METHADONE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
MICONAZOLE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
MORPHINE SULFATE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
NEFOPAM HYDROCHLORIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
NUTRIENTS NOS	0 (0)	2 (5)	2 (3)
ONDANSETRON HYDROCHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
OPHTHALMOLOGICALS	2 (10)	0 (0)	2 (3)
OXYCODONE HYDROCHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
OXYCODONE;PARACETAMOL	2 (10)	0 (0)	2 (3)
PEGFILGRASTIM	2 (10)	0 (0)	2 (3)
PENTAMIDINE ISETHIONATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
PHENAZOPYRIDINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
PHLOROGLUCINOL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
PLANTAGO PSYLLIUM	0 (0)	2 (5)	2 (3)
POTASSIUM ACETATE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
POVIDONE-IODINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
PREGABALIN	0 (0)	2 (5)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA Program Name: t\_cm Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
PROTEIN SUPPLEMENTS	2 (10)	0 (0)	2 (3)
QUETIAPINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
RACECADOTRIL	0 (0)	2 (5)	2 (3)
SEVELAMER	2 (10)	0 (0)	2 (3)
SODIUM BICARBONATE;SODIUM CHLORIDE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	2 (10)	0 (0)	2 (3)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	1 (5)	1 (2)	2 (3)
STOMATOLOGICALS, MOUTH PREPARATIONS	0 (0)	2 (5)	2 (3)
SUMATRIPTAN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
TAMSULOSIN	2 (10)	0 (0)	2 (3)
TORASEMIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
VALPROIC ACID	2 (10)	0 (0)	2 (3)
ACEMANNAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ACETAZOLAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ACETYLSALICYLIC ACID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ACETYLSALICYLIC ACID;BUTALBITAL;CAFFEINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALFUZOSIN HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALUMINIUM HYDROXIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALUMINIUM HYDROXIDE;MAGNESIUM HYDROXIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ALUMINUM MAGNESIUM HYDROXIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMIKACIN SULFATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMINO ACIDS NOS;CARBOHYDRATES NOS;ELECTROLYTES NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMINO ACIDS [UMBRELLA TERM]	1 (5)	0 (0)	1 (2)
AMINOCAPROIC ACID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
AMINOQUINURIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HYDROCHLORIDE;CHYMOTRYPSIN;NEOMYCIN			
HYDROCHLORIDE;PREDNISOLONE;TRYPSIN			
AMITRIPTYLINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AMOXICILLIN TRIHYDRATE;CLAVULANATE POTASSIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
APIXABAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ASCORBIC ACID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ASCORBIC	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ACID;BETA-HYDROXY-BETA-METHYLBUTYRATE;BIOTIN;CALC IUM;CHROMIUM;COPPER;CYANOCOBALAMIN;DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE;FIBRE, DIETARY;FOLIC ACID;IODINE;IRON;MAGNESIUM;MANGANESE;MOLYBDENUM; ASCORBIC ACID;CALCIUM PANTOTHENATE;CALCIUM PHOSPHATE;COLECALCIFEROL;COPPER SULFATE;CYANOCOBALAMIN;DL-ALPHA TOCOPHERYL ACETATE;FOLIC ACID;MAGNESIUM OXIDE;MANGANESE SULFATE;NICOTINAMIDE;POTASS	1 (5)	0 (0)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA Program Name: t\_cm Output Generated: 20220601T08:39



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
ASCORBIC ACID;ERGOALCIFEROL;FOLIC ACID;RETINOL;TOCOPHEROL;VITAMIN B NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ATROPINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AVIBACTAM SODIUM;CEFTAZIDIME PENTAHYDRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AZITHROMYCIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BACITRACIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
BACITRACIN;NEOMYCIN;POLYMYXIN B	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BECLOMETASONE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BENZOCAINE;MENTHOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
BUPROPION	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CAFFEINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM ACETATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CARBONATE;COLECALCIFEROL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE DIHYDRATE;MAGNESIUM CHLORIDE HEXAHYDRATE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM LACTATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CALCIUM CITRATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CALCIUM FOLINATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CEFAZOLIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CEFTOLOZANE;TAZOBACTAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CEFTRIAZONE SODIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CEFUROXIME	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CHLORHEXIDINE GLUCONATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CHLORTALIDONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CICLOPIROX;TOCOPHEROL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CILASTATIN SODIUM;IMIPENEM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CINCHOCAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLARITHROMYCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLEMASTINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLEMASTINE FUMARATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLINDAMYCIN PHOSPHATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLONAZEPAM	1 (5)	0 (0)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
CLONIDINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CLONIDINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
CODEINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CODEINE;GUAIFENESIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
COLESTYRAMINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
COLISTIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
CYCLOBENZAPRINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DALTEPARIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DASATINIB	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DESMOPRESSIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXCHLORPHENIRAMINE MALEATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXPANTHENOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXTRAN 70;HYPROMELLOSE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXTROMETHORPHAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DEXTROMETHORPHAN;GUAIFENESIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DEXTROMETHORPHAN;QUINIDINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DICYCLOVERINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIMENHYDRINATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIMETINDENE MALEATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIPHENHYDRAMINE;ZINC ACETATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DIPHTHERIA VACCINE TOXOID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DIPHTHERIA VACCINE TOXOID;HIB VACCINE CONJ (TET TOX);PERTUSSIS VACCINE ACELLULAR 5-COMPONENT;POLIO VACCINE INACT 3V (MRC 5);TETANUS VACCINE TOXOID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DIPHTHERIA VACCINE TOXOID;PERTUSSIS VACCINE ACELLULAR;TETANUS VACCINE TOXOID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DULOXETINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ENALAPRIL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
EPINEPHRINE;LIDOCAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ERGOCALCIFEROL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ESCHERICHIA COLI	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FACTOR I (FIBRINOGEN)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FAMCICLOVIR	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FATS NOS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
FENOFIBRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA Program Name: t\_cm Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
FEXOFENADINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
FINASTERIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FLUDEOXYGLUCOSE (18F)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FLUDROCORTISONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
FLUOCINONIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
FLUOXETINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
GANCICLOVIR	1 (5)	0 (0)	1 (2)
GATIFLOXACIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
GLUCOSE 1-PHOSPHATE DISODIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
GLUCOSE;POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
GLYCOPYRRONIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
GRANULOCYTE COLONY STIMULATING FACTOR	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HALOPERIDOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HALOPERIDOL LACTATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HAMAMELIS VIRGINIANA EXTRACT	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HEPARIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HEPATITIS A VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HEPATITIS B VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HIB VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
HOMATROPINE METHYLBROMIDE;HYDROCODONE BITARTRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
HYDROCHLOROTHIAZIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
INSULIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
INSULIN HUMAN;INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
IPRATROPIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
IPRATROPIUM BROMIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
IRON;MINERALS NOS;VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ISAVUCONAZOLE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
KETAMINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
KETOCONAZOLE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LACOSAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LACTOBACILLUS ACIDOPHILUS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LATANOPROST	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
LEUPRORELIN ACETATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LEVOSALBUTAMOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LEVOTHYROXINE SODIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LIDOCAINE;PRILOCAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LORMETAZEPAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LOSARTAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
LOSARTAN POTASSIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
LOVASTATIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MAGALDRATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MAGIC MOUTHWASH	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MAGNESIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE;MAGNESIUM OXIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MAGNESIUM ASPARTATE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MANNITOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MECLOZINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MEGLUMINE GADOTERATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MENINGOCOCCAL VACCINES	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MENTHOL;PHENOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METAMIZOLE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METFORMIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METHOTREXATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
METOLAZONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MIDAZOLAM HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MIDODRINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MINERAL OIL LIGHT;PETROLATUM;WOOL FAT	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MINERALS NOS;VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MINOCYCLINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
MIRTAZAPINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MOMETASONE FUROATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MUCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MUPIROCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA Program Name: t\_cm Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
NAPROXEN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NEFOPAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NEOSTIGMINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NICOTINAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NIMODIPINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
NITROFURANTOIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
NUTRIENTS NOS;VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OLOPATADINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OMEPRAZOLE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
OSELTAMIVIR	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OXAZEPAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
OXYBUTYNIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PALIFERMIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PARAFFIN, LIQUID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PARAFFIN, LIQUID;PETROLATUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PERFLUTREN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PERTUSSIS VACCINES	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PETHIDINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PETROLATUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHENOL	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PHENOXYMETHYLPENICILLIN POTASSIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE;TROPICAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHLOROGLUCINOL;TRIMETHYLPHLOROGLUCINOL	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PHOSPHORUS	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PLATELETS, CONCENTRATED	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PNEUMOCOCCAL VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PNEUMOCOCCAL VACCINE 13V	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PNEUMOCOCCAL VACCINE CONJ	1 (5)	0 (0)	1 (2)
POLIO VACCINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
POTASSIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
POTASSIUM BICARBONATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
POTASSIUM CHLORIDE;SODIUM CHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
POTASSIUM PHOSPHATE MONOBASIC;SODIUM PHOSPHATE DIBASIC;SODIUM PHOSPHATE MONOBASIC (ANHYDROUS)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
POTASSIUM;SODIUM PHOSPHATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PRAMOCAINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
PRIMIDONE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RANITIDINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RIBAVIRIN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RIVAROXABAN	1 (5)	0 (0)	1 (2)
RUXOLITINIB PHOSPHATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SERTRALINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SEVELAMER CARBONATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SPIRAMYCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SPIRONOLACTONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SUCRALFATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SULFAMETHOXAZOLE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
SUXAMETHONIUM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TAZOBACTAM	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TERBUTALINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TESTOSTERONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TETANUS VACCINES	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TETRACAINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
THYROID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TIOTROPIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TRANEXAMIC ACID	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TRAZODONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TRIAMCINOLONE ACETONIDE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
TRIMEBUTINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
TROPICAMIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VALGANCICLOVIR	1 (5)	0 (0)	1 (2)
VALPROATE SEMISODIUM	1 (5)	0 (0)	1 (2)
VALSARTAN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VIRGINIAMYCIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA Program Name: t\_cm Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.34.3.1c. Concomitant Medications (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
VITAMIN K NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VITAMINS NOS	0 (0)	1 (2)	1 (2)
WATER FOR INJECTION	0 (0)	1 (2)	1 (2)
WHITE SOFT PARAFFIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ZALEPLON	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ZINC OXIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
ZOLEDRONIC ACID	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ZOLPIDEM TARTRATE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
ZOPICLONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.  
Concomitant medications are medications administered on or after the KTE-X19 dose start date.  
Concomitant medications are ordered by overall frequency.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t\_cm    Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.37.3c. Subsequent Anti-cancer Therapy (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

WHO-Drug Dictionary Preferred Name, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects with any subsequent anti-cancer therapy	7 (35)	19 (44)	26 (41)
CYCLOPHOSPHAMIDE	2 (10)	4 (9)	6 (10)
PONATINIB	0 (0)	6 (14)	6 (10)
DEXAMETHASONE	1 (5)	4 (9)	5 (8)
INOTUZUMAB	1 (5)	4 (9)	5 (8)
INOTUZUMAB OZOGAMICIN	1 (5)	4 (9)	5 (8)
BLINATUMOMAB	1 (5)	3 (7)	4 (6)
VINCRIStINE	2 (10)	2 (5)	4 (6)
CLOFARABINE	1 (5)	2 (5)	3 (5)
*BLINATUMOMAB	2 (10)	0 (0)	2 (3)
*INOTUZUMAB OZOGAMICIN (CMC-544)	1 (5)	1 (2)	2 (3)
CYTARABINE	1 (5)	1 (2)	2 (3)
DASATINIB	1 (5)	1 (2)	2 (3)
ETOPOSIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
HYDROXYCARBAMIDE	0 (0)	2 (5)	2 (3)
VENETOCLAX	1 (5)	1 (2)	2 (3)
*ALLOGRAFT	0 (0)	1 (2)	1 (2)
AZACITIDINE	1 (5)	0 (0)	1 (2)
DECITABINE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DONOR LYMPHOCYTE INFUSION	0 (0)	1 (2)	1 (2)
DOXORUBICIN	0 (0)	1 (2)	1 (2)
IMATINIB	0 (0)	1 (2)	1 (2)
MESNA	0 (0)	1 (2)	1 (2)
METHOTREXATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PEGASPARGASE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PONATINIB HYDROCHLORIDE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
PREDNISONE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
RITUXIMAB	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VALEMETOSTAT	0 (0)	1 (2)	1 (2)
VINCRIStINE SULFATE	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Note: Medications are coded using WHO Drug Dictionary March 2020 version. Medications with an onset during the retreatment period are excluded.			
Anti-cancer therapies are ordered by overall frequency.			
* Indicates reported name of therapy.			
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADCM, ADGERPA    Program Name: t_cm    Output Generated: 20220601T08:39			



**Anhang 4-G2.3: OS; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3)**

Tabelle 4-127 (Anhang): Ergebnisse zu OS in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.8.1c. Overall Survival (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

OS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Number of subjects, n	20	43	63
Death, n (%)	10 (50.0)	15 (34.9)	25 (39.7)
Censored, n (%)	10 (50.0)	28 (65.1)	38 (60.3)
Death after DCO, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alive on or after DCO, n (%)	9 (45.0)	25 (58.1)	34 (54.0)
Full withdrawal of consent, n (%)	0 (0)	3 (7.0)	3 (4.8)
Lost to follow-up, n (%)	1 (5.0)	0 (0)	1 (1.6)
KM Median (95% CI) OS (months)	22.4 (8.2, NE)	NE (14.2, NE)	22.4 (14.4, NE)
Min, Max OS (months)	(1.68, 47.47+)	(0.30, 22.14+)	(0.30, 47.47+)
Survival rates (%) (95% CI) by KM estimation at			
3 months	90.0 (65.6, 97.4)	83.1 (67.8, 91.6)	85.3 (73.7, 92.1)
6 months	79.4 (54.0, 91.7)	80.7 (65.0, 89.8)	80.3 (67.9, 88.3)
9 months	74.1 (48.5, 88.3)	72.9 (56.4, 84.0)	73.4 (60.3, 82.8)
12 months	68.8 (43.3, 84.6)	72.9 (56.4, 84.0)	71.7 (58.4, 81.3)
15 months	58.2 (33.5, 76.5)	65.9 (48.0, 78.9)	63.0 (48.7, 74.3)
18 months	52.9 (29.0, 72.1)	56.5 (36.9, 72.1)	55.4 (40.6, 68.0)
24 months	47.6 (24.7, 67.5)	NE (NE, NE)	49.9 (33.0, 64.6)
30 months	47.6 (24.7, 67.5)	NE (NE, NE)	49.9 (33.0, 64.6)
36 months	47.6 (24.7, 67.5)	NE (NE, NE)	49.9 (33.0, 64.6)
42 months	47.6 (24.7, 67.5)	NE (NE, NE)	49.9 (33.0, 64.6)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	36.5 (24.0, 40.6)	15.0 (12.6, 17.6)	17.6 (14.9, 18.0)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CI, confidence interval; DCO, data cutoff date; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; OS, overall survival.  Note: Overall survival for subjects treated with KTE-X19 is defined as the time from KTE-X19 infusion date to the date of death from any cause. '+' indicates censoring.  All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
<p>Data Source: ADSL, ADTTE, ADGERPA    Program Name: t_os    Output Generated: 20220601T08:39</p>			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.8.2c. Overall Survival (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

OS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Number of subjects, n	23	58	81
Death, n (%)	11 (47.8)	25 (43.1)	36 (44.4)
Censored, n (%)	12 (52.2)	33 (56.9)	45 (55.6)
Death after DCO, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alive on or after DCO, n (%)	10 (43.5)	30 (51.7)	40 (49.4)
Full withdrawal of consent, n (%)	1 (4.3)	3 (5.2)	4 (4.9)
Lost to follow-up, n (%)	1 (4.3)	0 (0)	1 (1.2)
KM Median (95% CI) OS (months)	23.5 (9.4, NE)	17.3 (9.3, NE)	17.4 (13.5, NE)
Min, Max OS (months)	(0.95+, 48.62+)	(0.69+, 23.10+)	(0.69+, 48.62+)
Survival rates (%) (95% CI) by KM estimation at			
3 months	90.9 (68.3, 97.6)	85.5 (73.1, 92.5)	87.0 (77.2, 92.8)
6 months	81.6 (58.0, 92.7)	66.6 (52.3, 77.5)	70.9 (59.2, 79.8)
9 months	76.8 (52.8, 89.6)	64.7 (50.3, 75.8)	68.1 (56.3, 77.4)
12 months	72.0 (47.9, 86.3)	60.7 (46.3, 72.4)	64.0 (52.0, 73.7)
15 months	62.4 (38.6, 79.1)	58.1 (43.4, 70.2)	59.0 (46.7, 69.4)
18 months	52.8 (30.0, 71.2)	47.7 (31.8, 62.0)	49.2 (36.4, 60.8)
24 months	48.0 (26.0, 67.0)	NE (NE, NE)	44.7 (30.5, 58.0)
30 months	48.0 (26.0, 67.0)	NE (NE, NE)	44.7 (30.5, 58.0)
36 months	48.0 (26.0, 67.0)	NE (NE, NE)	44.7 (30.5, 58.0)
42 months	48.0 (26.0, 67.0)	NE (NE, NE)	44.7 (30.5, 58.0)
48 months	48.0 (26.0, 67.0)	NE (NE, NE)	44.7 (30.5, 58.0)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	37.4 (25.3, 41.6)	16.0 (13.4, 18.3)	18.4 (16.0, 19.0)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; DCO, data cutoff date; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; OS, overall survival.			
Note: Overall survival for enrolled subjects is defined as the time from enrollment date to the date of death from any cause. '+' indicates censoring.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADTTE, ADGERPA    Program Name: t_os    Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

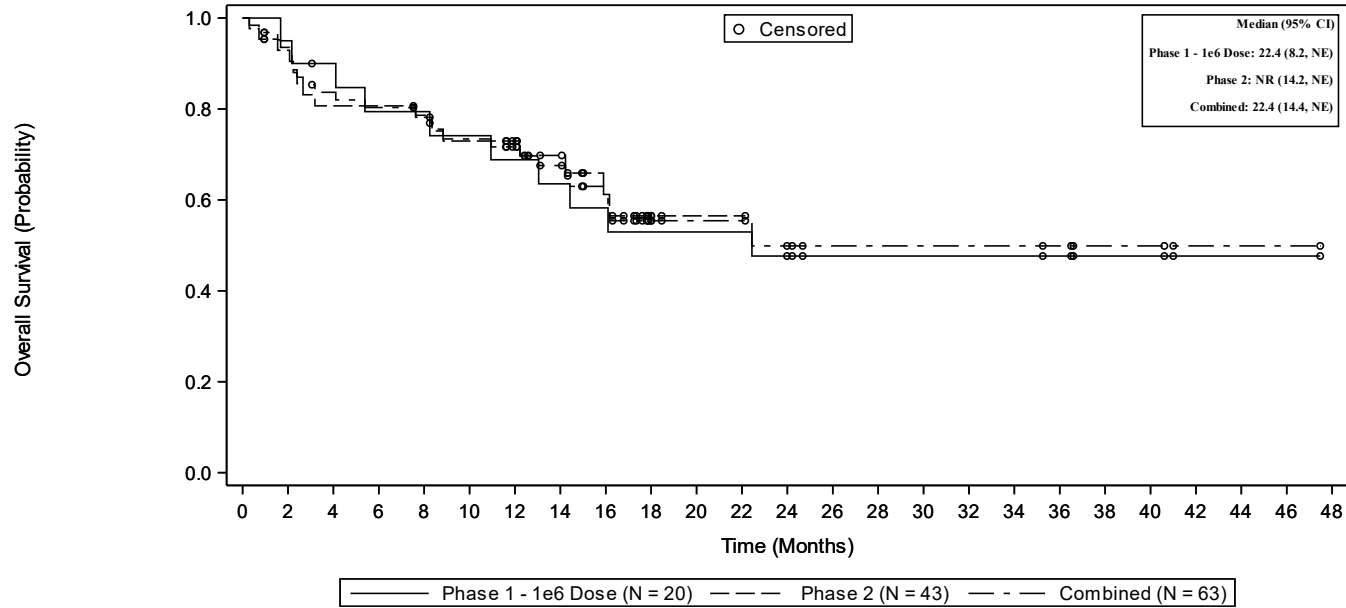
Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.10.8.5c. Overall Survival for Subjects who Enrolled but were not Treated with KTE-X19 (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Enrolled but not Dosed Subjects (EMA))

OS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Number of subjects, n	3	15	18
Death, n (%)	1 (33.3)	10 (66.7)	11 (61.1)
Censored, n (%)	2 (66.7)	5 (33.3)	7 (38.9)
Death after DCO, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alive on or after DCO, n (%)	1 (33.3)	5 (33.3)	6 (33.3)
Full withdrawal of consent, n (%)	1 (33.3)	0 (0)	1 (5.6)
Lost to follow-up, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
KM Median (95% CI) OS (months)	NE (3.5, NE)	3.3 (1.1, 4.7)	3.5 (1.1, 4.7)
Min, Max OS (months)	(0.95+, 44.25+)	(0.69+, 18.33+)	(0.69+, 44.25+)
Survival rates (%) (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	61.4 (30.2, 81.9)	67.2 (37.8, 85.0)
6 months	50.0 (0.6, 91.0)	17.5 (2.8, 42.8)	22.4 (5.5, 46.2)
9 months	50.0 (0.6, 91.0)	17.5 (2.8, 42.8)	22.4 (5.5, 46.2)
12 months	50.0 (0.6, 91.0)	17.5 (2.8, 42.8)	22.4 (5.5, 46.2)
15 months	50.0 (0.6, 91.0)	17.5 (2.8, 42.8)	22.4 (5.5, 46.2)
18 months	50.0 (0.6, 91.0)	17.5 (2.8, 42.8)	22.4 (5.5, 46.2)
24 months	50.0 (0.6, 91.0)	NE (NE, NE)	22.4 (5.5, 46.2)
30 months	50.0 (0.6, 91.0)	NE (NE, NE)	22.4 (5.5, 46.2)
36 months	50.0 (0.6, 91.0)	NE (NE, NE)	22.4 (5.5, 46.2)
42 months	50.0 (0.6, 91.0)	NE (NE, NE)	22.4 (5.5, 46.2)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	44.3 (1.0, NE)	11.1 (1.5, NE)	11.1 (1.5, NE)
Data cutoff date = 09Sep2020. Abbreviations: CI, confidence interval; DCO, data cutoff date; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; OS, overall survival. Note: Overall survival for enrolled subjects is defined as the time from enrollment date to the date of death from any cause. '+' indicates censoring. Enrolled but not dosed subjects (EMA) is defined as all enrolled but not dosed subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADTTE, ADGERPA    Program Name: t_os    Output Generated: 20220601T08:39			

Figure 14.2.10.8.3c. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))



<b>Phase 1 - 1e6 Dose at risk</b>	20	19	17	15	15	14	13	12	11	10	10	10	8	6	6	6	6	6	5	3	3	1	1	1	0
<b>(Phase 1 - 1e6 Dose censored)</b>	(0)	(0)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(1)	(2)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(5)	(7)	(7)	(9)	(9)	(9)	(10)
<b>Phase 2 at risk</b>	43	38	33	33	31	28	25	19	13	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>(Phase 2 censored)</b>	(0)	(2)	(2)	(2)	(3)	(4)	(7)	(12)	(16)	(24)	(27)	(27)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)	(28)
<b>Combined at risk</b>	63	57	50	48	46	42	38	31	24	14	11	11	8	6	6	6	6	6	5	3	3	1	1	1	0
<b>(Combined censored)</b>	(0)	(2)	(3)	(3)	(4)	(5)	(8)	(13)	(17)	(25)	(28)	(28)	(30)	(32)	(32)	(32)	(32)	(32)	(32)	(33)	(35)	(35)	(37)	(37)	(37)

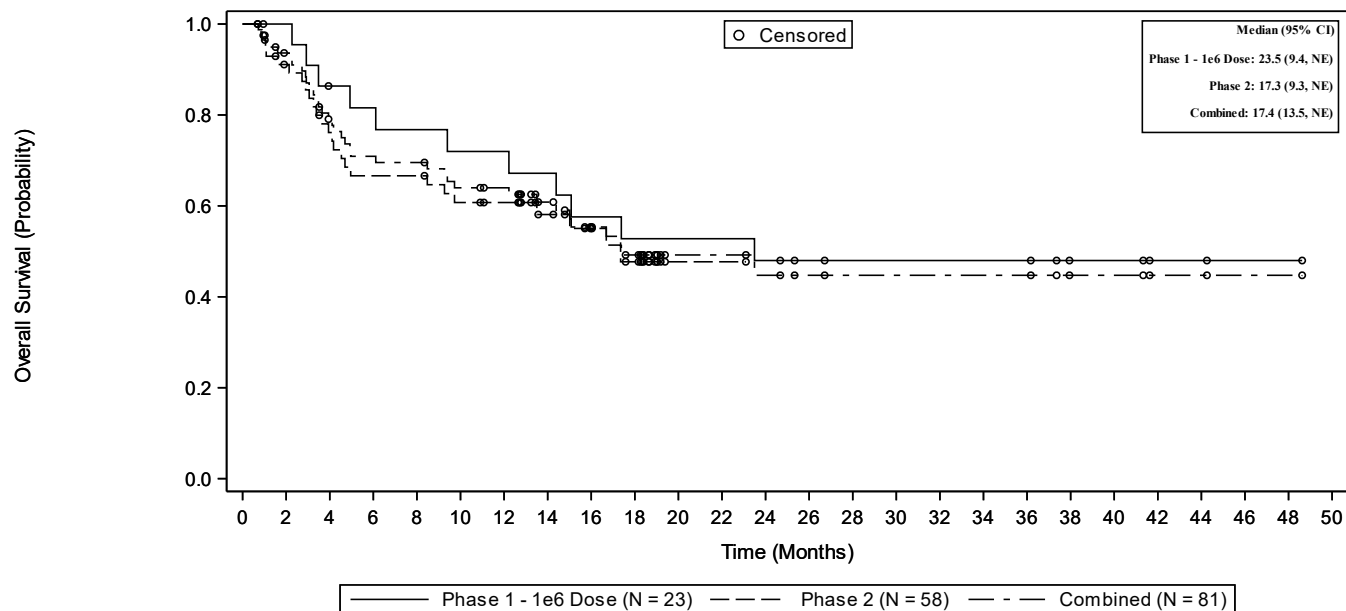
Data cutoff date = 09Sep2020.  
 Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable; NR, not reached.  
 All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.10.8.4c. Kaplan-Meier Plot of Overall Survival (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))



<b>Phase 1 - 1e6 Dose at risk</b>	23	22	18	17	16	15	15	14	12	11	11	11	10	8	7	7	7	7	7	4	4	2	2	1	1
<b>(Phase 1 - 1e6 Dose censored)</b>	(0)	(1)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(2)	(4)	(5)	(5)	(5)	(5)	(5)	(8)	(8)	(10)	(10)	(11)	(11)
<b>Phase 2 at risk</b>	58	49	40	35	35	31	29	21	16	12	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>(Phase 2 censored)</b>	(0)	(4)	(5)	(5)	(5)	(6)	(8)	(15)	(19)	(21)	(32)	(32)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)	(33)
<b>Combined at risk</b>	81	71	58	52	51	46	44	35	28	23	12	12	10	8	7	7	7	7	7	4	4	2	2	1	1
<b>(Combined censored)</b>	(0)	(5)	(7)	(7)	(7)	(8)	(10)	(17)	(21)	(23)	(34)	(34)	(35)	(37)	(38)	(38)	(38)	(38)	(38)	(41)	(41)	(43)	(43)	(44)	(44)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable.

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_km\_ind\_b Output Generated: 20220601T08:38

Page 1 of 1

Anmerkung: Patienten mit ALL Grad 5 werden als „Progressive disease“ kategorisiert und in den folgenden zwei Tabellen aus der Kategorie „Adverse events“ ausgeschlossen.

Tabelle 4-128 (Anhang): Ergebnistabelle für Todesfälle inklusive Gründe in der Studie  
 ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.31.4c. Death, Including Cause of Death (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Subjects who died, n (%)	11 (48)	25 (43)	36 (44)
Deaths that occurred ≤ 30 days after leukapheresis, n (%)	0 (0)	2 (3)	2 (2)
Deaths that occurred > 30 days through 3 months (92 days) after leukapheresis, n (%)	2 (9)	6 (10)	8 (10)
Deaths that occurred > 3 months (92 days) after leukapheresis, n (%)	9 (39)	17 (29)	26 (32)
Primary cause of death, n (%)			
Adverse event	1 (4)	7 (12)	8 (10)
Progressive disease	10 (43)	17 (29)	27 (33)
Other	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGERPA    Program Name: t_dth    Output Generated: 20220601T08:39			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.31.3c. Death, Including Cause of Death (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects who died, n (%)	10 (50)	15 (35)	25 (40)
Deaths that occurred ≤ 30 days after KTE-X19 infusion, n (%)	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Deaths that occurred > 30 days through 3 months (92 days) after KTE-X19 infusion, n (%)	2 (10)	5 (12)	7 (11)
Deaths that occurred > 3 months (92 days) after KTE-X19 infusion, n (%)	8 (40)	8 (19)	16 (25)
Primary cause of death, n (%)			
Adverse event	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Progressive disease	9 (45)	10 (23)	19 (30)
Other	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADGERPA    Program Name: t_dth    Output Generated: 20220601T08:39			

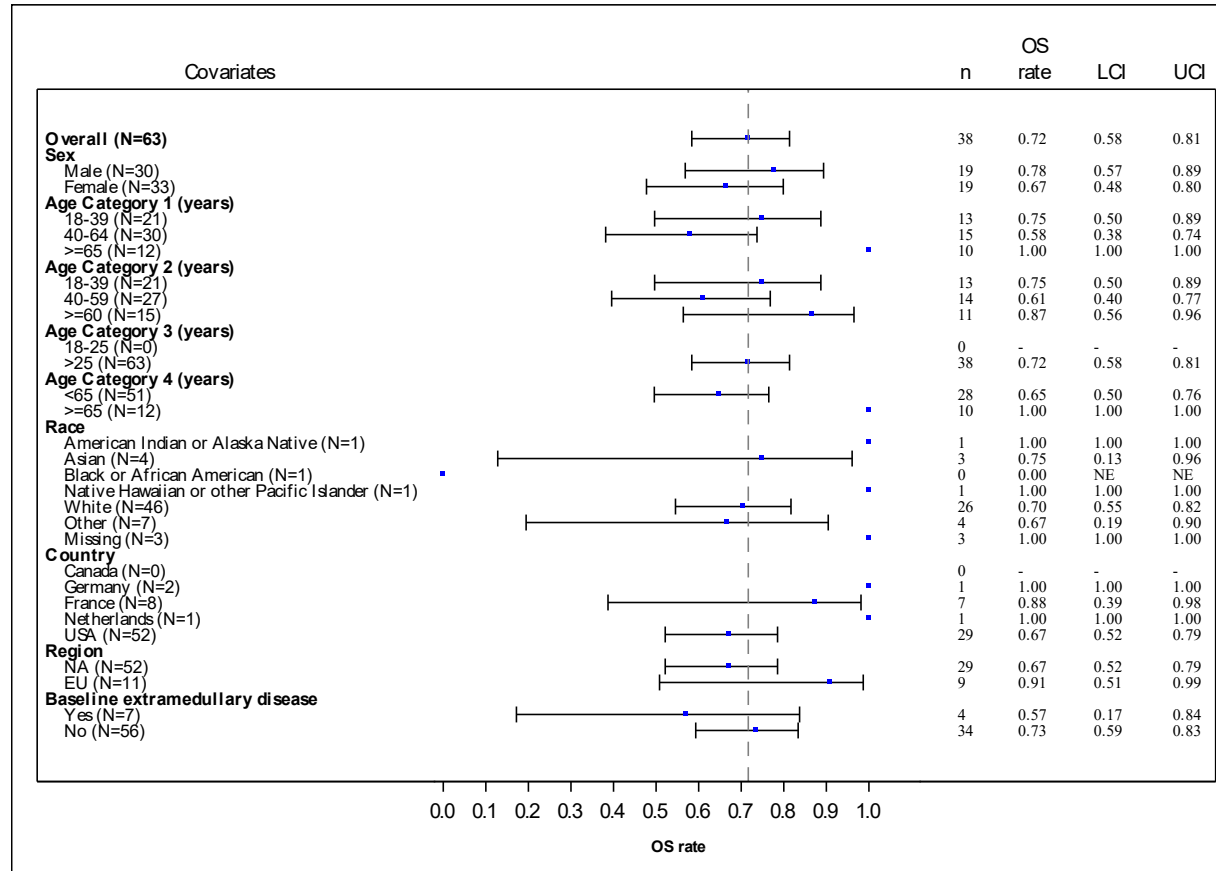
Abbildung 64 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu OS (Monat 12) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.10.8.6c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Survival Rate at Month 12 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OS, overall survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

OS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 12. LCI and UCI are 95% confidence limits of OS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

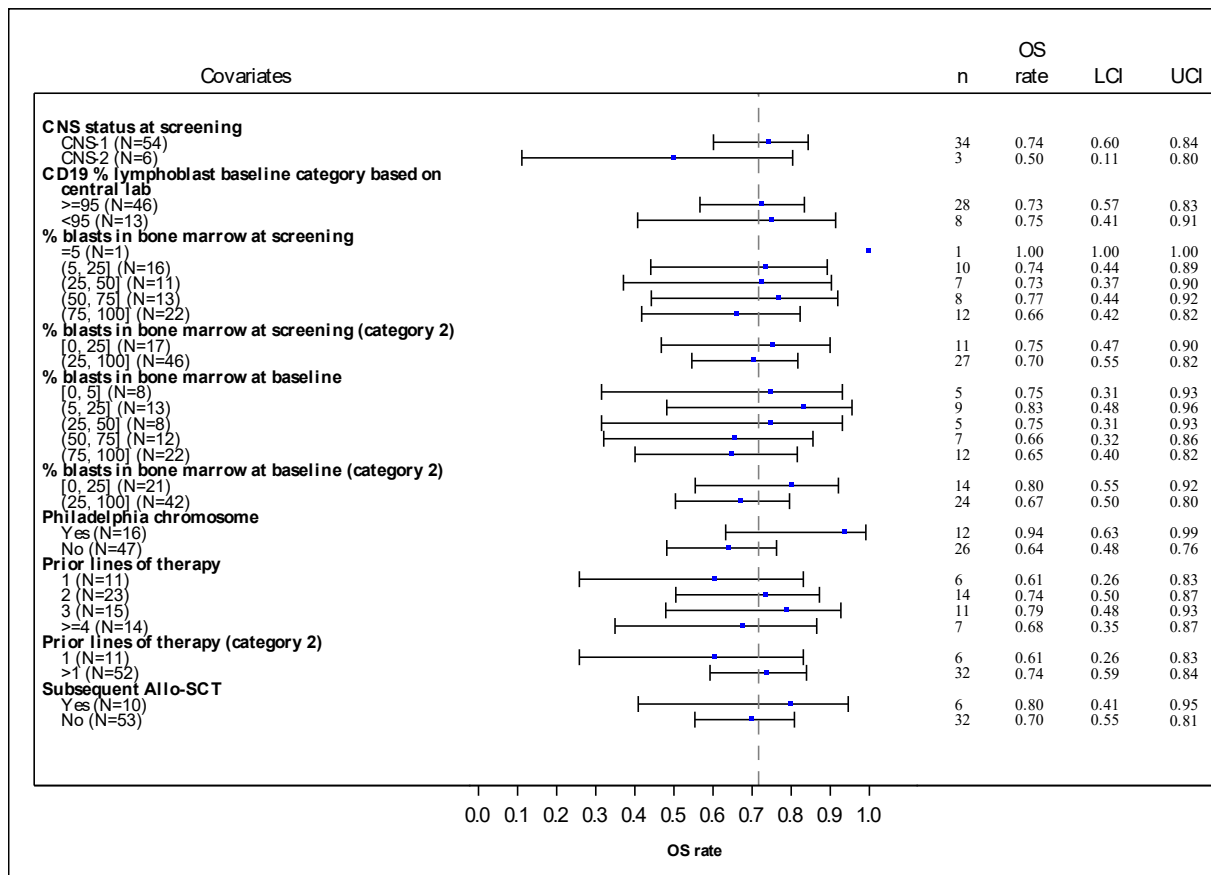
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.10.8.6c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Survival Rate at Month 12 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OS, overall survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

OS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 12. LCI and UCI are 95% confidence limits of OS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

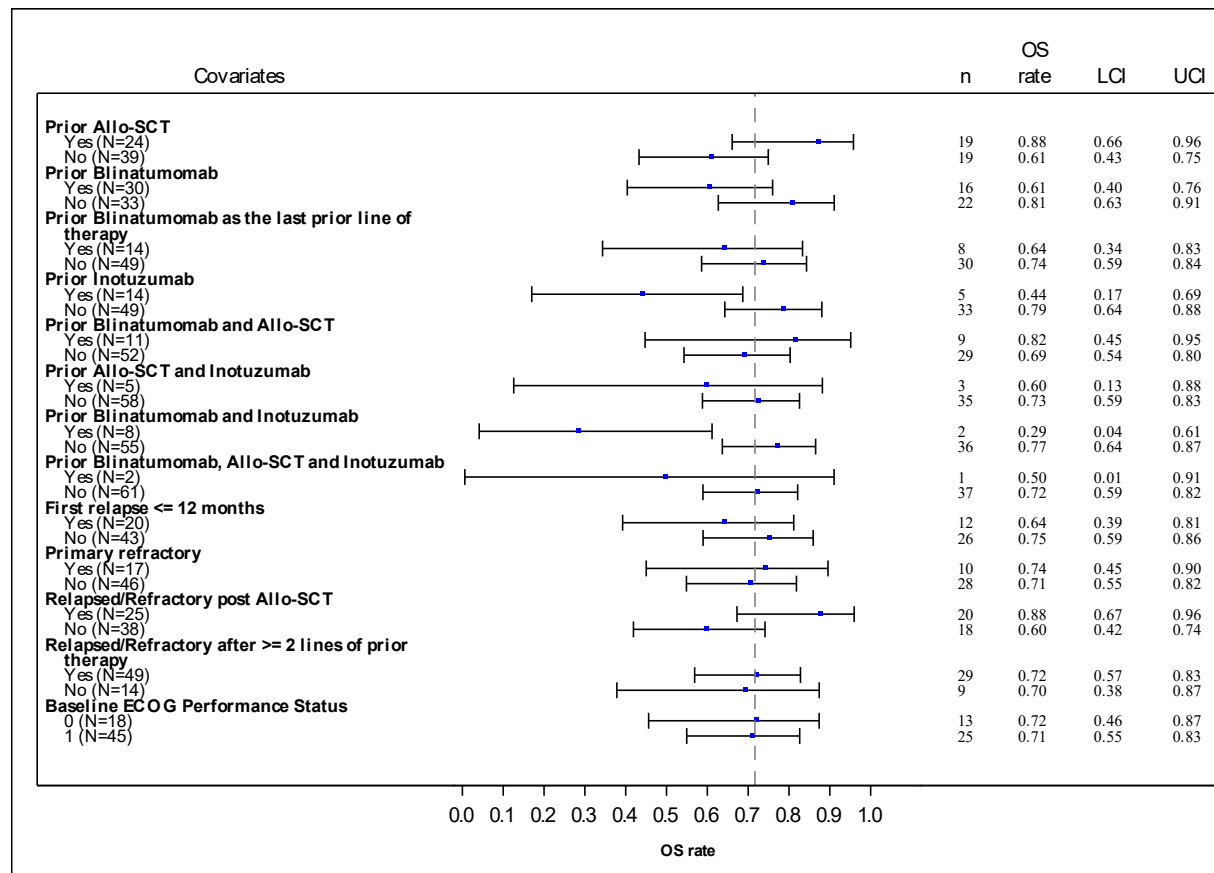
Page 2 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.10.8.6c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Survival Rate at Month 12 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OS, overall survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

OS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 12. LCI and UCI are 95% confidence limits of OS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

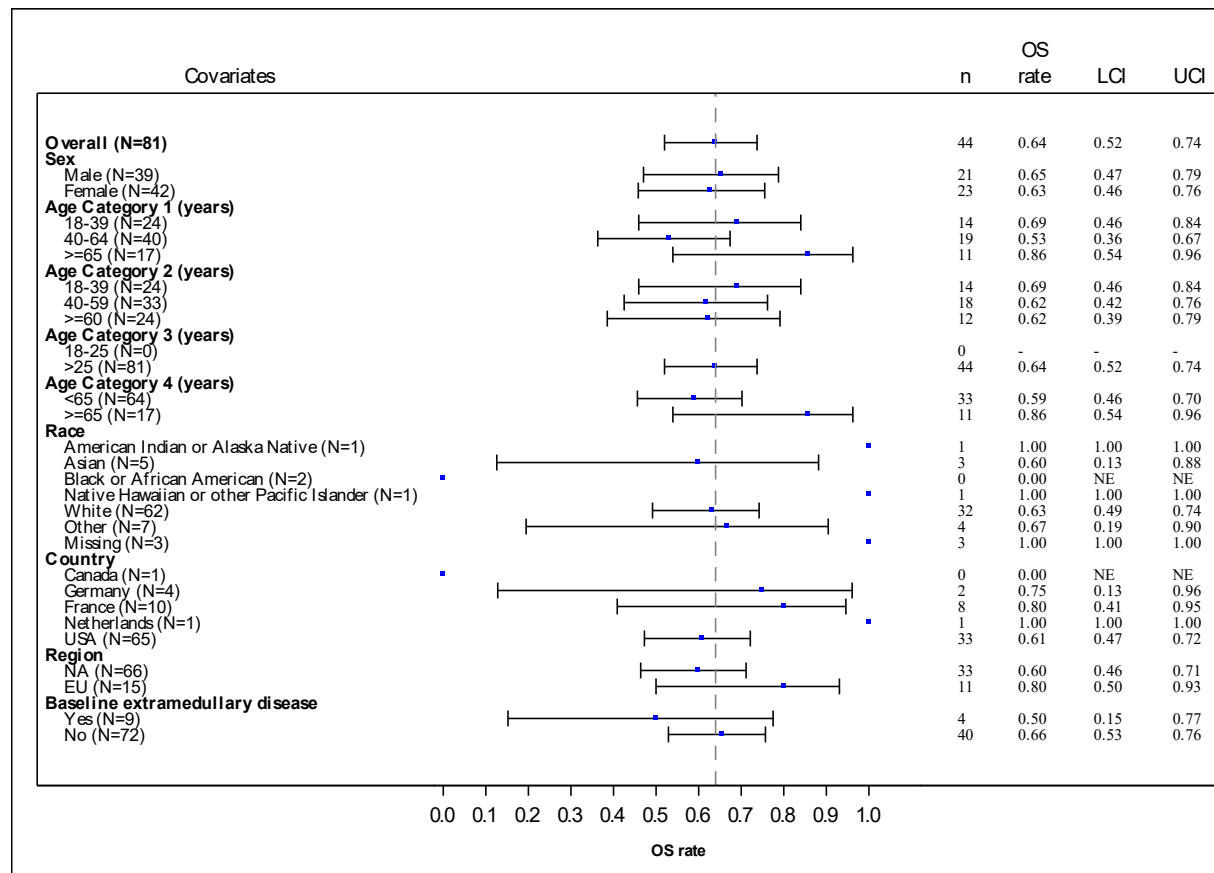
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.10.8.7c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Survival Rate at Month 12 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OS, overall survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

OS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 12. LCI and UCI are 95% confidence limits of OS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

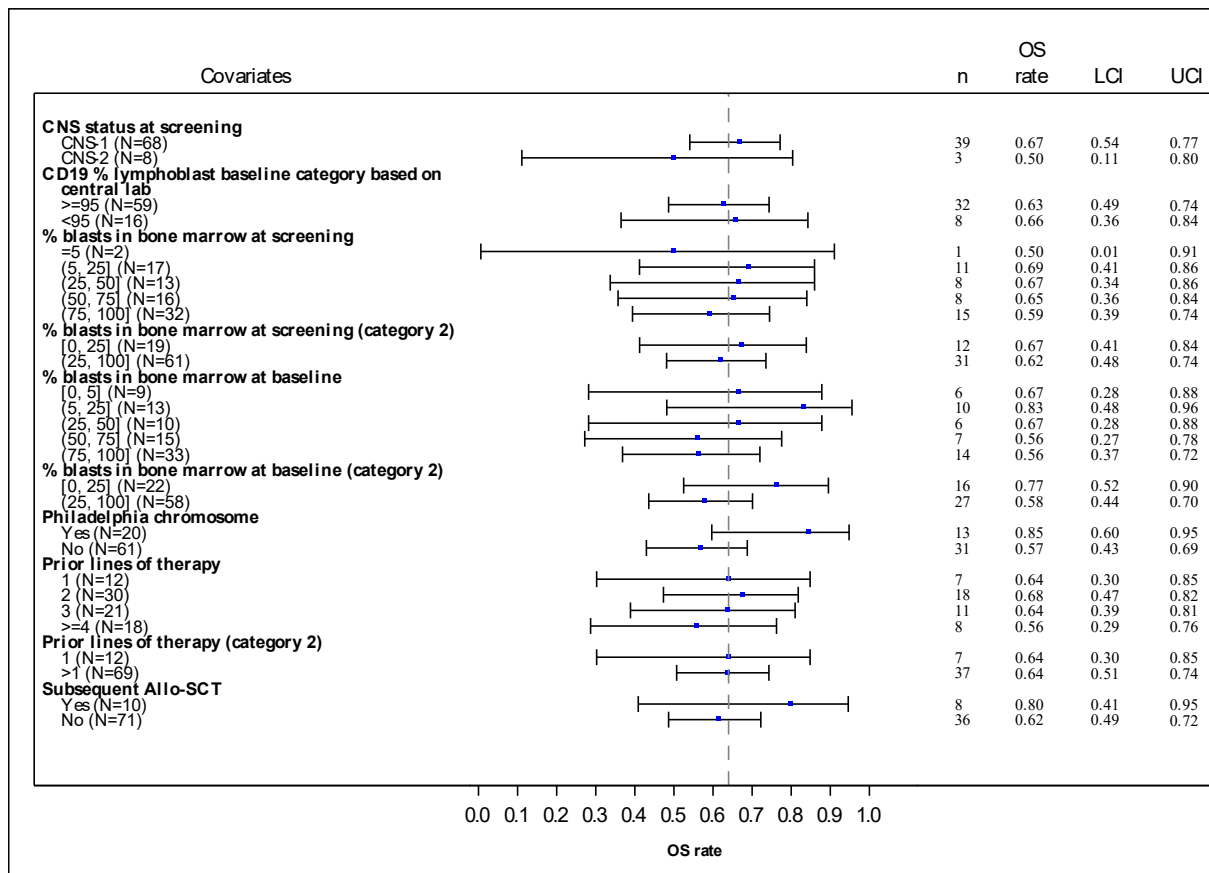
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.10.8.7c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Survival Rate at Month 12 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OS, overall survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

OS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 12. LCI and UCI are 95% confidence limits of OS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

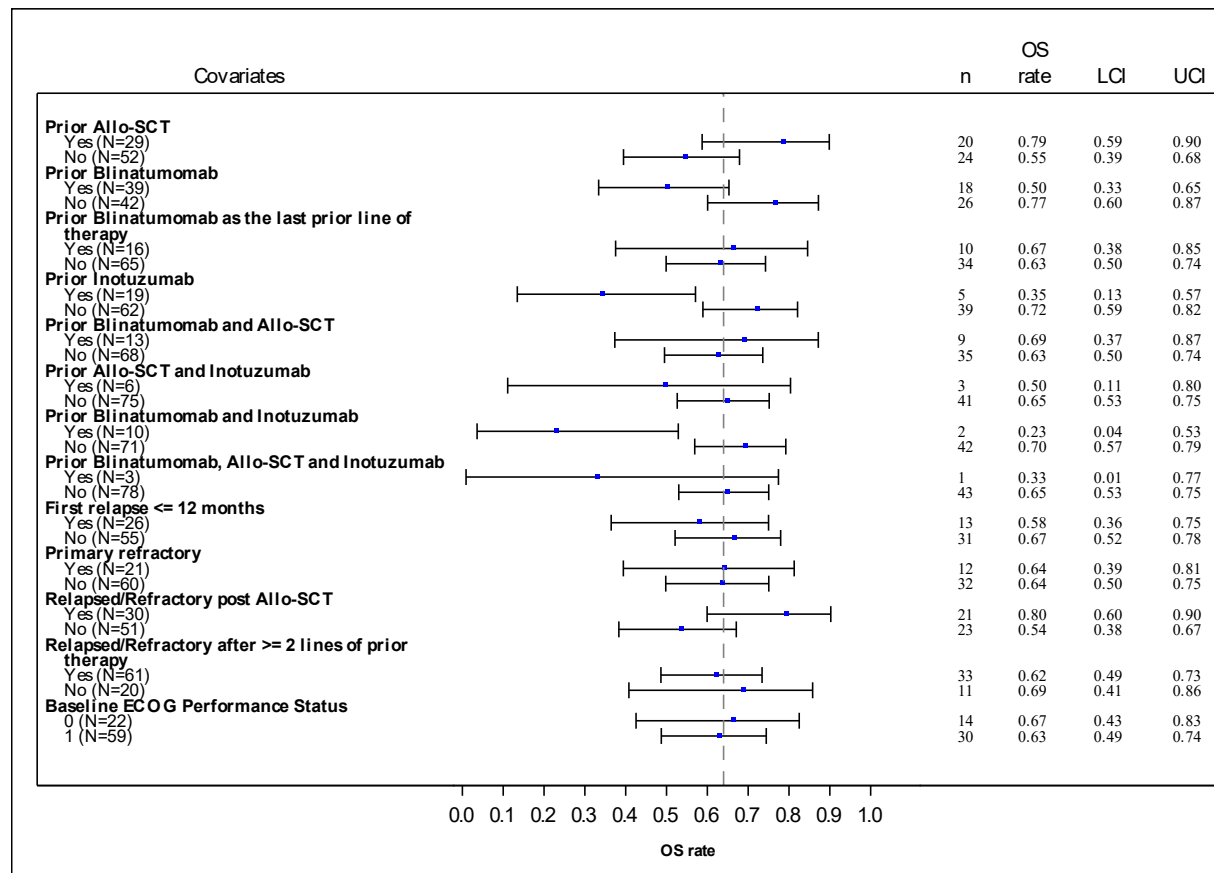
Page 2 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.10.8.7c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Survival Rate at Month 12 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OS, overall survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

OS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 12. LCI and UCI are 95% confidence limits of OS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

Page 3 of 3

**Anhang 4-G2.4: OCR ; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3)**



Tabelle 4-129 (Anhang): Ergebnisse zu OCR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt:  
09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.1c. Summary of Best Overall Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Number of OCR (CR + CRi)	15 (75.0)	32 (74.4)	47 (74.6)
CR	14 (70.0)	25 (58.1)	39 (61.9)
CRi	1 (5.0)	7 (16.3)	8 (12.7)
CRh	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BFBM	1 (5.0)	2 (4.7)	3 (4.8)
PR	1 (5.0)	0 (0)	1 (1.6)
NR	3 (15.0)	8 (18.6)	11 (17.5)
Unknown or not evaluable	0 (0)	1 (2.3)	1 (1.6)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.  
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA Program Name: t\_rr Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.2c. Summary of Best Overall Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Number of OCR (CR + CRi)	15 (65.2)	32 (55.2)	47 (58.0)
CR	14 (60.9)	25 (43.1)	39 (48.1)
CRi	1 (4.3)	7 (12.1)	8 (9.9)
CRh	0 (0)	0 (0)	0 (0)
BFBM	1 (4.3)	2 (3.4)	3 (3.7)
PR	1 (4.3)	0 (0)	1 (1.2)
NR	3 (13.0)	8 (13.8)	11 (13.6)
Unknown or not evaluable	3 (13.0)	16 (27.6)	19 (23.5)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.  
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA Program Name: t\_rr Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.3c. Summary of Best Overall Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined* (N = 63)
Number of OCR (CR + CRi)		31 (72.1)	
CR		24 (55.8)	
CRi		7 (16.3)	
CRh		0 (0)	
BFBM		3 (7.0)	
PR		0 (0)	
NR		8 (18.6)	
Unknown or not evaluable		1 (2.3)	
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.  * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.  Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA Program Name: t_rr Output Generated: 20220601T08:39</p>			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.4c. Summary of Best Overall Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined* (N = 81)
Number of OCR (CR + CRi)		31 (53.4)	
CR		24 (41.4)	
CRi		7 (12.1)	
CRh		0 (0)	
BFBM		3 (5.2)	
PR		0 (0)	
NR		9 (15.5)	
Unknown or not evaluable		15 (25.9)	
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; NR, no response; PR, partial response; OCR, overall complete remission.  * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.  Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA Program Name: t_rr Output Generated: 20220601T08:39</p>			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.5c. Summary of Complete Remission Rate using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Number of OCR (CR + CRi), n (%)	15 (75.0)	32 (74.4)	47 (74.6)
95% CI (Clopper-Pearson method)	51,91	59,86	62,85
P-value of exact test for OCR rate $\leq$ 40%	0.0016	<.0001	<.0001
CR, n (%)	14 (70.0)	25 (58.1)	39 (61.9)
95% CI (Clopper-Pearson method)	46,88	42,73	49,74
CRi, n (%)	1 (5.0)	7 (16.3)	8 (12.7)
95% CI (Clopper-Pearson method)	0,25	7,31	6,23

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; OCR, overall complete remission.  
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA Program Name: t\_tr\_ci Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.6c. Summary of Complete Remission Rate using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Number of OCR (CR + CRi), n (%)	15 (65.2)	32 (55.2)	47 (58.0)
95% CI (Clopper-Pearson method)	43,84	42,68	47,69
P-value of exact test for OCR rate $\leq$ 40%	0.0128	0.0138	0.0008
CR, n (%)	14 (60.9)	25 (43.1)	39 (48.1)
95% CI (Clopper-Pearson method)	39,80	30,57	37,60
CRi, n (%)	1 (4.3)	7 (12.1)	8 (9.9)
95% CI (Clopper-Pearson method)	0,22	5,23	4,19
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; OCR, overall complete remission.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA    Program Name: t_tr_ci    Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.7c. Summary of Complete Remission Rate using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined* (N = 63)
Number of OCR (CR + CRi), n (%)		31 (72.1)	
95% CI (Clopper-Pearson method)		56,85	
P-value of exact test for OCR rate $\leq$ 40%		<.0001	
CR, n (%)		24 (55.8)	
95% CI (Clopper-Pearson method)		40,71	
CRi, n (%)		7 (16.3)	
95% CI (Clopper-Pearson method)		7,31	
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; OCR, overall complete remission.			
* Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.			
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA Program Name: t_rr_ci Output Generated: 20220601T08:40			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.3.6.8c. Summary of Complete Remission Rate using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Response Category, n (%)	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined* (N = 81)
Number of OCR (CR + CRi), n (%)		31 (53.4)	
95% CI (Clopper-Pearson method)		40,67	
P-value of exact test for OCR rate $\leq$ 40%		0.0262	
CR, n (%)		24 (41.4)	
95% CI (Clopper-Pearson method)		29,55	
CRi, n (%)		7 (12.1)	
95% CI (Clopper-Pearson method)		5,23	
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; OCR, overall complete remission.			
* Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA    Program Name: t_rr_ci    Output Generated: 20220601T08:40			



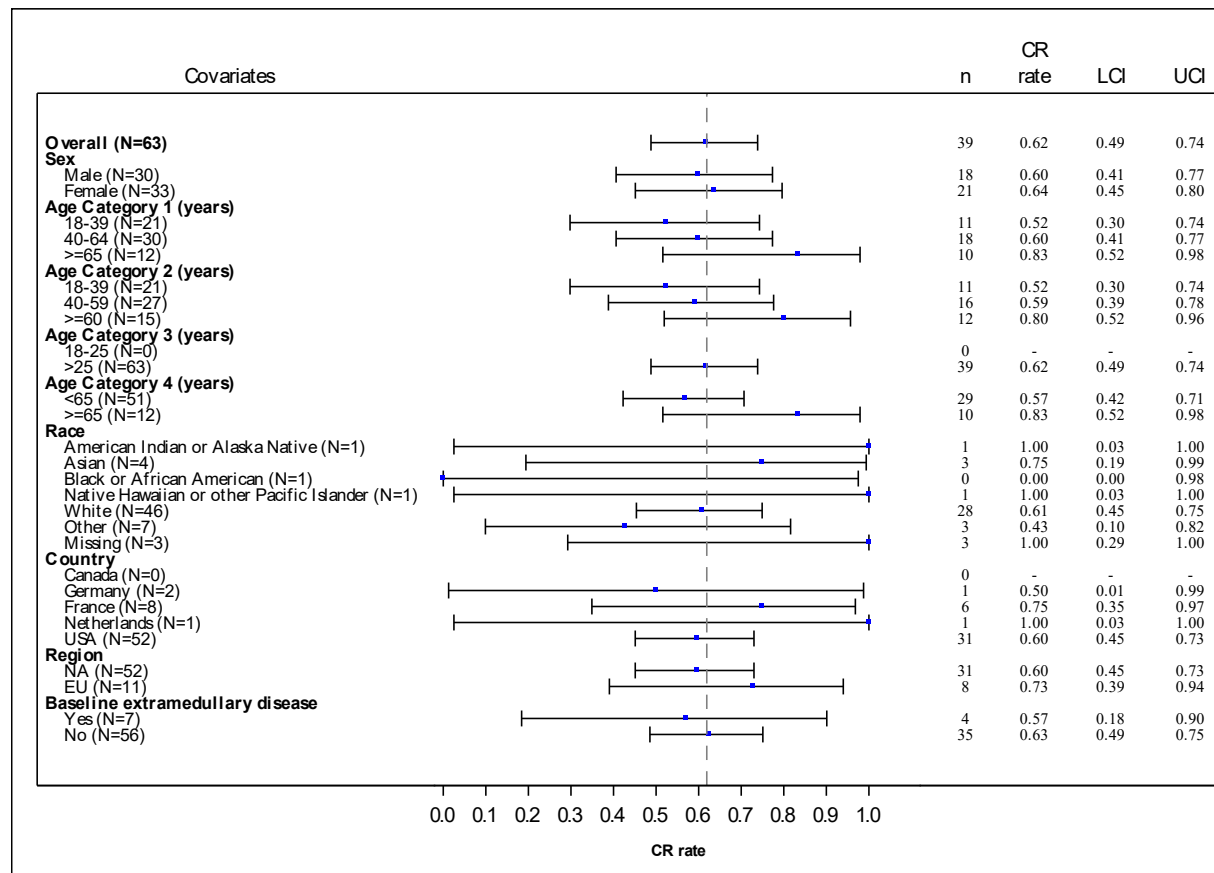
Abbildung 65 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu OCR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.10c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CR, complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population.

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

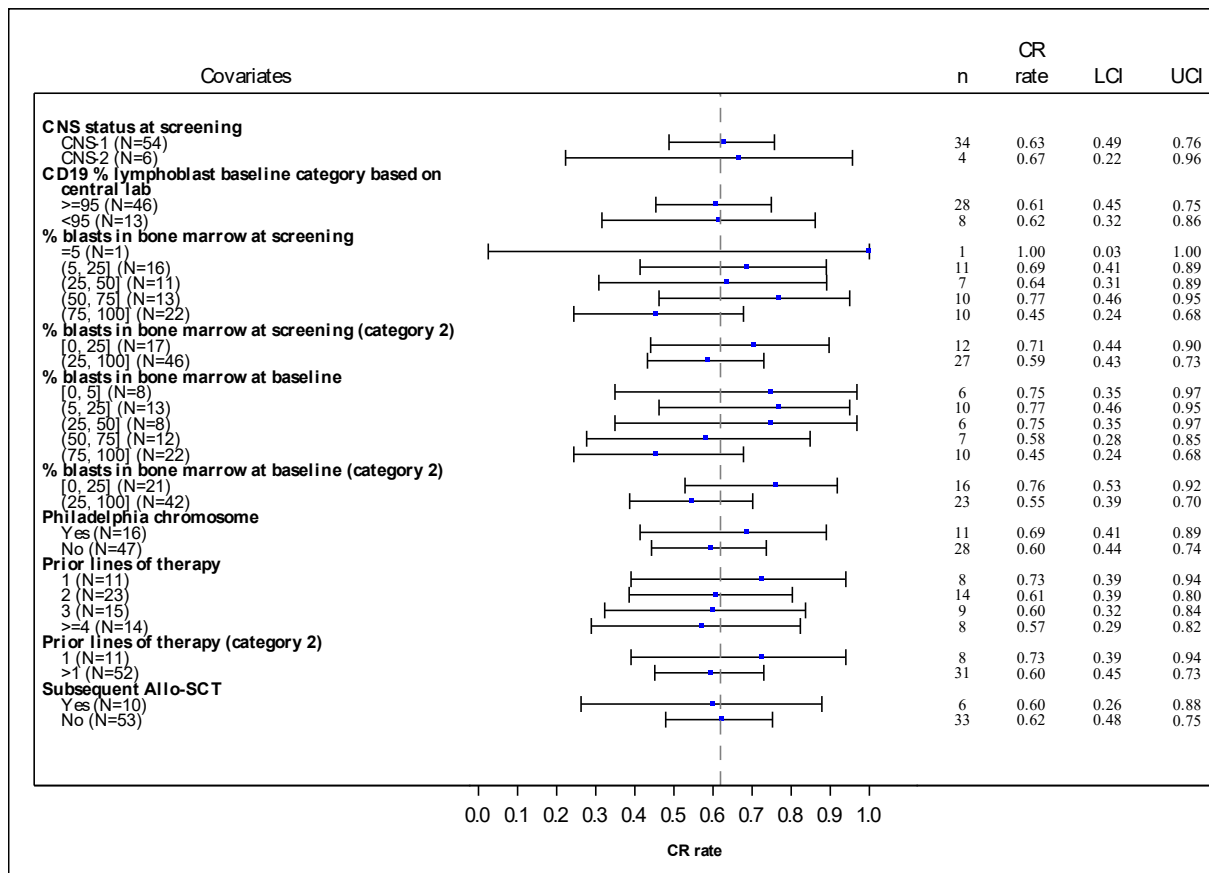
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.10c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CR, complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population.

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 2 of 3

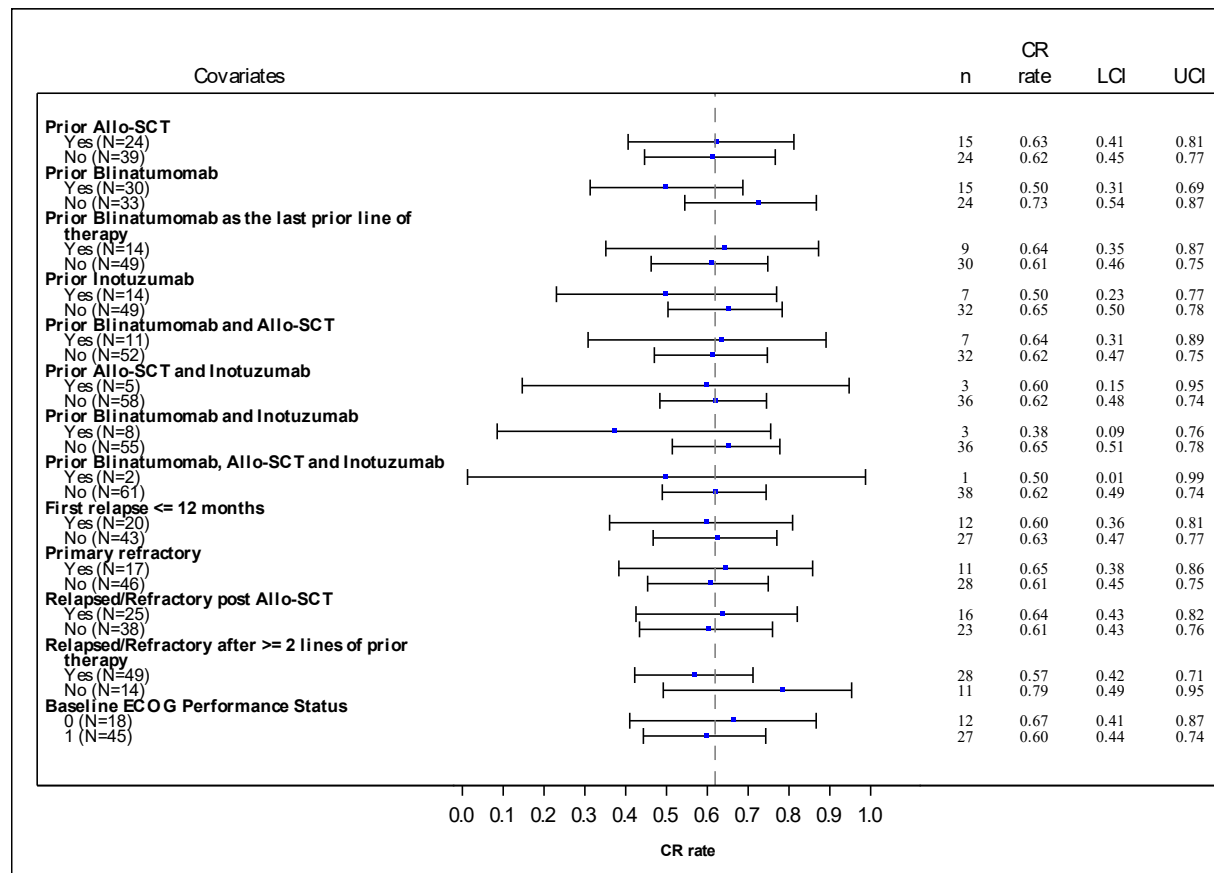
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.10c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CR, complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population.

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 3 of 3

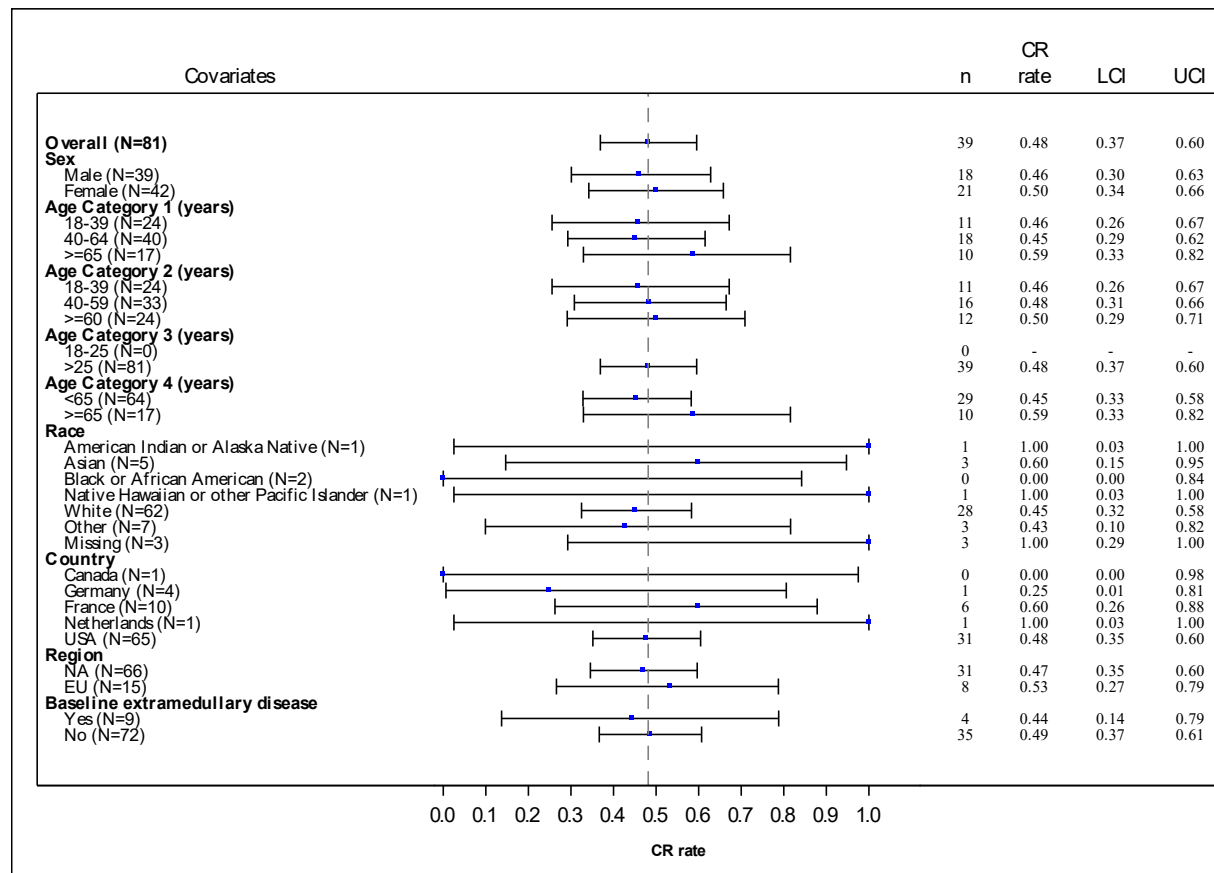
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.11c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CR, complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population.

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

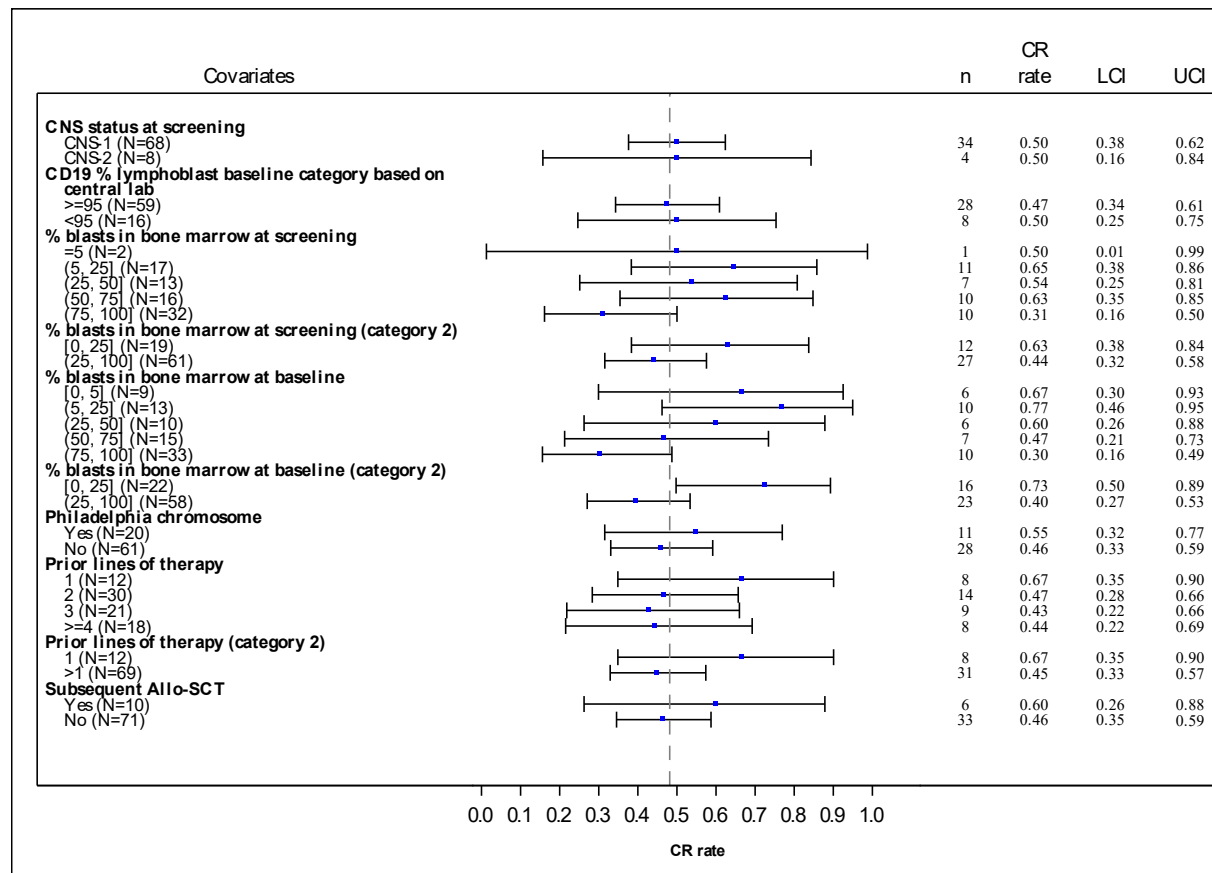
Page 1 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.11c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CR, complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population.

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

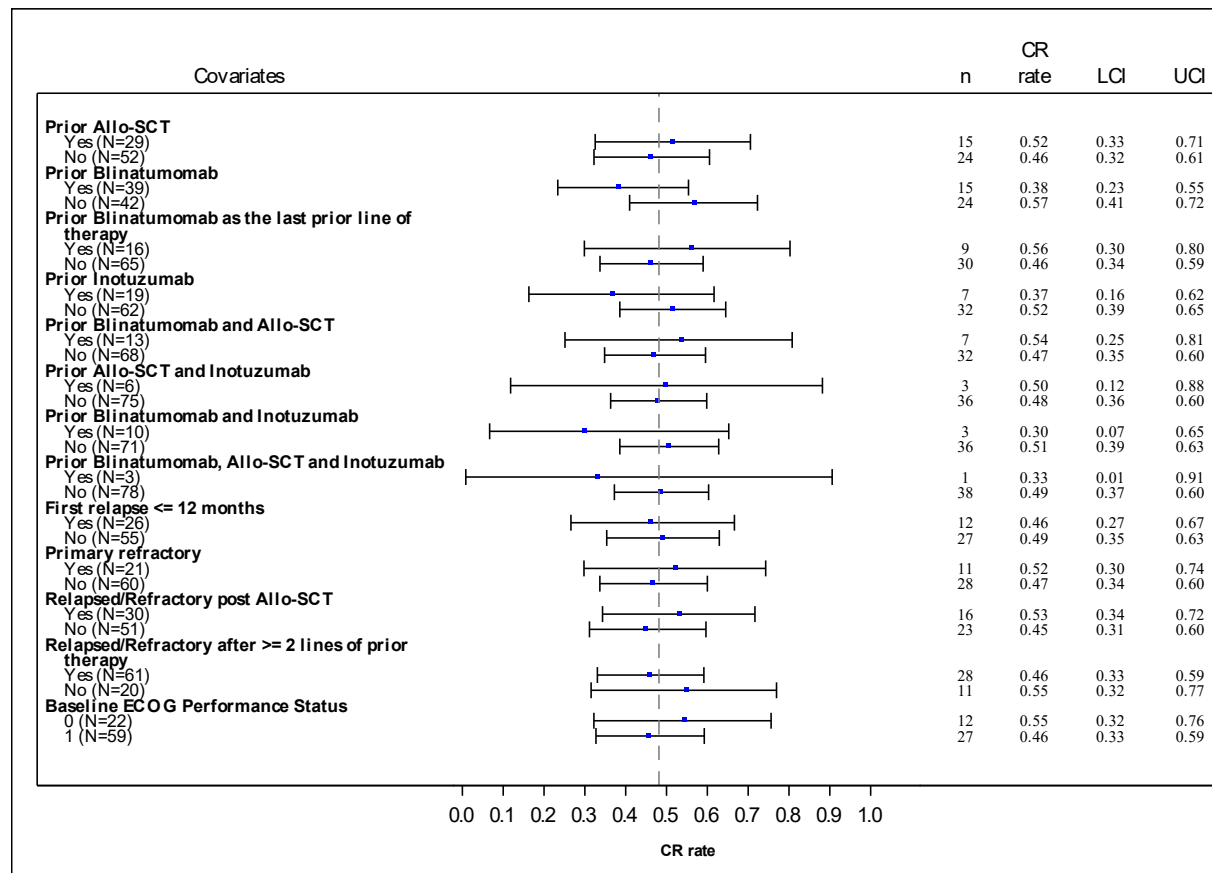
Page 2 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.11c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CR, complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population.

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

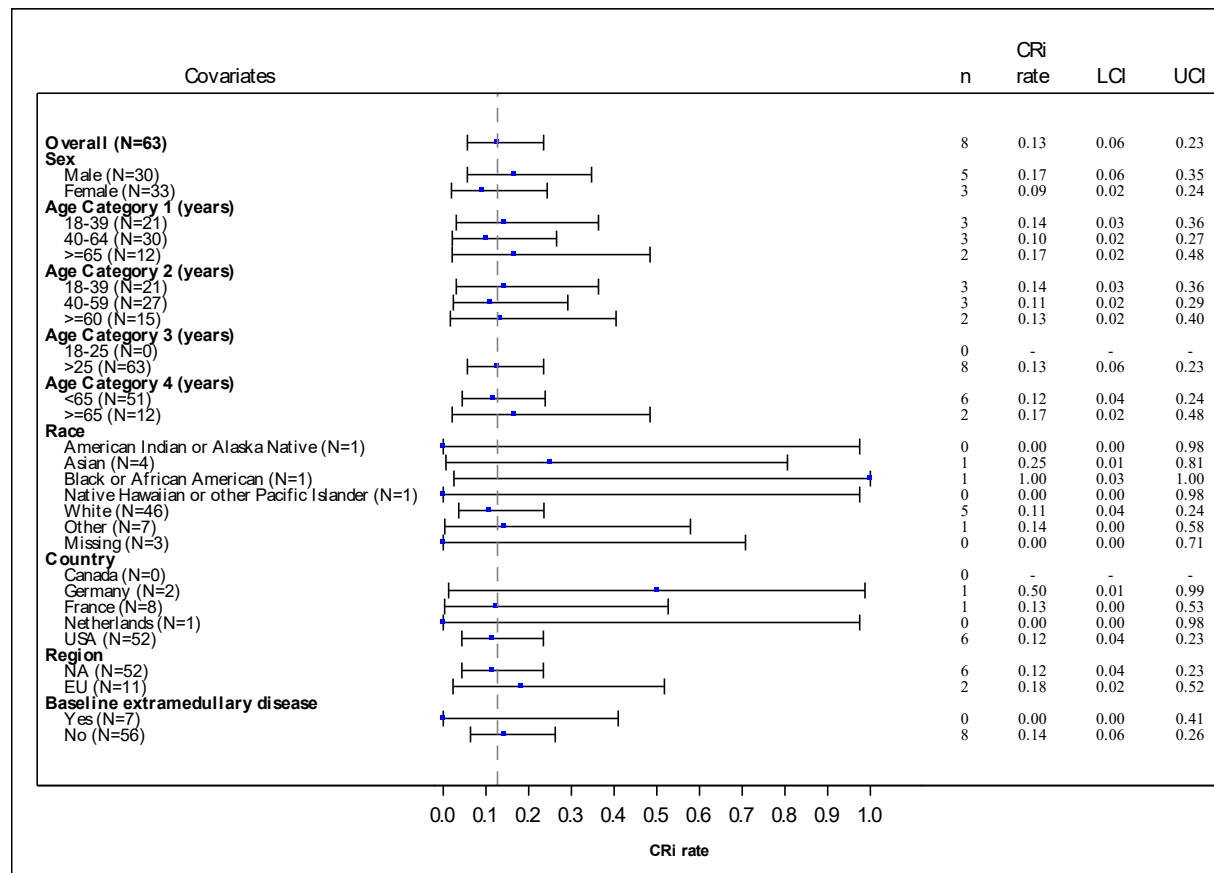
Page 3 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.13c. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

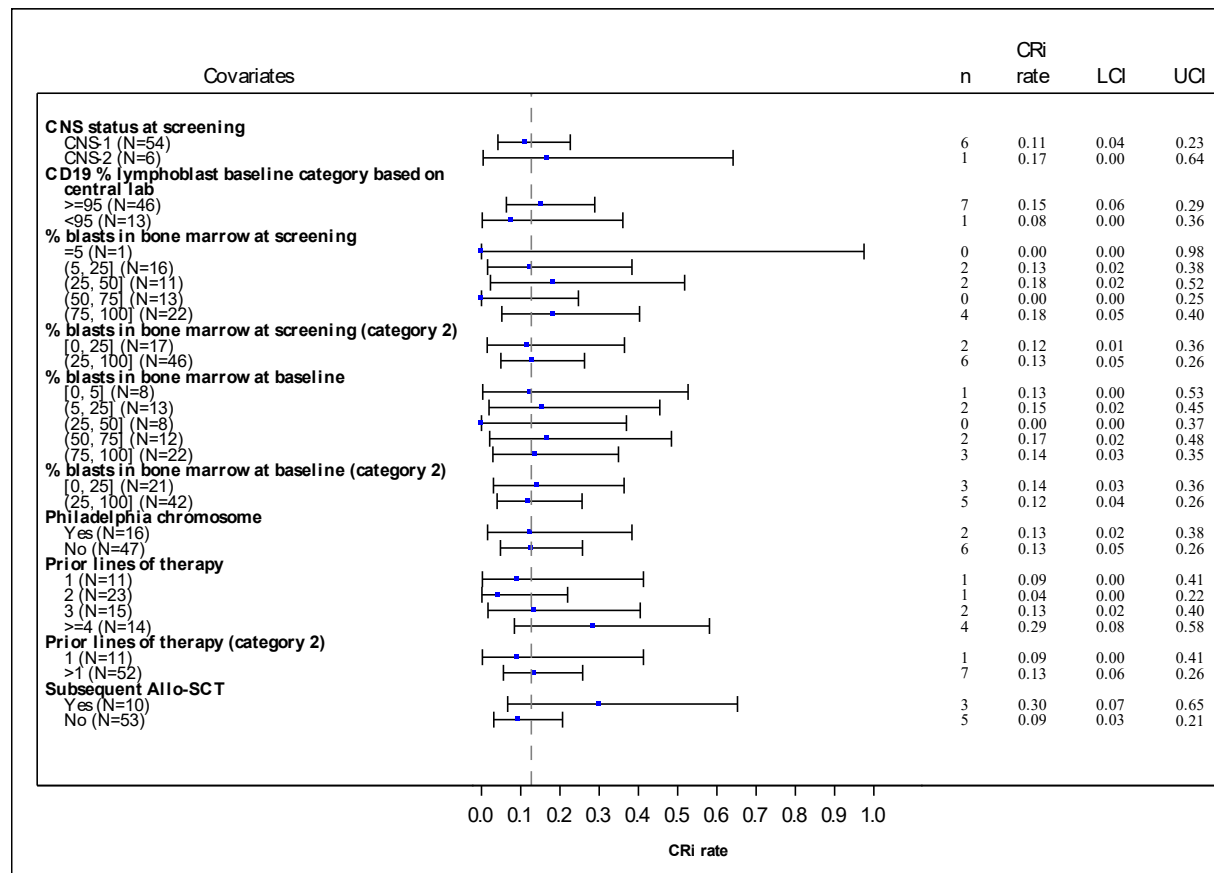
Page 1 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.13c. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 2 of 3

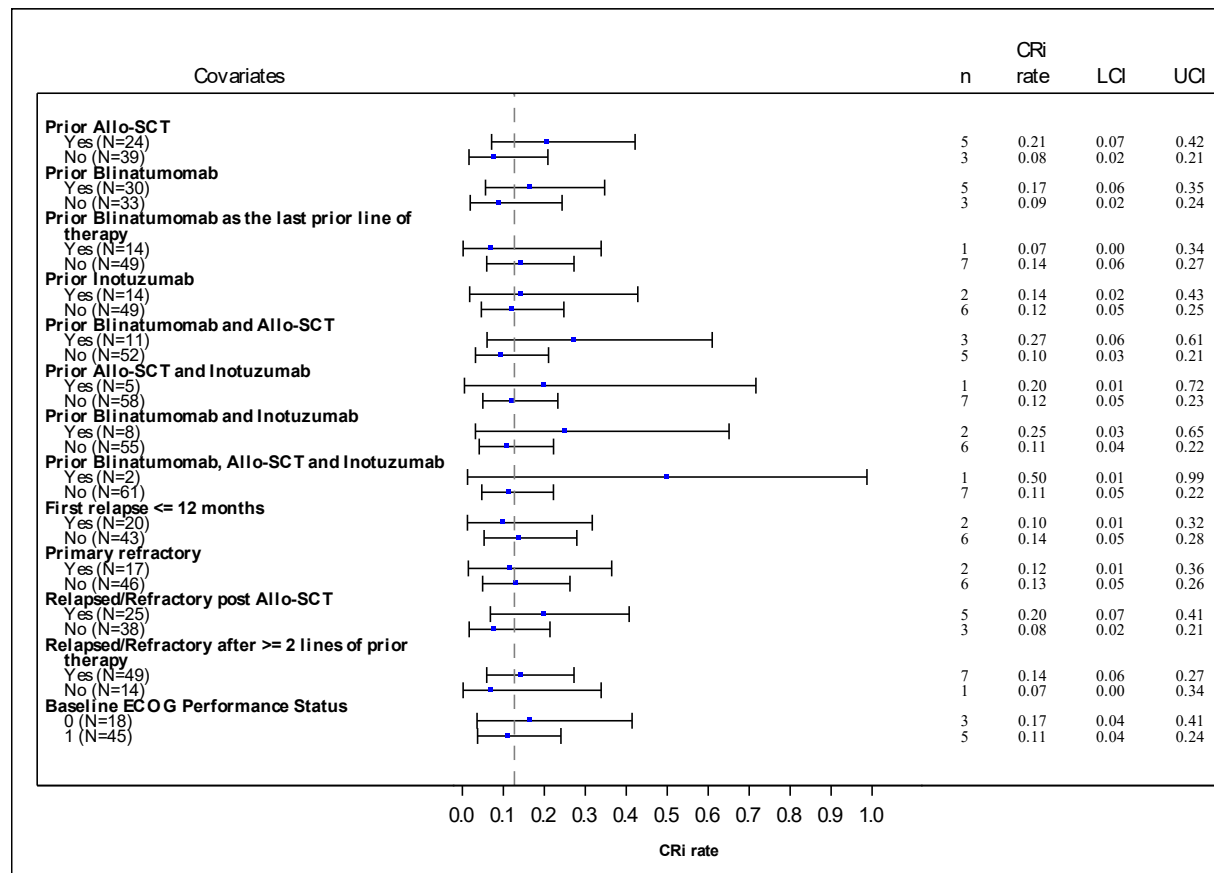


Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.13c. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 3 of 3

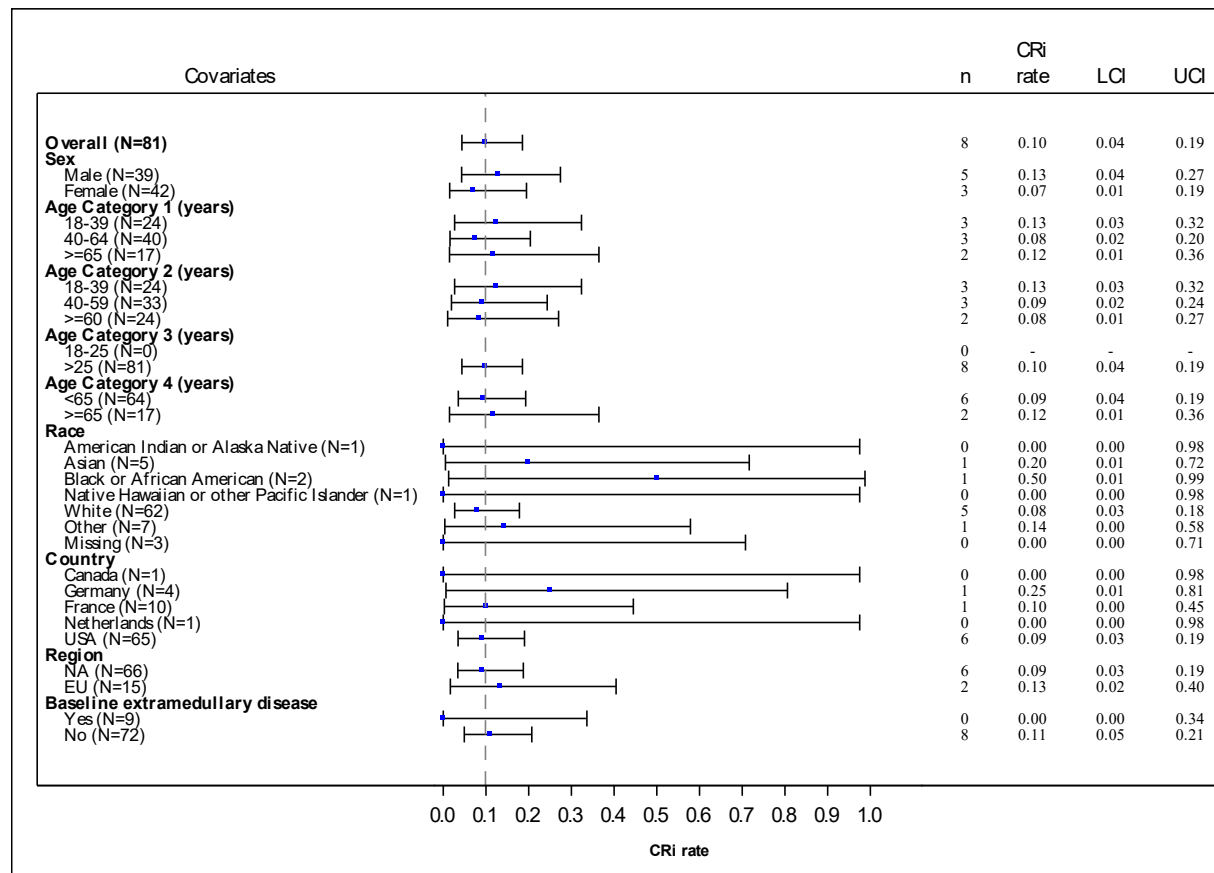
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.14c. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 1 of 3

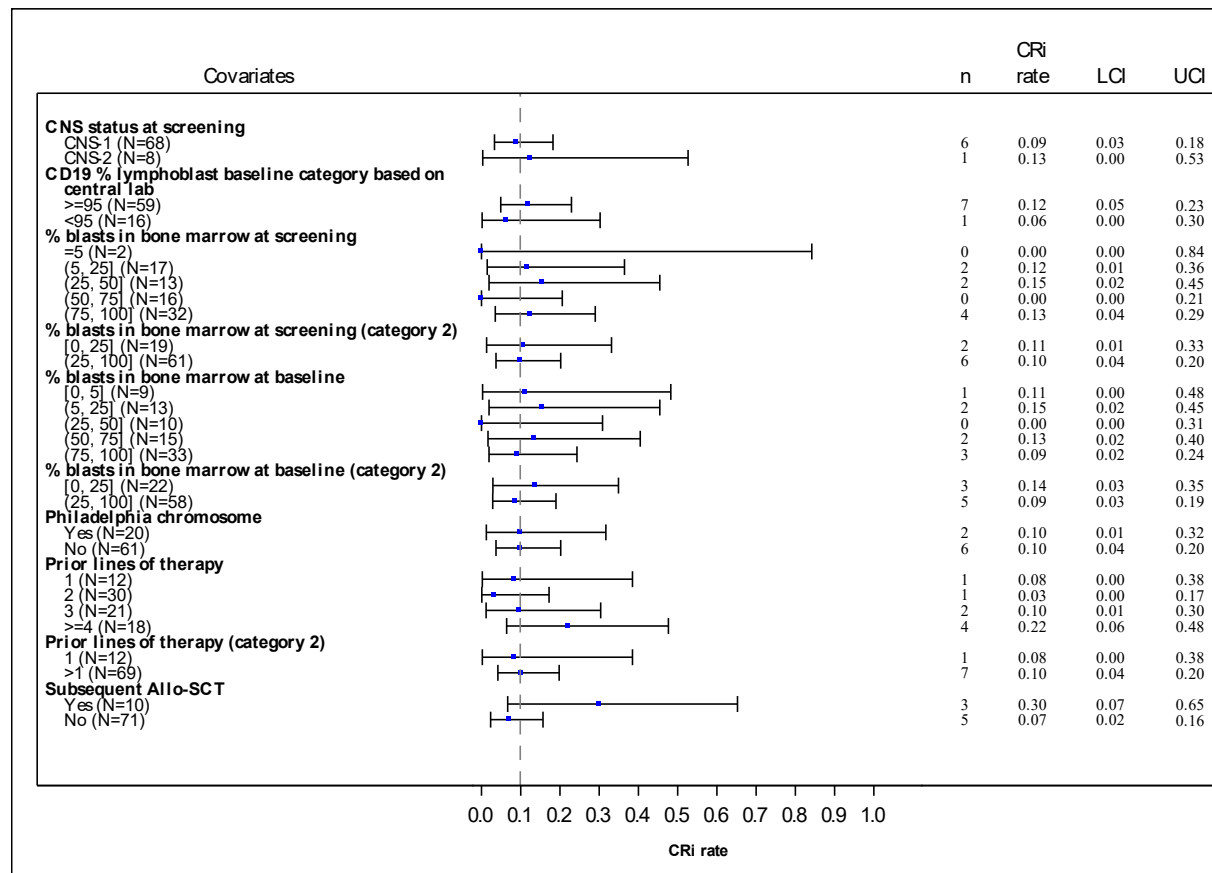
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.14c. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 2 of 3

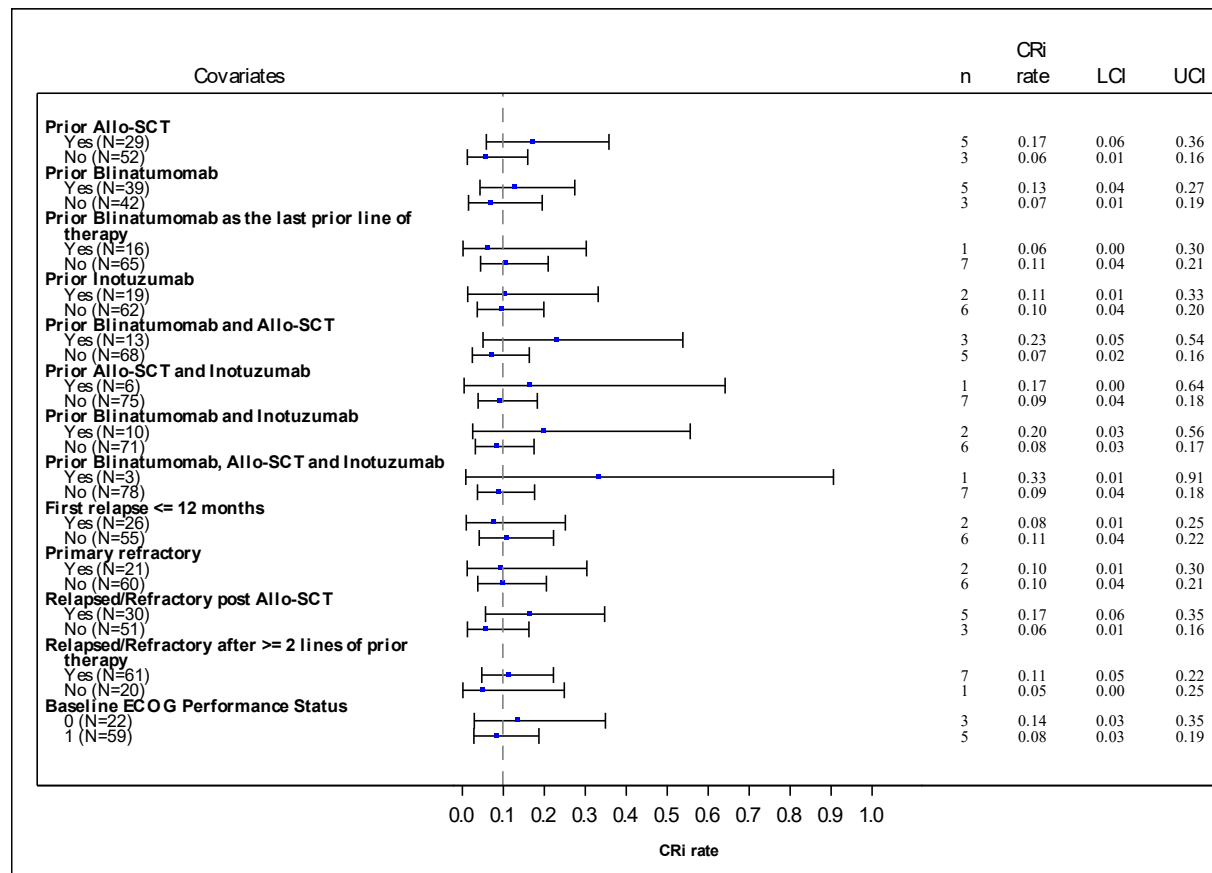
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.14c. Forest Plot for Subgroup Analysis of CRi Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of CRi using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 3 of 3

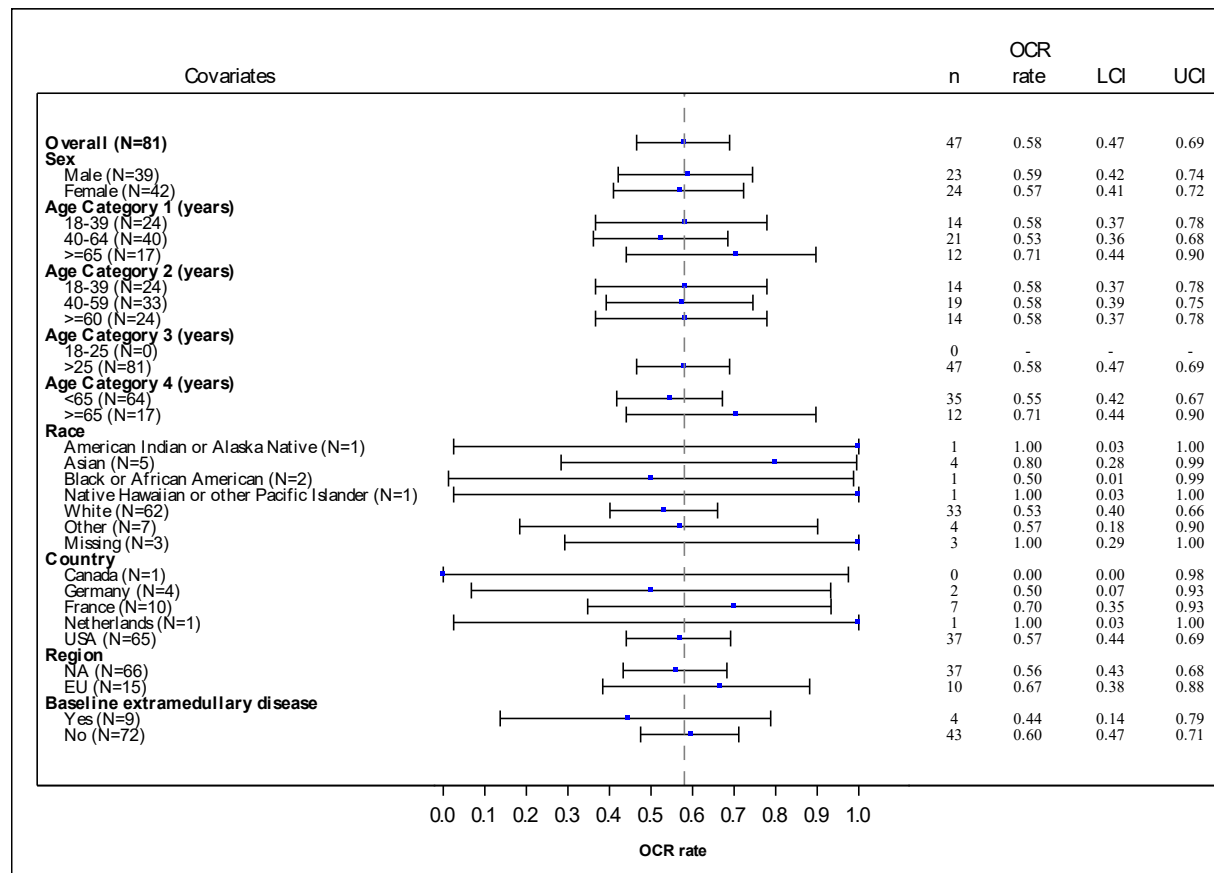
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.6c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OCR, overall complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of overall complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

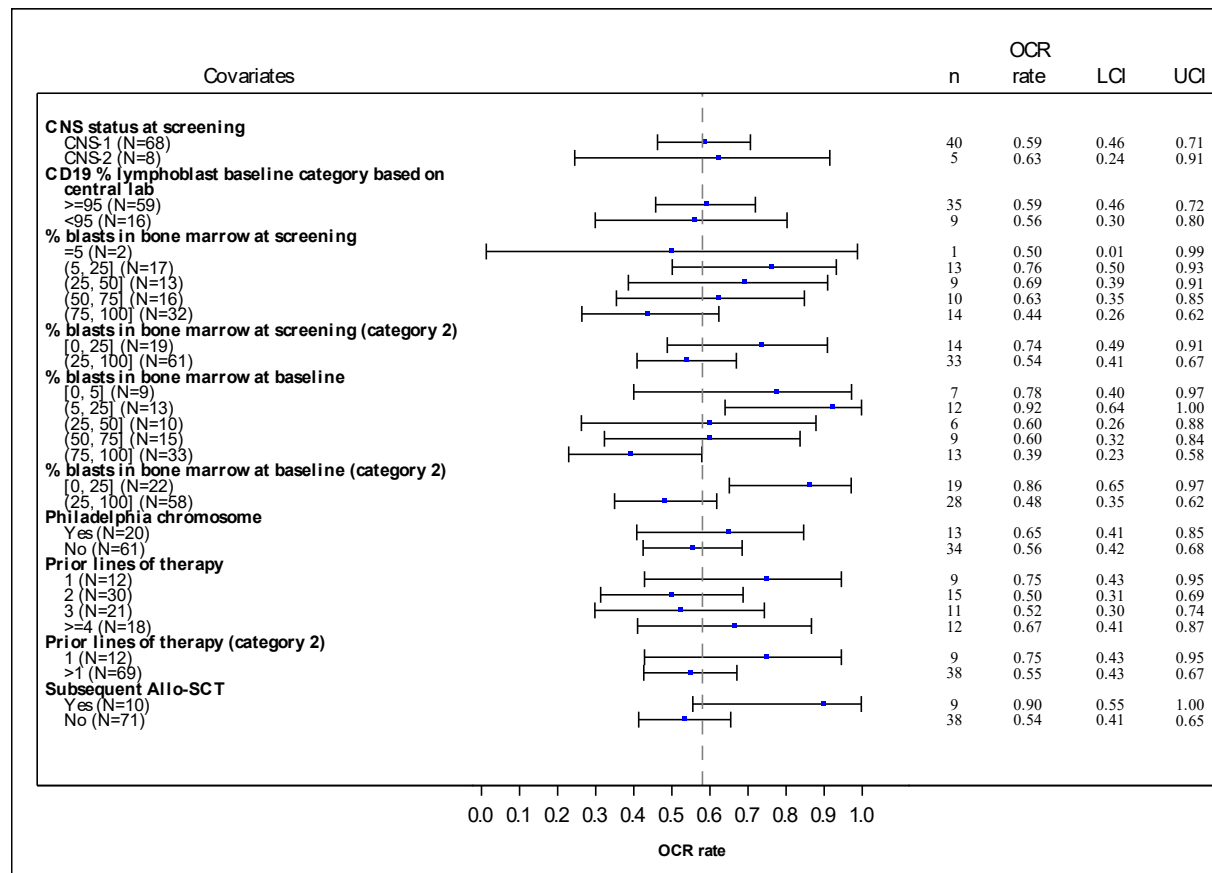
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.6c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OCR, overall complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of overall complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

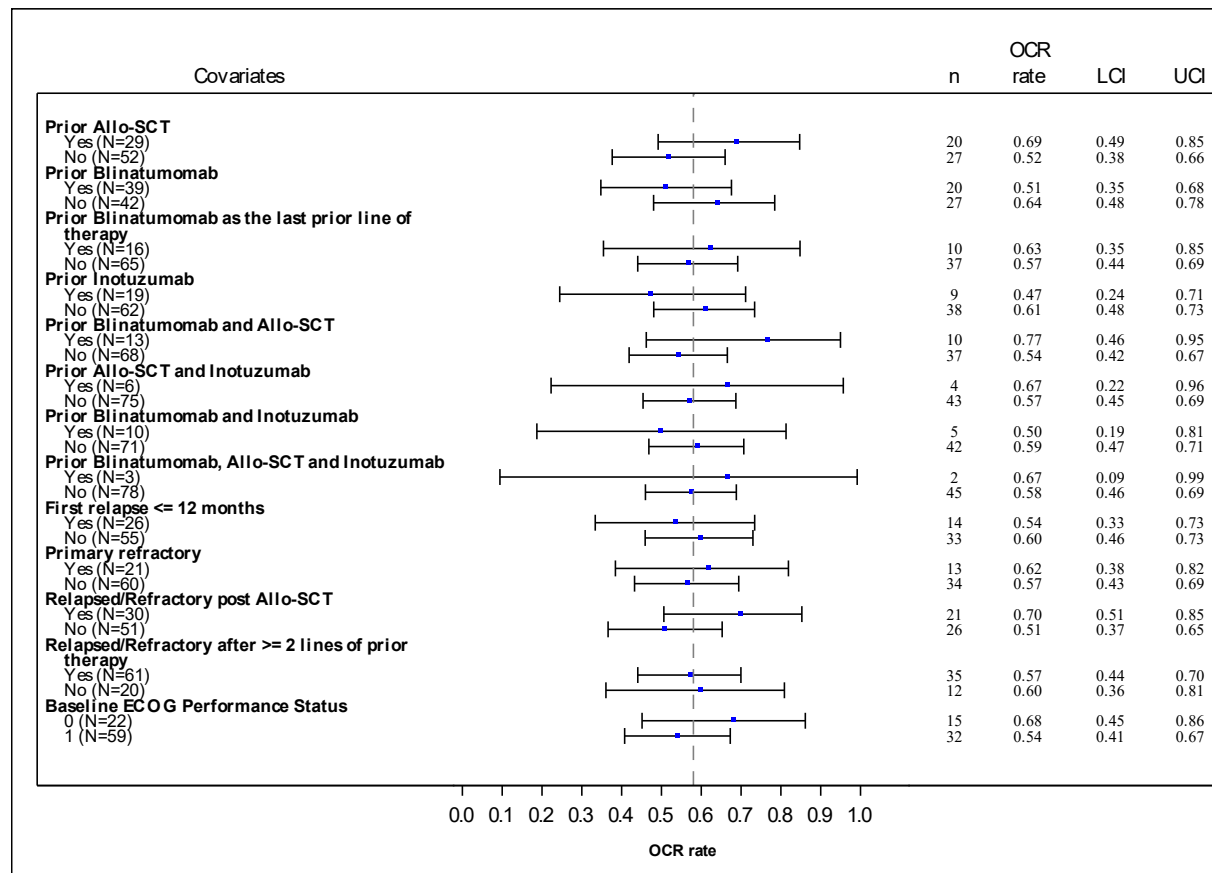
Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.3.6.6c. Forest Plot for Subgroup Analysis of Overall Complete Remission Rate using Investigator Assessment (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; OCR, overall complete remission; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of overall complete remission using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 3 of 3

**Anhang 4-G2.5: RFS; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3)**



Tabelle 4-130 (Anhang): Ergebnisse zu RFS in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.10c. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 14)	Phase 2 (N = 25)	Combined (N = 39)
Number of subjects, n	14	25	39
Events, n (%)	5 (35.7)	10 (40.0)	15 (38.5)
Censored, n (%)	9 (64.3)	15 (60.0)	24 (61.5)
KM median (95% CI) RFS (months)	19.3 (7.4, NE)	13.2 (6.9, NE)	19.3 (9.1, NE)
Min, Max RFS (months)	(3.06+, 25.33+)	(2.30+, 19.02+)	(2.30+, 25.33+)
<b>Events</b>			
Relapse, n (%)	5 (35.7)	10 (40.0)	15 (38.5)
Death, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Censoring reason</b>			
Ongoing remission, n (%)	6 (42.9)	10 (40.0)	16 (41.0)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (14.3)	4 (16.0)	6 (15.4)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (4.0)	1 (2.6)
Lost to follow-up, n (%)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.6)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at</b>			
3 months	100 (100, 100)	95.5 (71.9, 99.3)	97.2 (81.9, 99.6)
6 months	91.7 (53.9, 98.8)	77.0 (53.2, 89.7)	82.5 (65.0, 91.7)
9 months	82.5 (46.1, 95.3)	66.0 (41.3, 82.3)	72.2 (53.1, 84.5)
12 months	73.3 (37.9, 90.6)	60.5 (35.9, 78.1)	65.3 (45.9, 79.2)
15 months	73.3 (37.9, 90.6)	47.1 (23.0, 68.1)	57.7 (38.1, 73.1)
18 months	61.1 (25.5, 83.8)	47.1 (23.0, 68.1)	52.5 (32.3, 69.2)
24 months	45.8 (12.8, 74.4)	NE (NE, NE)	39.4 (14.7, 63.5)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	16.0 (3.9, 24.9)	13.2 (6.8, 18.6)	14.5 (12.6, 18.6)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with CR.			
Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.11c. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 0)	Phase 2 (N = 24)	Combined* (N = 24)
Number of subjects, n		24	
Events, n (%)		8 (33.3)	
Censored, n (%)		16 (66.7)	
KM median (95% CI) RFS (months)		NE (5.6, NE)	
Min, Max RFS (months)		(1.18+, 17.87+)	
Events			
Relapse, n (%)		8 (33.3)	
Death, n (%)		0 (0)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		10 (41.7)	
Allogeneic SCT, n (%)		4 (16.7)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (8.3)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		79.7 (54.5, 91.9)	
6 months		74.4 (48.9, 88.5)	
9 months		74.4 (48.9, 88.5)	
12 months		61.4 (35.0, 79.7)	
15 months		51.1 (23.4, 73.3)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		11.9 (5.8, 15.3)	
Data cutoff date = 09Sep2020. Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant. Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with CR. Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring. * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects. All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_rfs_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.12c. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 0)	Phase 2 (N = 24)	Combined* (N = 24)
Number of subjects, n		24	
Events, n (%)		8 (33.3)	
Censored, n (%)		16 (66.7)	
KM median (95% CI) RFS (months)		NE (7.0, NE)	
Min, Max RFS (months)		(2.30+, 19.02+)	
Events			
Relapse, n (%)		8 (33.3)	
Death, n (%)		0 (0)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		10 (41.7)	
Allogeneic SCT, n (%)		4 (16.7)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (8.3)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		95.2 (70.7, 99.3)	
6 months		80.7 (56.3, 92.3)	
9 months		74.5 (48.7, 88.6)	
12 months		68.3 (42.0, 84.5)	
15 months		53.2 (26.2, 74.2)	
18 months		53.2 (26.2, 74.2)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		12.9 (6.8, 16.3)	
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with CR.			
Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
* Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.1c. Relapse-free Survival using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Number of subjects, n	20	43	63
Events, n (%)	11 (55.0)	24 (55.8)	35 (55.6)
Censored, n (%)	9 (45.0)	19 (44.2)	28 (44.4)
KM median (95% CI) RFS (months)	11.0 (0.0, NE)	10.3 (2.2, 14.2)	10.3 (3.2, 14.4)
Min, Max RFS (months)	(0.03, 24.67+)	(0.03, 17.87+)	(0.03, 24.67+)
Events			
Relapse, n (%)	6 (30.0)	12 (27.9)	18 (28.6)
Death, n (%)	0 (0)	1 (2.3)	1 (1.6)
Subject's best overall response not CR or CRi, n (%)	5 (25.0)	11 (25.6)	16 (25.4)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (30.0)	11 (25.6)	17 (27.0)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (10.0)	7 (16.3)	9 (14.3)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (2.3)	1 (1.6)
Lost to follow-up, n (%)	1 (5.0)	0 (0)	1 (1.6)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	75.0 (50.0, 88.7)	58.0 (41.1, 71.6)	63.8 (50.3, 74.6)
6 months	68.8 (42.9, 84.7)	54.8 (37.8, 68.9)	59.6 (45.7, 71.0)
9 months	50.0 (25.4, 70.5)	51.3 (34.3, 66.0)	50.7 (36.7, 63.2)
12 months	50.0 (25.4, 70.5)	40.5 (24.0, 56.5)	43.9 (30.1, 56.9)
15 months	41.7 (17.8, 64.1)	29.0 (12.8, 47.3)	33.8 (19.9, 48.2)
18 months	41.7 (17.8, 64.1)	NE (NE, NE)	33.8 (19.9, 48.2)
24 months	31.3 (9.5, 56.3)	NE (NE, NE)	25.3 (10.0, 44.1)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.1 (3.1, 24.0)	12.1 (5.9, 15.3)	12.2 (11.7, 17.6)
Data cutoff date = 09Sep2020. Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant. Note: Percentages are based on the number of dosed subjects. Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. Subjects who received KTE-X19 but did not achieve CR or CRi as the best overall response are counted as events on KTE-X19 infusion date. '+' indicates censoring. All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older. Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_rfs_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.2c. Relapse-free Survival using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Number of subjects, n	23	58	81
Events, n (%)	13 (56.5)	34 (58.6)	47 (58.0)
Censored, n (%)	10 (43.5)	24 (41.4)	34 (42.0)
KM median (95% CI) RFS (months)	9.1 (0.0, NE)	6.9 (2.8, 12.9)	7.4 (3.0, 13.2)
Min, Max RFS (months)	(0.03, 25.33+)	(0.03, 19.02+)	(0.03, 25.33+)
Events			
Relapse, n (%)	6 (26.1)	12 (20.7)	18 (22.2)
Death, n (%)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.2)
Subject's best overall response not CR or CRi, n (%)	7 (30.4)	21 (36.2)	28 (34.6)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (26.1)	11 (19.0)	17 (21.0)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (8.7)	7 (12.1)	9 (11.1)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (1.7)	1 (1.2)
Lost to follow-up, n (%)	1 (4.3)	0 (0)	1 (1.2)
Response not yet assessed, n (%)	1 (4.3)	5 (8.6)	6 (7.4)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	69.6 (46.6, 84.2)	59.4 (45.3, 71.0)	62.5 (50.8, 72.1)
6 months	64.2 (40.8, 80.4)	50.1 (35.8, 62.9)	54.5 (42.4, 65.0)
9 months	52.5 (29.1, 71.5)	44.2 (29.7, 57.8)	46.7 (34.3, 58.1)
12 months	46.7 (24.0, 66.6)	41.3 (26.8, 55.2)	42.8 (30.5, 54.5)
15 months	46.7 (24.0, 66.6)	29.8 (15.7, 45.4)	36.0 (23.9, 48.3)
18 months	38.9 (16.9, 60.6)	24.9 (11.2, 41.2)	30.0 (17.9, 43.1)
24 months	29.2 (9.1, 53.2)	NE (NE, NE)	22.5 (9.1, 39.6)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	16.0 (3.9, 24.9)	12.8 (4.1, 16.3)	13.4 (12.6, 16.3)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set.			
Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. Subjects who received KTE-X19 but did not achieve CR or CRi as the best overall response, and subjects who are enrolled but not dosed are counted as events on enrollment date. '+' indicates censoring.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.3c. Relapse-free Survival using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined* (N = 63)
Number of subjects, n		43	
Events, n (%)		24 (55.8)	
Censored, n (%)		19 (44.2)	
KM median (95% CI) RFS (months)		10.3 (2.3, 14.2)	
Min, Max RFS (months)		(0.03, 17.87+)	
Events			
Relapse, n (%)		11 (25.6)	
Death, n (%)		1 (2.3)	
Subject's best overall response not CR or CRi, n (%)		12 (27.9)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		11 (25.6)	
Allogeneic SCT, n (%)		6 (14.0)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (4.7)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		58.3 (41.5, 71.9)	
6 months		55.3 (38.4, 69.3)	
9 months		51.8 (34.8, 66.4)	
12 months		40.9 (24.3, 56.9)	
15 months		29.2 (13.0, 47.7)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		12.1 (5.9, 15.3)	
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.  Note: Percentages are based on the number of dosed subjects.  Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. Subjects who received KTE-X19 but did not achieve CR or CRi as the best overall response are counted as events on KTE-X19 infusion date. '+' indicates censoring.  * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_rfs_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.4c. Relapse-free Survival using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined* (N = 81)
Number of subjects, n		58	
Events, n (%)		34 (58.6)	
Censored, n (%)		24 (41.4)	
KM median (95% CI) RFS (months)		6.9 (0.0, 12.9)	
Min, Max RFS (months)		(0.03, 19.02+)	
Events			
Relapse, n (%)		11 (19.0)	
Death, n (%)		1 (1.7)	
Subject's best overall response not CR or CRi, n (%)		22 (37.9)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		11 (19.0)	
Allogeneic SCT, n (%)		6 (10.3)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (3.4)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		5 (8.6)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		57.6 (43.6, 69.4)	
6 months		50.6 (36.3, 63.2)	
9 months		44.8 (30.3, 58.3)	
12 months		41.8 (27.4, 55.6)	
15 months		30.2 (15.9, 45.8)	
18 months		25.2 (11.4, 41.6)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		12.8 (6.8, 15.9)	
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set.			
Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. Subjects who received KTE-X19 but did not achieve CR or CRi as the best overall response, and subjects who are enrolled but not dosed are counted as events on enrollment date. '+' indicates censoring.			
* Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.5c. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 15)	Phase 2 (N = 32)	Combined (N = 47)
Number of subjects, n	15	32	47
Events, n (%)	6 (40.0)	13 (40.6)	19 (40.4)
Censored, n (%)	9 (60.0)	19 (59.4)	28 (59.6)
KM median (95% CI) RFS (months)	18.7 (6.1, NE)	12.3 (6.1, NE)	14.2 (10.3, NE)
Min, Max RFS (months)	(2.14+, 24.67+)	(1.18+, 17.87+)	(1.18+, 24.67+)
Events			
Relapse, n (%)	6 (40.0)	12 (37.5)	18 (38.3)
Death, n (%)	0 (0)	1 (3.1)	1 (2.1)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (40.0)	11 (34.4)	17 (36.2)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (13.3)	7 (21.9)	9 (19.1)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (3.1)	1 (2.1)
Lost to follow-up, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.1)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	77.9 (57.2, 89.4)	85.5 (70.6, 93.2)
6 months	91.7 (53.9, 98.8)	73.6 (52.2, 86.5)	79.8 (63.5, 89.4)
9 months	66.7 (33.7, 86.0)	69.0 (47.1, 83.3)	68.0 (50.3, 80.5)
12 months	66.7 (33.7, 86.0)	54.5 (32.4, 72.1)	58.9 (40.9, 73.0)
15 months	55.6 (23.1, 79.0)	38.9 (16.8, 60.7)	45.3 (26.6, 62.2)
18 months	55.6 (23.1, 79.0)	NE (NE, NE)	45.3 (26.6, 62.2)
24 months	41.7 (11.8, 69.8)	NE (NE, NE)	34.0 (12.8, 56.7)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.1 (3.1, 24.0)	12.1 (5.9, 15.3)	12.2 (11.7, 17.6)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with overall complete remission (CR+CRi).			
Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220601T08:39			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.6c. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 15)	Phase 2 (N = 32)	Combined (N = 47)
Number of subjects, n	15	32	47
Events, n (%)	6 (40.0)	13 (40.6)	19 (40.4)
Censored, n (%)	9 (60.0)	19 (59.4)	28 (59.6)
KM median (95% CI) RFS (months)	19.3 (7.4, NE)	13.2 (7.0, NE)	15.4 (11.5, NE)
Min, Max RFS (months)	(3.06+, 25.33+)	(2.30+, 19.02+)	(2.30+, 25.33+)
Events			
Relapse, n (%)	6 (40.0)	12 (37.5)	18 (38.3)
Death, n (%)	0 (0)	1 (3.1)	1 (2.1)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (40.0)	11 (34.4)	17 (36.2)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (13.3)	7 (21.9)	9 (19.1)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (3.1)	1 (2.1)
Lost to follow-up, n (%)	1 (6.7)	0 (0)	1 (2.1)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	93.1 (75.0, 98.2)	95.4 (83.0, 98.8)
6 months	92.3 (56.6, 98.9)	78.6 (58.4, 89.8)	83.2 (67.9, 91.6)
9 months	75.5 (41.6, 91.4)	69.4 (47.5, 83.5)	71.3 (53.9, 83.1)
12 months	67.1 (34.2, 86.2)	64.7 (42.6, 80.1)	65.4 (47.6, 78.4)
15 months	67.1 (34.2, 86.2)	46.8 (24.0, 66.7)	55.1 (36.8, 70.0)
18 months	55.9 (23.4, 79.3)	39.0 (16.9, 60.6)	45.9 (27.3, 62.7)
24 months	42.0 (11.9, 70.1)	NE (NE, NE)	34.4 (13.0, 57.3)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	16.0 (3.9, 24.9)	12.9 (6.8, 16.3)	14.5 (12.6, 18.6)
Data cutoff date = 09Sep2020. Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant. Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with overall complete remission (CR+CRi). Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring. The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_rfs_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.7c. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 0)	Phase 2 (N = 31)	Combined* (N = 31)
Number of subjects, n		31	
Events, n (%)		12 (38.7)	
Censored, n (%)		19 (61.3)	
KM median (95% CI) RFS (months)		12.3 (6.1, NE)	
Min, Max RFS (months)		(1.18+, 17.87+)	
Events			
Relapse, n (%)		11 (35.5)	
Death, n (%)		1 (3.2)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		11 (35.5)	
Allogeneic SCT, n (%)		6 (19.4)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (6.5)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		80.9 (60.0, 91.6)	
6 months		76.7 (55.1, 88.8)	
9 months		71.9 (49.5, 85.6)	
12 months		56.8 (33.9, 74.3)	
15 months		40.5 (17.5, 62.7)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		12.1 (5.9, 15.3)	
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.  Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with overall complete remission (CR+CRi).  Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.  * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_rfs_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.8c. Relapse-free Survival using Independent Review for Subjects with CR/CRi (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 0)	Phase 2 (N = 31)	Combined* (N = 31)
Number of subjects, n		31	
Events, n (%)		12 (38.7)	
Censored, n (%)		19 (61.3)	
KM median (95% CI) RFS (months)		13.2 (7.0, NE)	
Min, Max RFS (months)		(2.30+, 19.02+)	
Events			
Relapse, n (%)		11 (35.5)	
Death, n (%)		1 (3.2)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		11 (35.5)	
Allogeneic SCT, n (%)		6 (19.4)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (6.5)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Response not yet assessed, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		92.8 (74.2, 98.2)	
6 months		81.5 (61.1, 91.9)	
9 months		72.2 (49.9, 85.8)	
12 months		67.4 (44.7, 82.4)	
15 months		48.7 (25.0, 68.8)	
18 months		40.5 (17.6, 62.6)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		12.9 (6.9, 16.3)	
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of subjects in full analysis set with overall complete remission (CR+CRi).			
Relapse-free survival is defined as the time from the enrollment date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
* Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.6.10.9c. Relapse-free Survival using Investigator Review for Subjects with CR (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

RFS	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 14)	Phase 2 (N = 25)	Combined (N = 39)
Number of subjects, n	14	25	39
Events, n (%)	5 (35.7)	10 (40.0)	15 (38.5)
Censored, n (%)	9 (64.3)	15 (60.0)	24 (61.5)
KM median (95% CI) RFS (months)	18.7 (6.1, NE)	12.3 (5.6, NE)	18.7 (7.7, NE)
Min, Max RFS (months)	(2.14+, 24.67+)	(1.18+, 17.87+)	(1.18+, 24.67+)
Events			
Relapse, n (%)	5 (35.7)	10 (40.0)	15 (38.5)
Death, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (42.9)	10 (40.0)	16 (41.0)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (14.3)	4 (16.0)	6 (15.4)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (4.0)	1 (2.6)
Lost to follow-up, n (%)	1 (7.1)	0 (0)	1 (2.6)
Response not yet assessed, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	100 (100, 100)	75.9 (51.4, 89.2)	85.3 (68.1, 93.6)
6 months	90.9 (50.8, 98.7)	70.8 (46.2, 85.7)	78.7 (60.4, 89.3)
9 months	72.7 (37.1, 90.3)	65.4 (40.6, 81.8)	68.4 (49.1, 81.7)
12 months	72.7 (37.1, 90.3)	53.9 (29.7, 73.0)	61.4 (41.9, 76.1)
15 months	60.6 (25.1, 83.4)	45.0 (20.4, 66.9)	51.2 (30.7, 68.4)
18 months	60.6 (25.1, 83.4)	NE (NE, NE)	51.2 (30.7, 68.4)
24 months	45.5 (12.6, 74.1)	NE (NE, NE)	38.4 (14.2, 62.5)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	15.1 (3.1, 24.0)	12.1 (5.9, 17.6)	15.0 (11.7, 17.6)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number of dosed subjects with CR.			
Relapse-free survival for subjects who received KTE-X19 is defined as the time from the KTE-X19 infusion date to the date of relapse or death from any cause. '+' indicates censoring.			
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE    Program Name: t_rfs_phase2    Output Generated: 20220601T08:39			

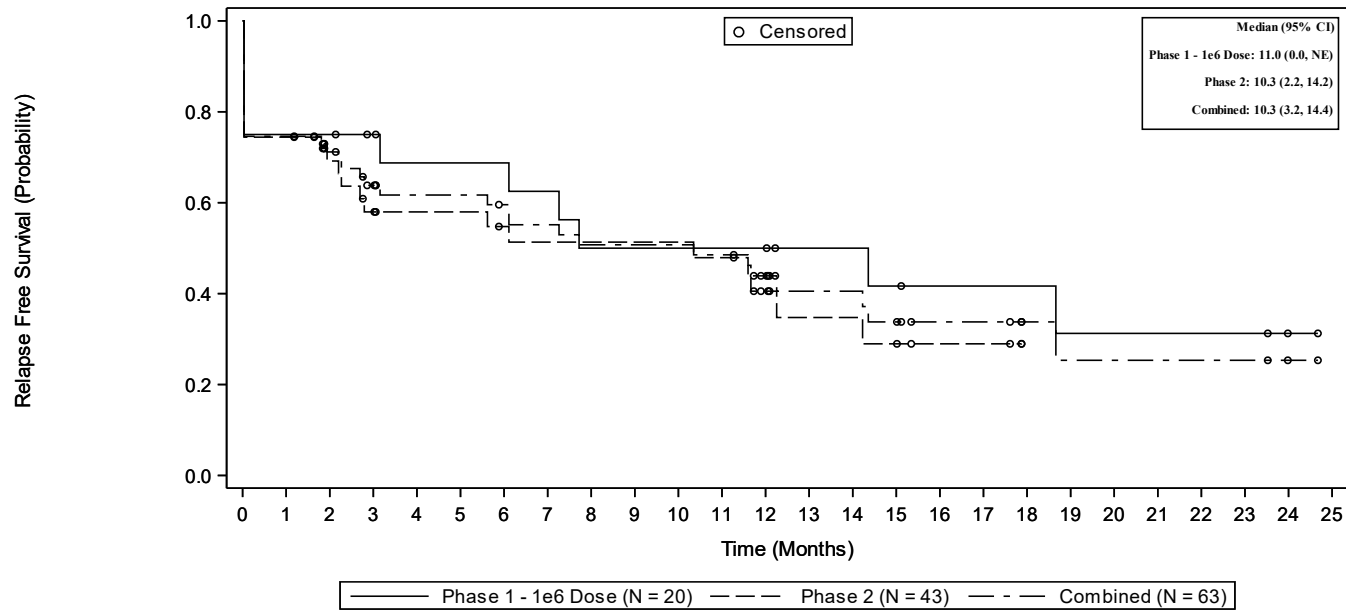
Abbildung 66 (Anhang): Kaplan Meier Plots zu RFS in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.5c. Kaplan-Meier Plot of Relapse-free Survival using Investigator Assessment (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))



Phase 1 - 1e6 Dose at risk	20	15	15	13	11	11	11	10	8	8	8	8	8	6	6	5	4	4	4	3	3	3	3	3	1	0
(Phase 1 - 1e6 Dose censored)	(0)	(0)	(0)	(2)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(5)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(8)	(9)
Phase 2 at risk	43	32	25	20	18	18	16	15	15	15	14	9	6	6	5	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
(Phase 2 censored)	(0)	(0)	(5)	(6)	(8)	(8)	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)	(12)	(14)	(14)	(14)	(16)	(16)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)
Combined at risk	63	47	40	33	29	29	27	25	23	23	23	22	17	12	12	10	7	7	4	3	3	3	3	3	1	0
(Combined censored)	(0)	(0)	(5)	(8)	(11)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(15)	(19)	(19)	(19)	(22)	(22)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(27)	(28)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable.

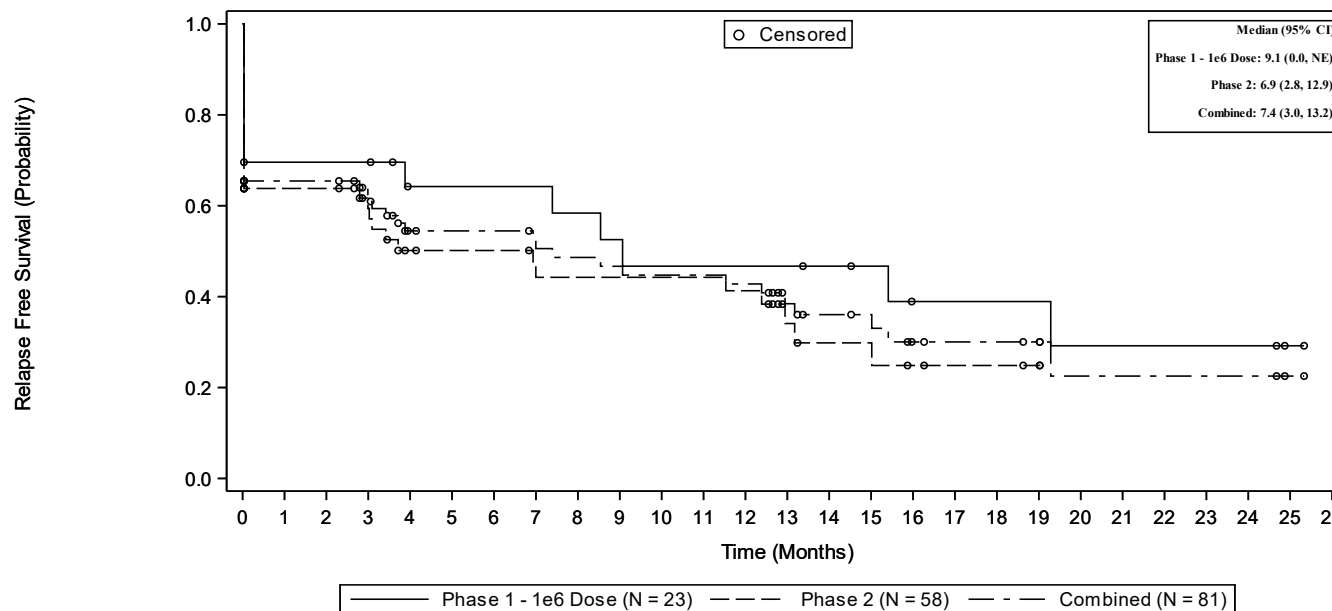
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.6c. Kaplan-Meier Plot of Relapse-free Survival using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))



<b>Phase 1 - 1e6 Dose at risk</b>	23	15	15	15	11	11	11	11	10	9	8	8	8	8	7	6	4	4	4	4	3	3	3	3	3	1	0	
<b>(Phase 1 - 1e6 Dose censored)</b>	(0)	(1)	(1)	(1)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(4)	(5)	(6)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(7)	(9)	(10)	
<b>Phase 2 at risk</b>	58	32	32	26	19	18	18	15	15	15	15	14	8	6	6	4	3	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>(Phase 2 censored)</b>	(0)	(5)	(5)	(9)	(12)	(13)	(13)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(18)	(19)	(19)	(20)	(21)	(21)	(22)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	(24)	
<b>Combined at risk</b>	81	47	47	41	30	29	29	26	25	24	23	23	22	16	13	12	8	7	7	6	3	3	3	3	3	1	0	
<b>(Combined censored)</b>	(0)	(6)	(6)	(10)	(16)	(17)	(17)	(18)	(18)	(18)	(18)	(18)	(18)	(22)	(24)	(25)	(27)	(28)	(28)	(29)	(31)	(31)	(31)	(31)	(31)	(31)	(33)	(34)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable.

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_km\_ind Output Generated: 20220601T08:38

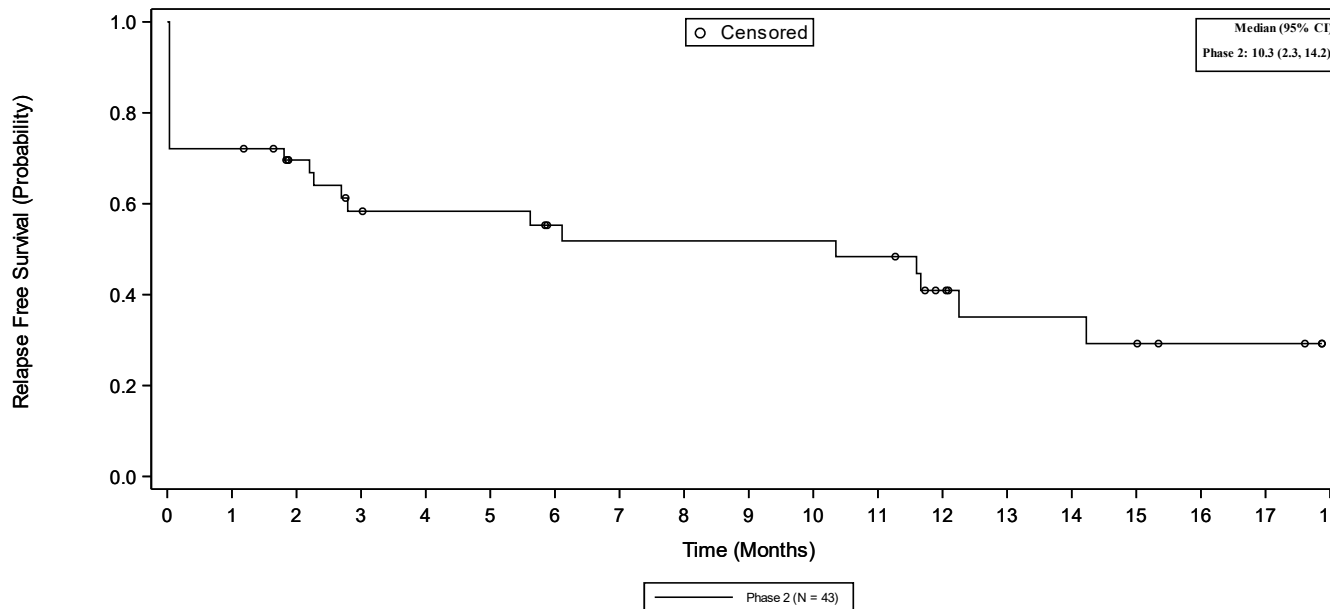
Page 1 of 1

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.7c. Kaplan-Meier Plot of Relapse-free Survival using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))



Phase 2 at risk	43	31	25	20	19	19	16	15	15	15	15	14	9	6	6	5	3	3	0
(Phase 2 censored)	(0)	(0)	(5)	(6)	(7)	(7)	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)	(12)	(14)	(14)	(14)	(16)	(16)	(19)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable.

Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_km\_ind Output Generated: 20220601T08:39

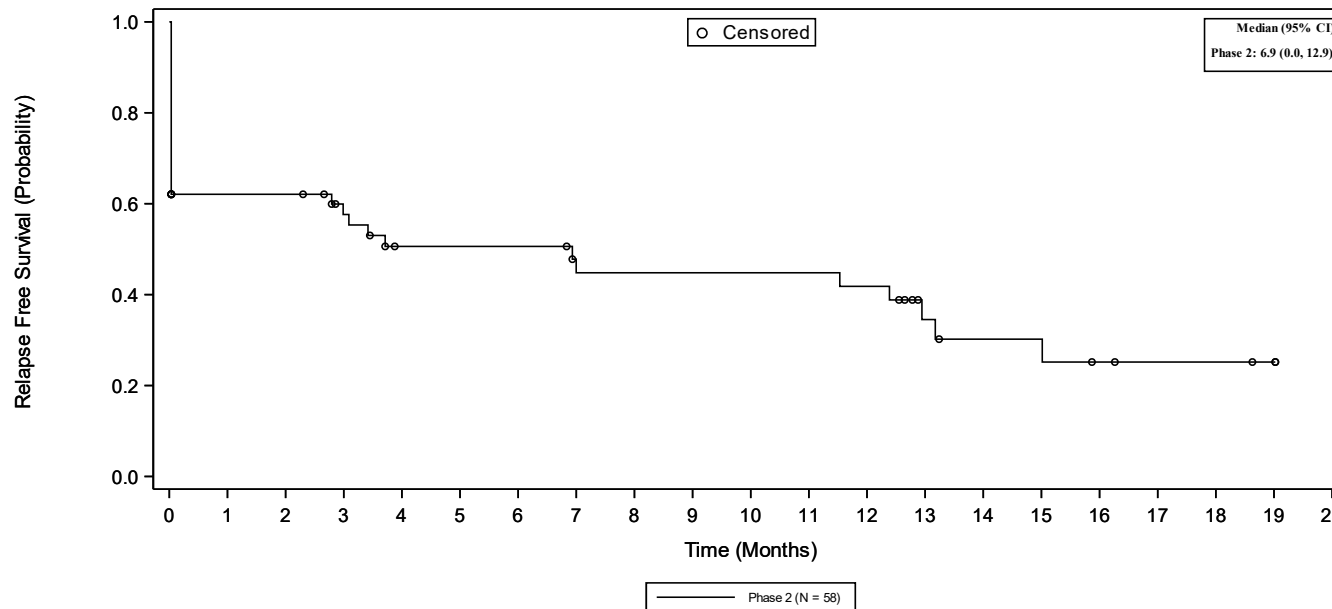
Page 1 of 1

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.8c. Kaplan-Meier Plot of Relapse-free Survival using Independent Assessment (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))



<b>Phase 2 at risk</b>	58	31	31	25	19	19	19	15	15	15	15	15	14	8	6	6	4	3	3	2	0
<b>(Phase 2 censored)</b>	(0)	(5)	(5)	(9)	(12)	(12)	(12)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(14)	(18)	(19)	(19)	(20)	(21)	(21)	(22)	(24)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
 Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable.  
 Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  
 The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.  
 Data Source: ADSL, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_km\_ind\_ocr Output Generated: 20220601T08:39  
 Page 1 of 1



Abbildung 67 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu RFS (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

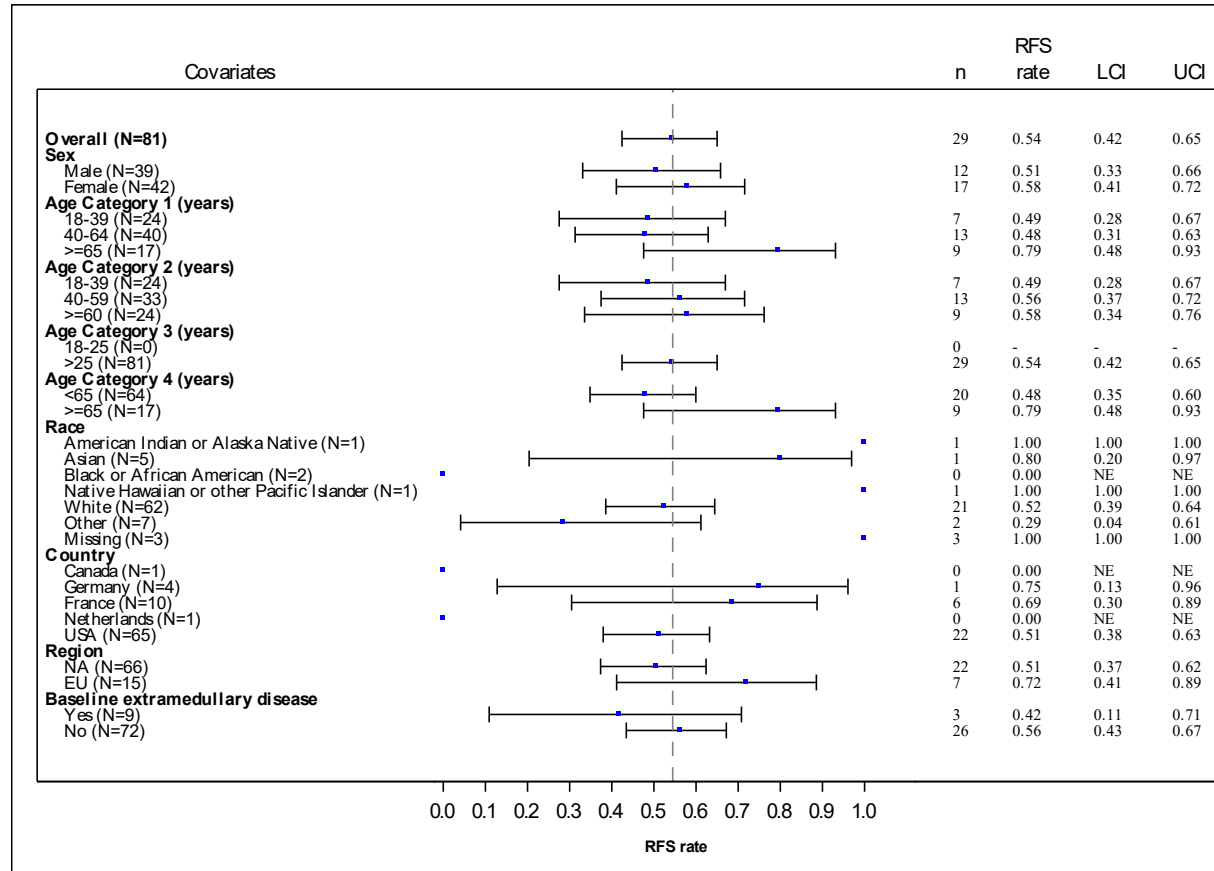
(FAS)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.11c. Forest Plot of Relapse Free Survival using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

RFS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of RFS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:38

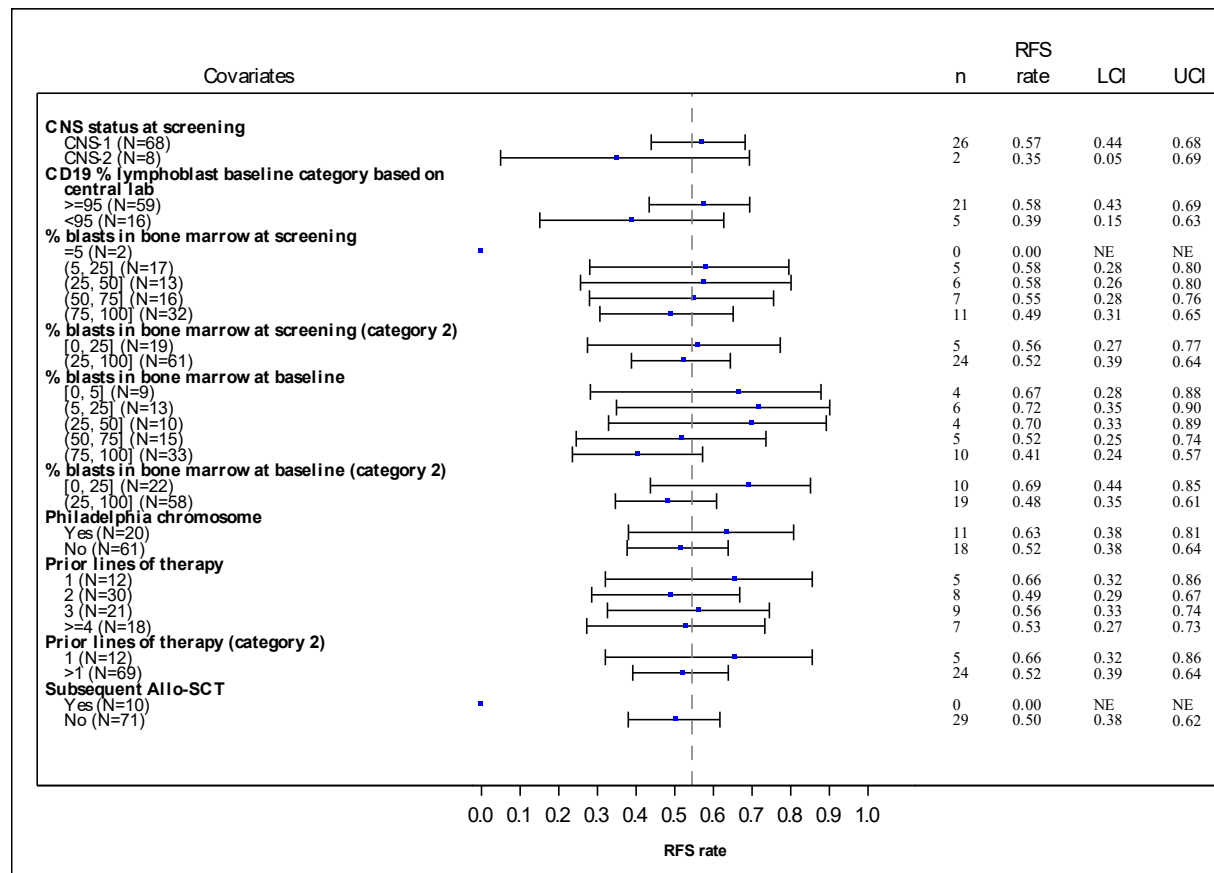
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.11c. Forest Plot of Relapse Free Survival using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

RFS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of RFS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

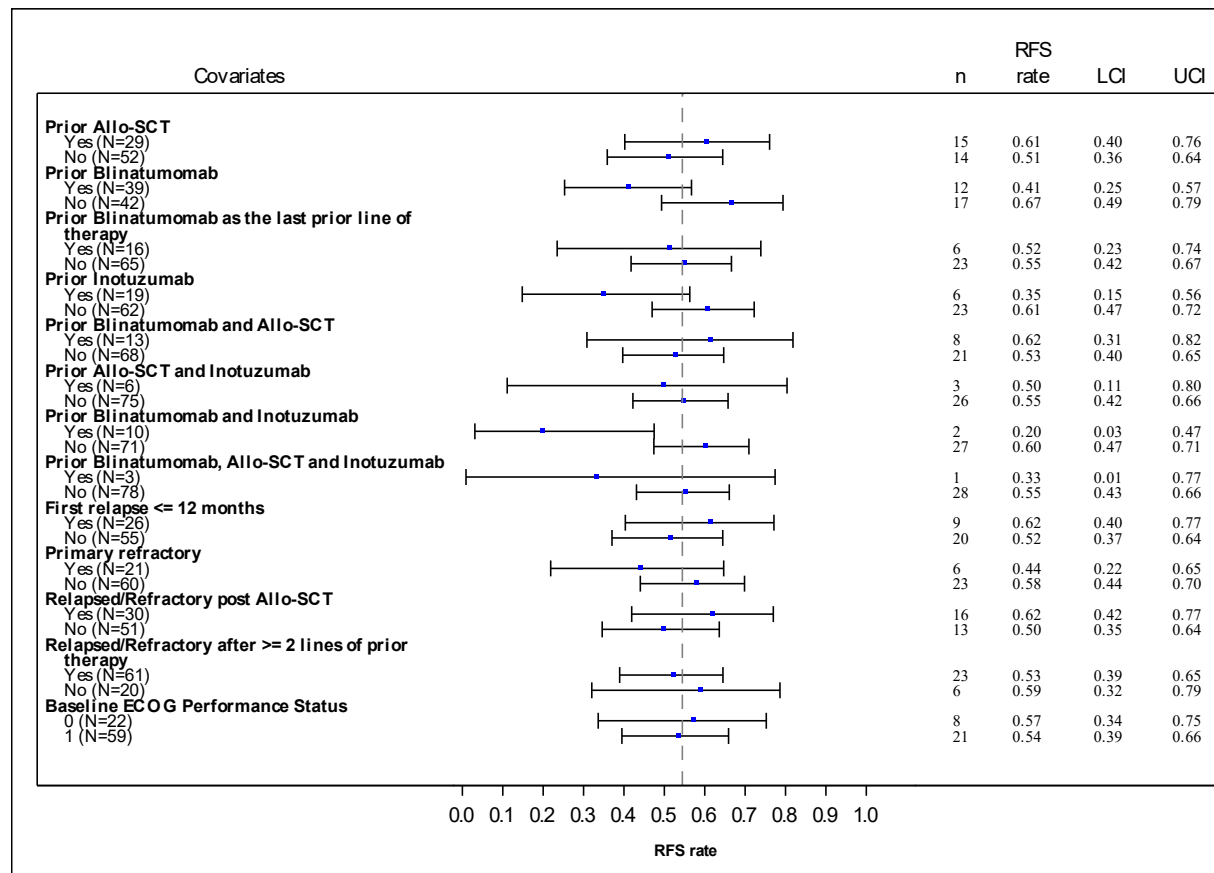
Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:38

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.11c. Forest Plot of Relapse Free Survival using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

RFS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of RFS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:38

Page 3 of 3

Abbildung 68 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu RFS (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

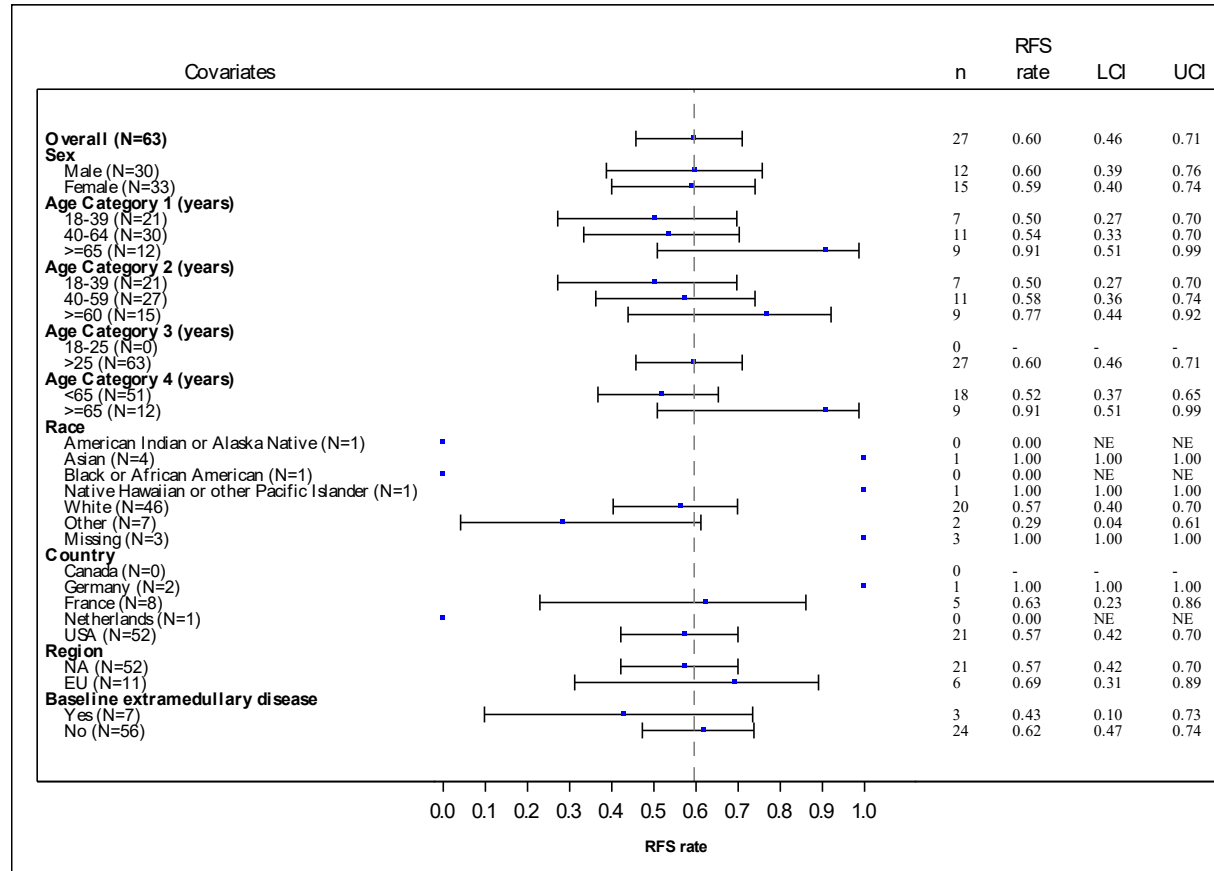
(SAS)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.9c. Forest Plot of Relapse Free Survival using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

RFS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of RFS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

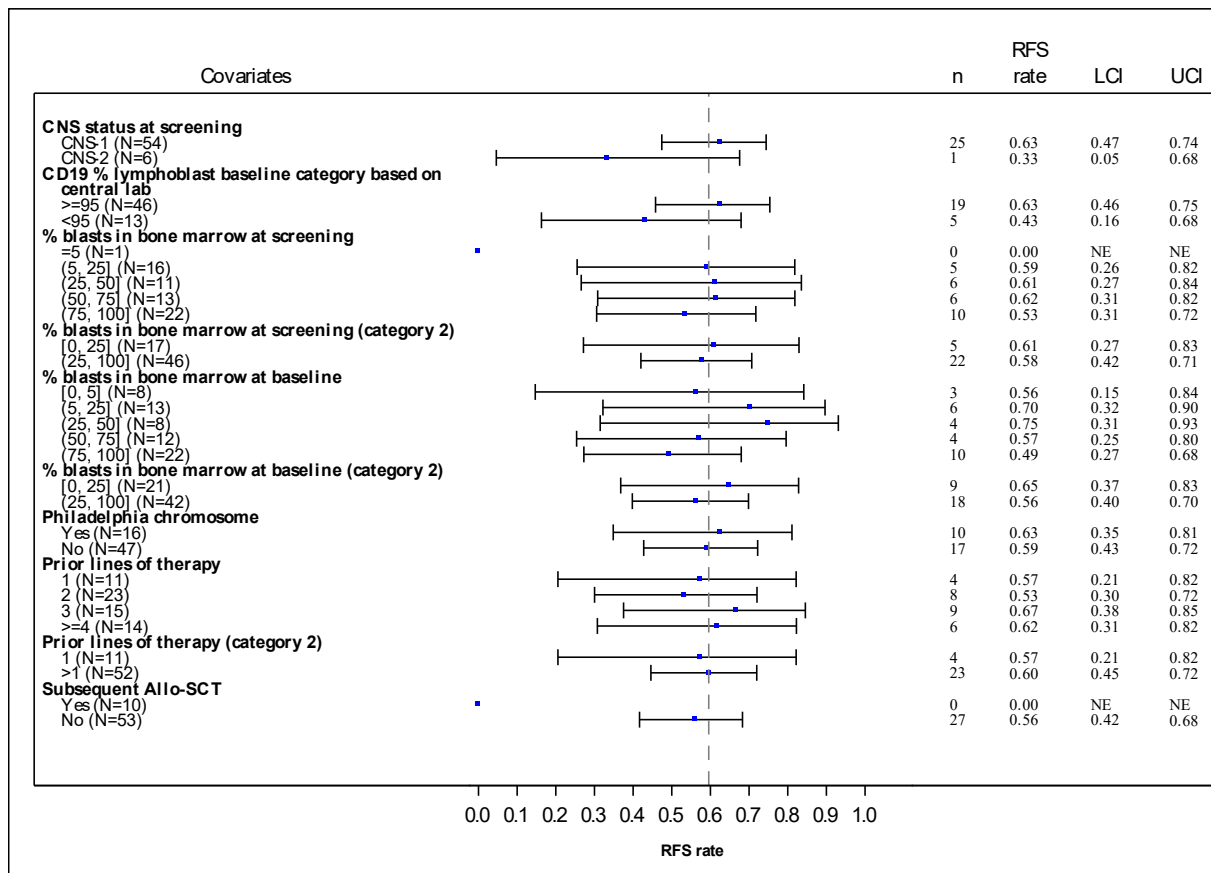
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.9c. Forest Plot of Relapse Free Survival using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

RFS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of RFS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

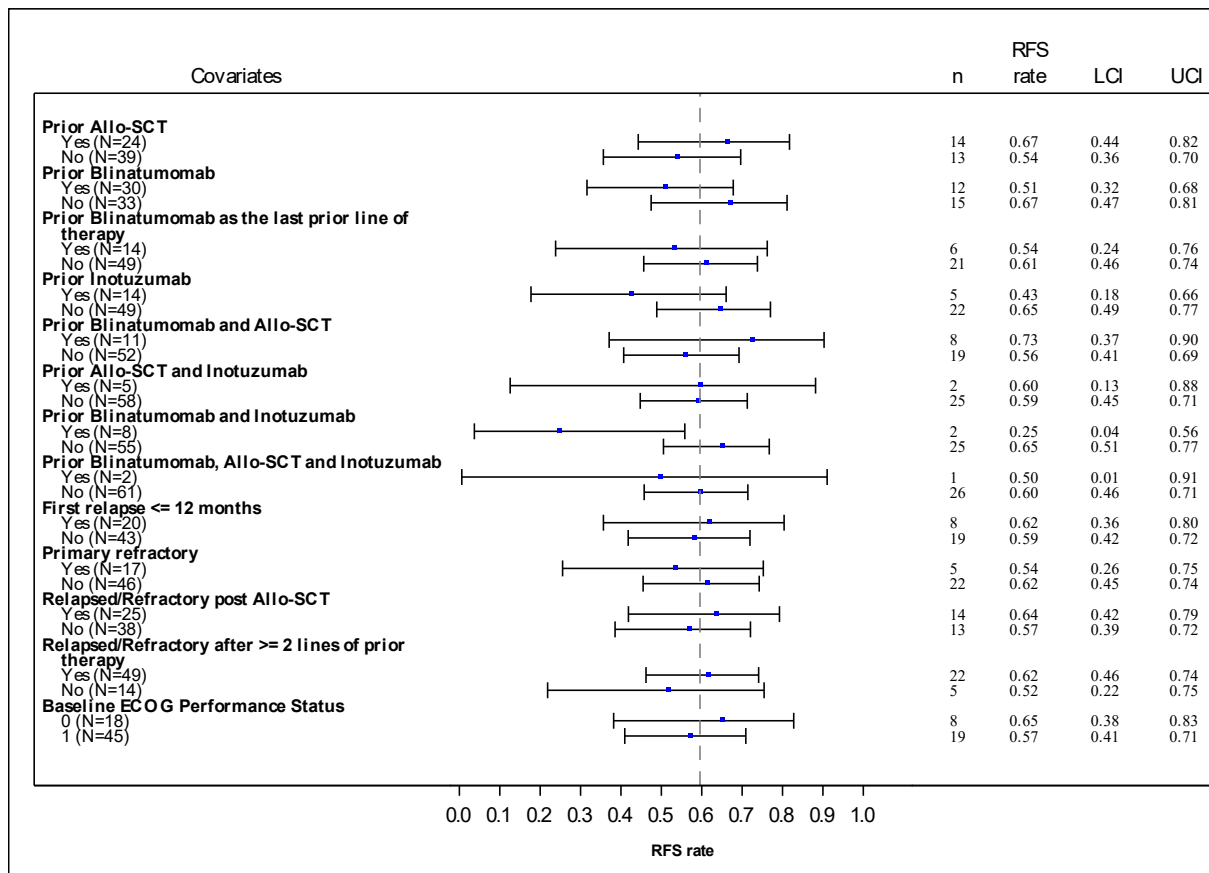
Page 2 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.6.10.9c. Forest Plot of Relapse Free Survival using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; RFS, relapse-free survival; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

RFS rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of RFS rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

Page 3 of 3

**Anhang 4-G2.6: DOR; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3)**

Tabelle 4-131 (Anhang): Ergebnisse zu DOR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.8.9.4c. Duration of Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Duration of Response (DOR)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Number of subjects with OCR, n	15	32	47
Events, n (%)	6 (40)	13 (41)	19 (40)
Censored, n (%)	9 (60)	19 (59)	28 (60)
KM median (95% CI) DOR (months)	17.6 (4.4, NE)	10.3 (4.7, NE)	13.4 (8.7, NE)
Min, Max DOR (months)	(0.95, 22.77+)	(0.03+, 16.07+)	(0.03+, 22.77+)
<b>Events</b>			
Relapse, n (%)	6 (40)	12 (38)	18 (38)
Death, n (%)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
<b>Censoring reason</b>			
Ongoing remission, n (%)	6 (40)	11 (34)	17 (36)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (13)	7 (22)	9 (19)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Lost to follow-up, n (%)	1 (7)	0 (0)	1 (2)
Withdrawal of consent, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at</b>			
3 months	86.2 (55.0, 96.4)	76.5 (55.0, 88.7)	79.9 (63.7, 89.4)
6 months	68.9 (36.3, 87.2)	67.5 (45.2, 82.3)	68.1 (50.4, 80.6)
9 months	68.9 (36.3, 87.2)	63.0 (40.7, 78.9)	65.1 (47.3, 78.2)
12 months	68.9 (36.3, 87.2)	48.6 (27.1, 67.1)	55.9 (38.1, 70.4)
15 months	57.4 (24.5, 80.4)	40.5 (18.7, 61.4)	46.6 (28.1, 63.2)
18 months	43.1 (12.3, 71.2)	NE (NE, NE)	34.9 (13.3, 57.8)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	14.2 (2.0, 21.8)	11.2 (3.8, 14.5)	11.2 (10.3, 14.5)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; DOR, duration of response; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; OCR, overall complete remission; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number dosed subjects with overall complete remission (CR+CRi).			
DOR is defined as the time from the first complete remission (CR or CRi) to relapse or death from any cause in the absence of documented relapse. '+' indicates censoring.			
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_dor_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.8.9.5c. Duration of Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Duration of Response (DOR)	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
Number of subjects with OCR, n	15	32	47
Events, n (%)	6 (40)	13 (41)	19 (40)
Censored, n (%)	9 (60)	19 (59)	28 (60)
KM median (95% CI) DOR (months)	17.6 (4.4, NE)	10.3 (4.7, NE)	13.4 (8.7, NE)
Min, Max DOR (months)	(0.95, 22.77+)	(0.03+, 16.07+)	(0.03+, 22.77+)
Events			
Relapse, n (%)	6 (40)	12 (38)	18 (38)
Death, n (%)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)	6 (40)	11 (34)	17 (36)
Allogeneic SCT, n (%)	2 (13)	7 (22)	9 (19)
Started new anti-cancer therapy, n (%)	0 (0)	1 (3)	1 (2)
Lost to follow-up, n (%)	1 (7)	0 (0)	1 (2)
Withdrawal of consent, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months	86.2 (55.0, 96.4)	76.5 (55.0, 88.7)	79.9 (63.7, 89.4)
6 months	68.9 (36.3, 87.2)	67.5 (45.2, 82.3)	68.1 (50.4, 80.6)
9 months	68.9 (36.3, 87.2)	63.0 (40.7, 78.9)	65.1 (47.3, 78.2)
12 months	68.9 (36.3, 87.2)	48.6 (27.1, 67.1)	55.9 (38.1, 70.4)
15 months	57.4 (24.5, 80.4)	40.5 (18.7, 61.4)	46.6 (28.1, 63.2)
18 months	43.1 (12.3, 71.2)	NE (NE, NE)	34.9 (13.3, 57.8)
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)	14.2 (2.0, 21.8)	11.2 (3.8, 14.5)	11.2 (10.3, 14.5)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; DOR, duration of response; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; OCR, overall complete remission; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number subjects in full analysis set with overall complete remission (CR+CRi).			
DOR is defined as the time from the first complete remission (CR or CRi) to relapse or death from any cause in the absence of documented relapse. '+' indicates censoring.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_dor_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.8.9.6c. Duration of Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

Duration of Response (DOR)	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined* (N = 63)
Number of subjects with OCR, n		31	
Events, n (%)		12 (39)	
Censored, n (%)		19 (61)	
KM median (95% CI) DOR (months)		12.8 (5.2, NE)	
Min, Max DOR (months)		(0.03+, 16.07+)	
Events			
Relapse, n (%)		11 (35)	
Death, n (%)		1 (3)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		11 (35)	
Allogeneic SCT, n (%)		6 (19)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (6)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Withdrawal of consent, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		80.4 (59.1, 91.3)	
6 months		71.2 (48.6, 85.2)	
9 months		66.4 (43.6, 81.7)	
12 months		50.6 (27.9, 69.5)	
15 months		42.2 (19.3, 63.6)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		10.8 (5.0, 14.5)	
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; DOR, duration of response; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; OCR, overall complete remission; SCT, stem cell transplant.			
Note: Percentages are based on the number dosed subjects with overall complete remission (CR+CRi).			
DOR is defined as the time from the first complete remission (CR or CRi) to relapse or death from any cause in the absence of documented relapse. '+' indicates censoring.			
* Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.			
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_dor_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.8.9.7c. Duration of Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Duration of Response (DOR)	Phase 1, 1e6 Dose Level* (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined* (N = 81)
Number of subjects with OCR, n		31	
Events, n (%)		12 (39)	
Censored, n (%)		19 (61)	
KM median (95% CI) DOR (months)		12.8 (5.2, NE)	
Min, Max DOR (months)		(0.03+, 16.07+)	
Events			
Relapse, n (%)		11 (35)	
Death, n (%)		1 (3)	
Censoring reason			
Ongoing remission, n (%)		11 (35)	
Allogeneic SCT, n (%)		6 (19)	
Started new anti-cancer therapy, n (%)		2 (6)	
Lost to follow-up, n (%)		0 (0)	
Withdrawal of consent, n (%)		0 (0)	
Event-free rates % (95% CI) by KM estimation at			
3 months		80.4 (59.1, 91.3)	
6 months		71.2 (48.6, 85.2)	
9 months		66.4 (43.6, 81.7)	
12 months		50.6 (27.9, 69.5)	
15 months		42.2 (19.3, 63.6)	
Median (95% CI) follow-up time (months) (reverse KM approach)		10.8 (5.0, 14.5)	
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CI, confidence interval; CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; DOR, duration of response; KM, Kaplan-Meier; NE, not estimable; OCR, overall complete remission; SCT, stem cell transplant.  Note: Percentages are based on the number subjects in full analysis set with overall complete remission (CR+CRi).  DOR is defined as the time from the first complete remission (CR or CRi) to relapse or death from any cause in the absence of documented relapse. '+' indicates censoring.  * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA, ADTTE Program Name: t_dor_phase2 Output Generated: 20220601T08:39			

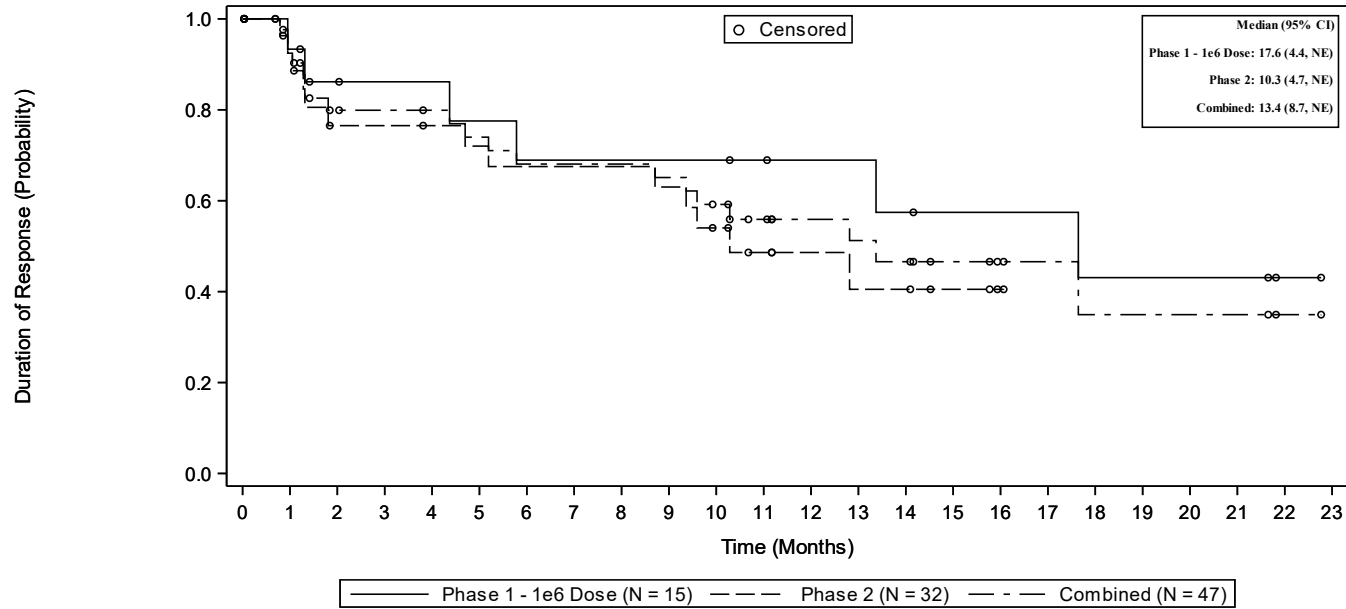
Abbildung 69 (Anhang): Kaplan Meier Plots zu DOR in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.5c. Kaplan-Meier Plot of Duration of Response using Investigator Assessment (For Subjects with OCR: Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))



<b>Phase 1 - 1e6 Dose at risk</b>	15	14	11	10	10	9	8	8	8	8	7	6	6	5	4	4	4	3	3	3	3	1	0	
<b>(Phase 1 - 1e6 Dose censored)</b>	(0)	(0)	(2)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(4)	(5)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(8)	(9)	
<b>Phase 2 at risk</b>	32	24	18	18	17	16	15	15	15	14	11	8	6	5	5	3	1	0	0	0	0	0	0	
<b>(Phase 2 censored)</b>	(0)	(6)	(8)	(8)	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)	(10)	(12)	(14)	(14)	(14)	(16)	(18)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	
<b>Combined at risk</b>	47	38	29	28	27	25	23	23	23	22	19	15	12	11	10	7	5	4	3	3	3	3	1	0
<b>(Combined censored)</b>	(0)	(6)	(10)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(13)	(16)	(19)	(19)	(19)	(22)	(24)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(27)	(28)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable; OCR, overall complete remission.

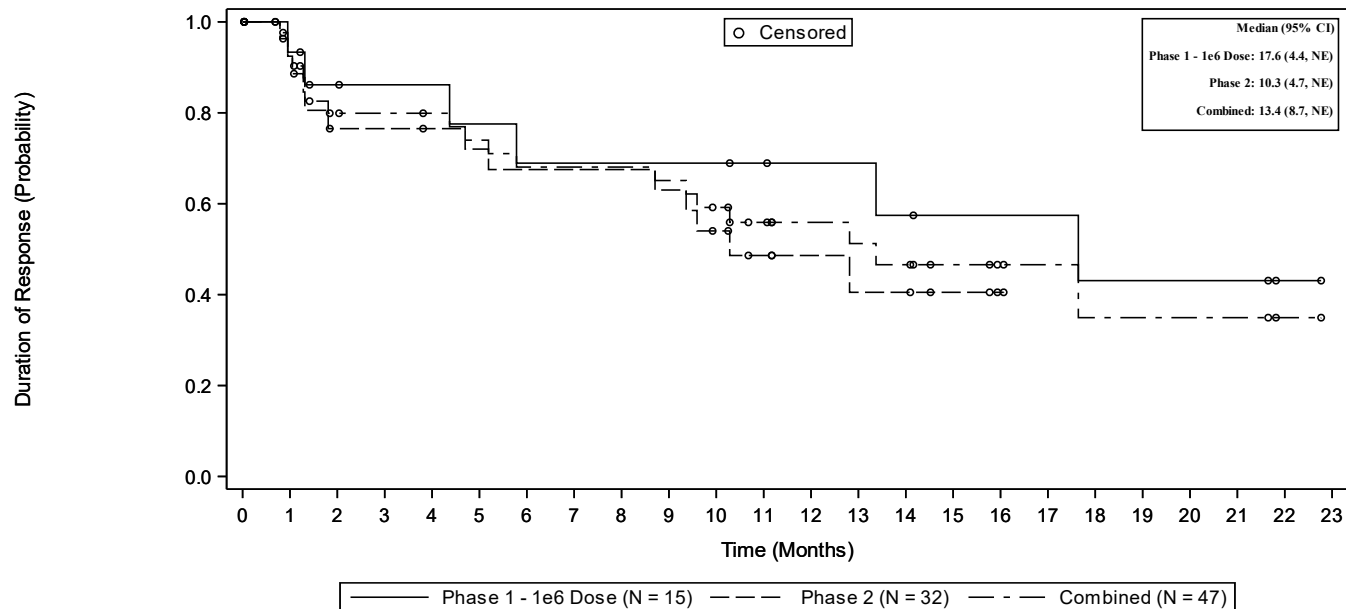
All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.6c. Kaplan-Meier Plot of Duration of Response using Investigator Assessment (For Subjects with OCR: Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))



<b>Phase 1 - 1e6 Dose at risk</b>	15	14	11	10	10	9	8	8	8	8	7	6	6	5	4	4	4	3	3	3	3	1	0	
<b>(Phase 1 - 1e6 Dose censored)</b>	(0)	(0)	(2)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(3)	(4)	(5)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(6)	(8)	(9)	
<b>Phase 2 at risk</b>	32	24	18	18	17	16	15	15	15	14	11	8	6	5	5	3	1	0	0	0	0	0	0	
<b>(Phase 2 censored)</b>	(0)	(6)	(8)	(8)	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)	(10)	(12)	(14)	(14)	(14)	(16)	(18)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	(19)	
<b>Combined at risk</b>	47	38	29	28	27	25	23	23	23	22	19	15	12	11	10	7	5	4	3	3	3	3	1	0
<b>(Combined censored)</b>	(0)	(6)	(10)	(11)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(12)	(13)	(16)	(19)	(19)	(19)	(22)	(24)	(25)	(25)	(25)	(25)	(25)	(27)	(28)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable; OCR, overall complete remission.

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_km\_ind Output Generated: 20220601T08:38

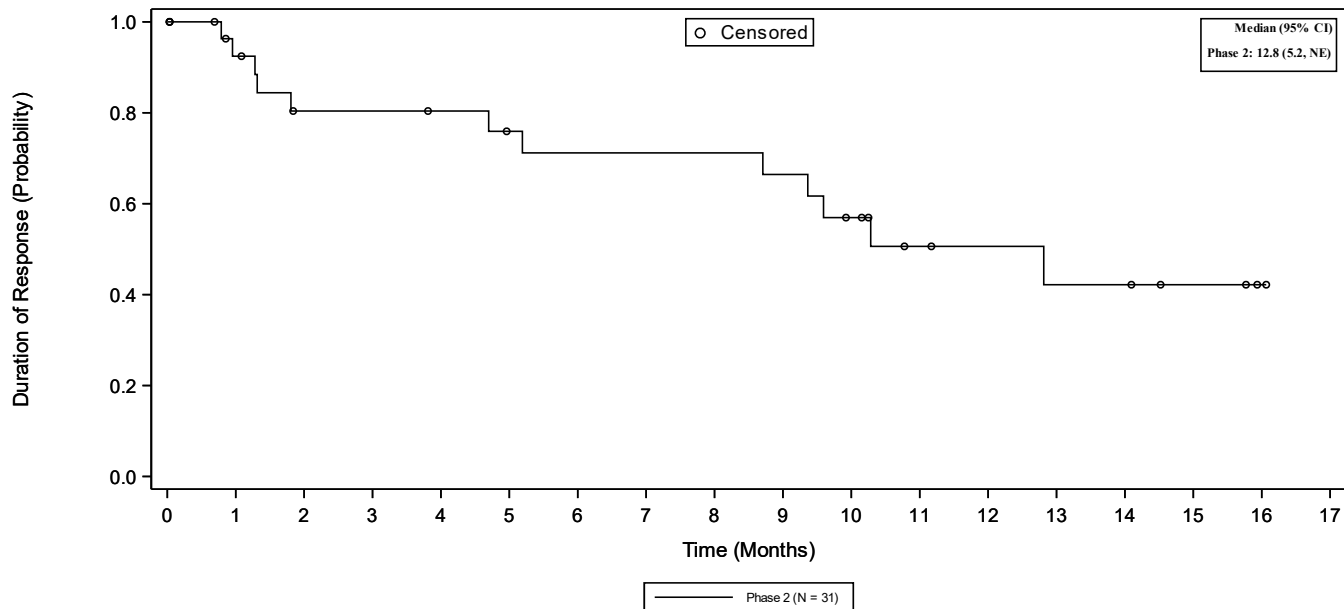
Page 1 of 1

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.7c. Kaplan-Meier Plot of Duration of Response using Independent Review (For Subjects with OCR: Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))



Phase 2 at risk	31	24	19	19	18	16	15	15	15	14	11	7	6	5	5	3	1	0
(Phase 2 censored)	(0)	(5)	(7)	(7)	(8)	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)	(10)	(13)	(14)	(14)	(14)	(16)	(18)	(19)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable; OCR, overall complete remission.

Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_km\_ind Output Generated: 20220601T08:39

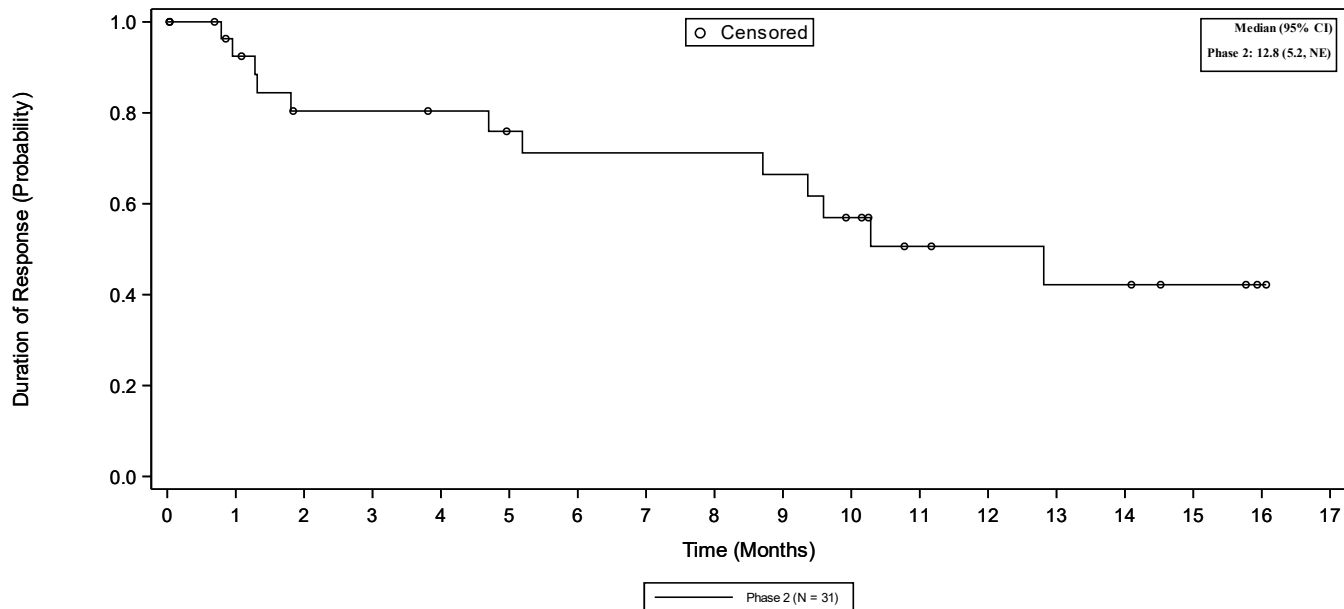
Page 1 of 1

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.8c. Kaplan-Meier Plot of Duration of Response using Independent Review (For Subjects with OCR: Phase 1, 1c6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))



<b>Phase 2 at risk</b>	31	24	19	19	18	16	15	15	15	14	11	7	6	5	5	3	1	0
<b>(Phase 2 censored)</b>	(0)	(5)	(7)	(7)	(8)	(9)	(9)	(9)	(9)	(9)	(10)	(13)	(14)	(14)	(14)	(16)	(18)	(19)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CI, confidence interval; NE, not evaluable; OCR, overall complete remission.

Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADEFF, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_km\_ind\_ocr Output Generated: 20220601T08:39

Page 1 of 1

Abbildung 70 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu DOR (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

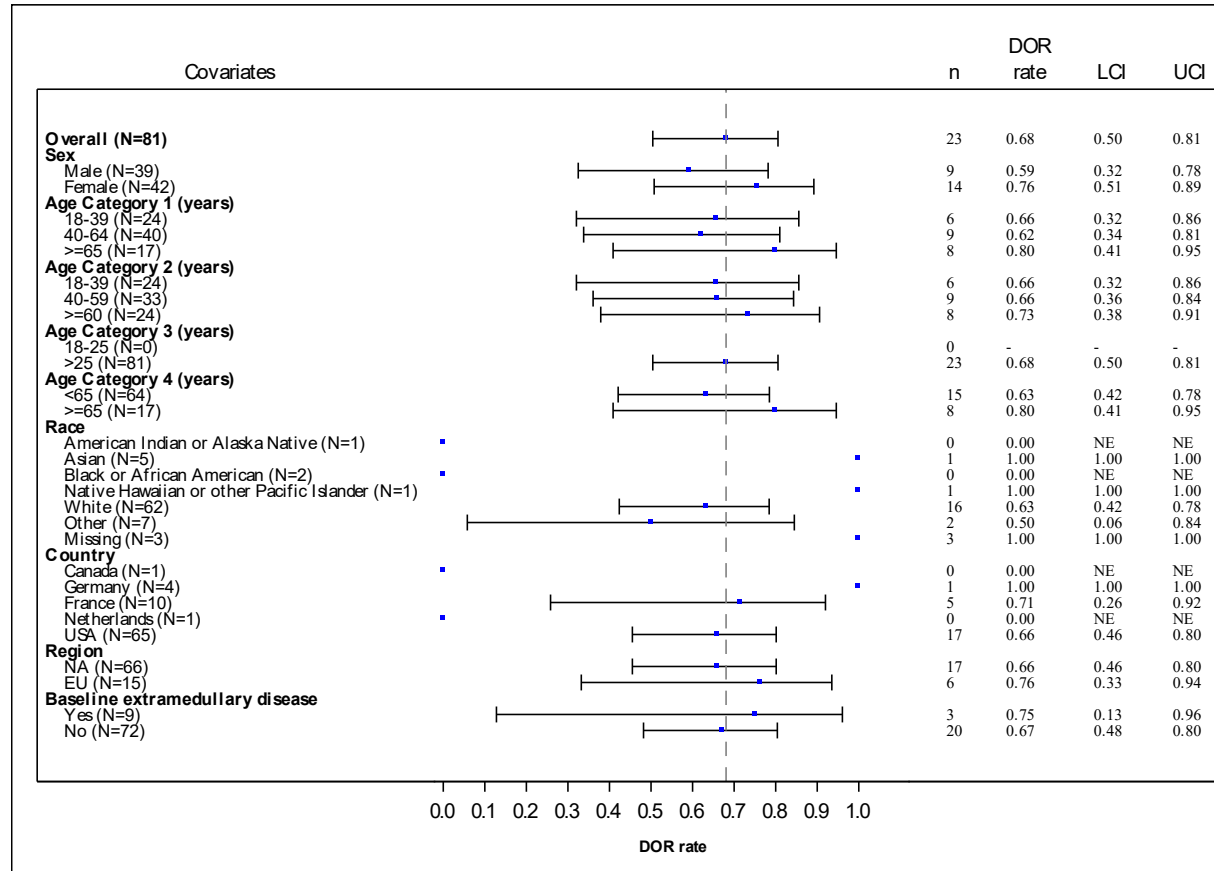
(FAS)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.10c. Forest Plot of Duration of Response using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; DOR, duration of response; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

DOR rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of DOR rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

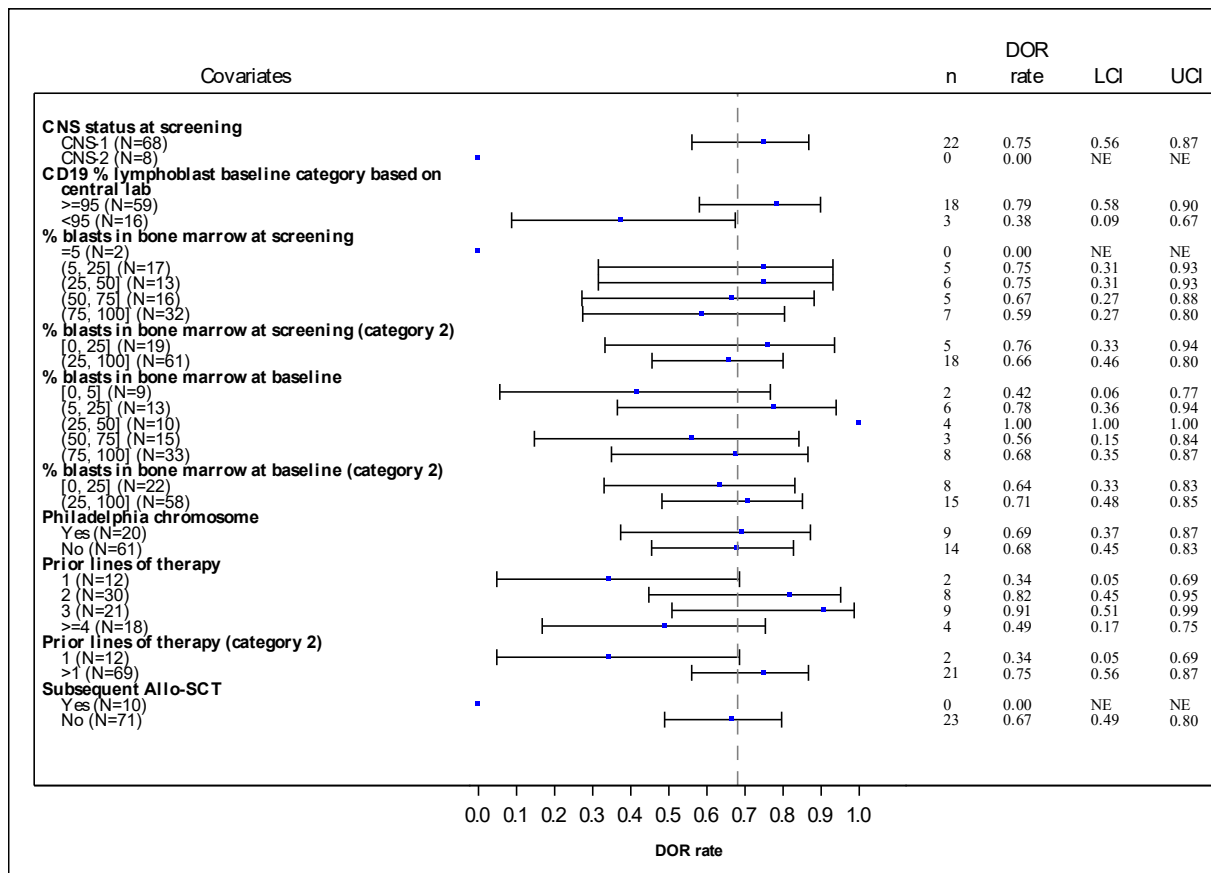


Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.10c. Forest Plot of Duration of Response using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; DOR, duration of response; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

DOR rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of DOR rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

Page 2 of 3

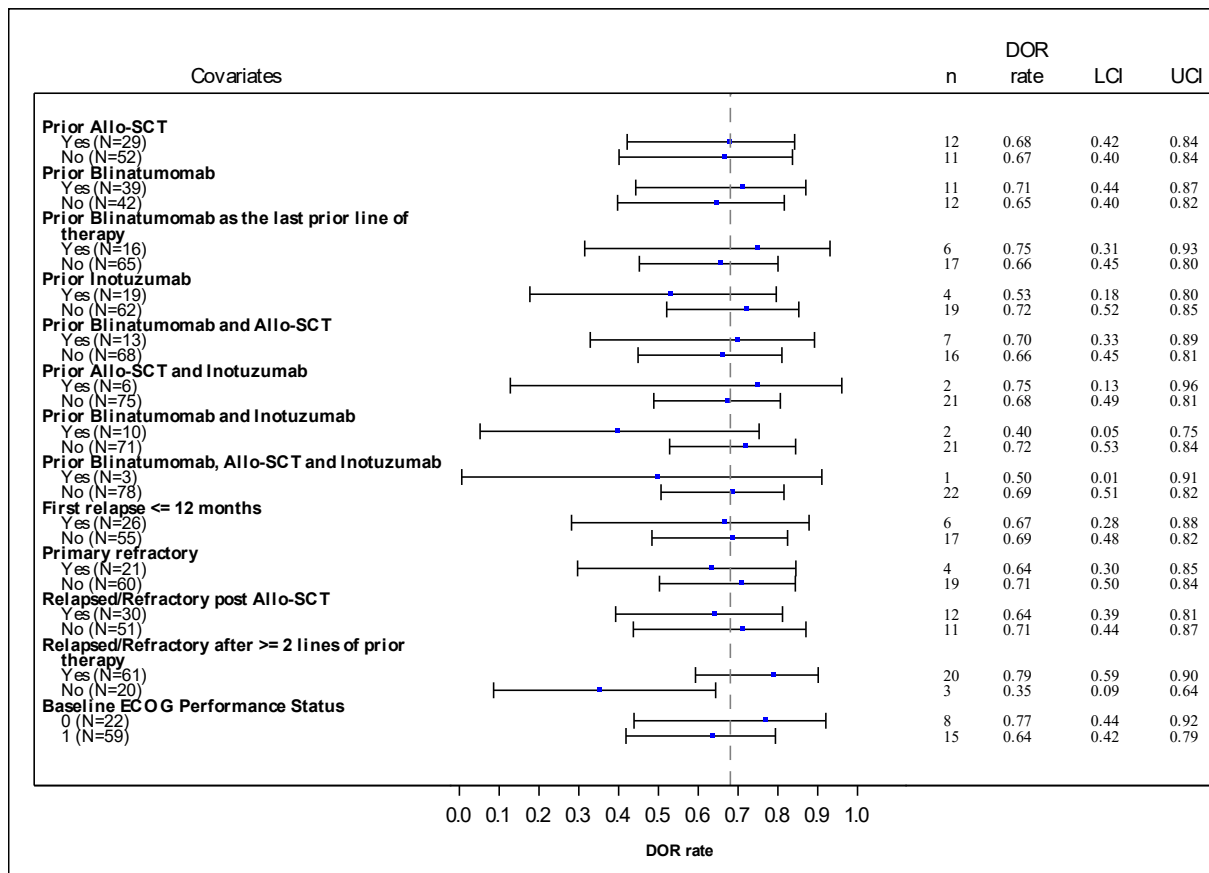
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.10c. Forest Plot of Duration of Response using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; DOR, duration of response; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

DOR rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of DOR rate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

Page 3 of 3

Abbildung 71 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu DOR (Monat 6) in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

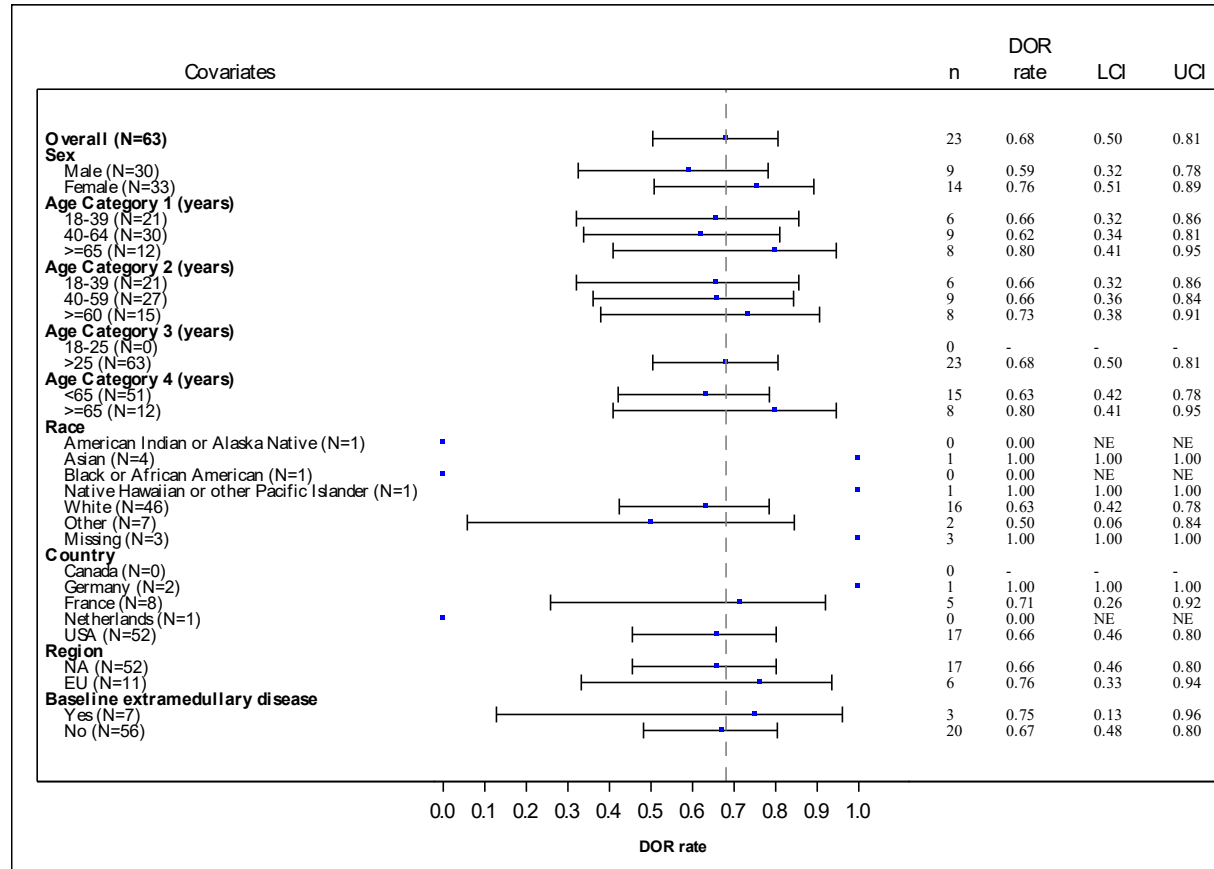
(SAS)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.9c. Forest Plot of Duration of Response using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; DOR, duration of response; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

DOR rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of DORrate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

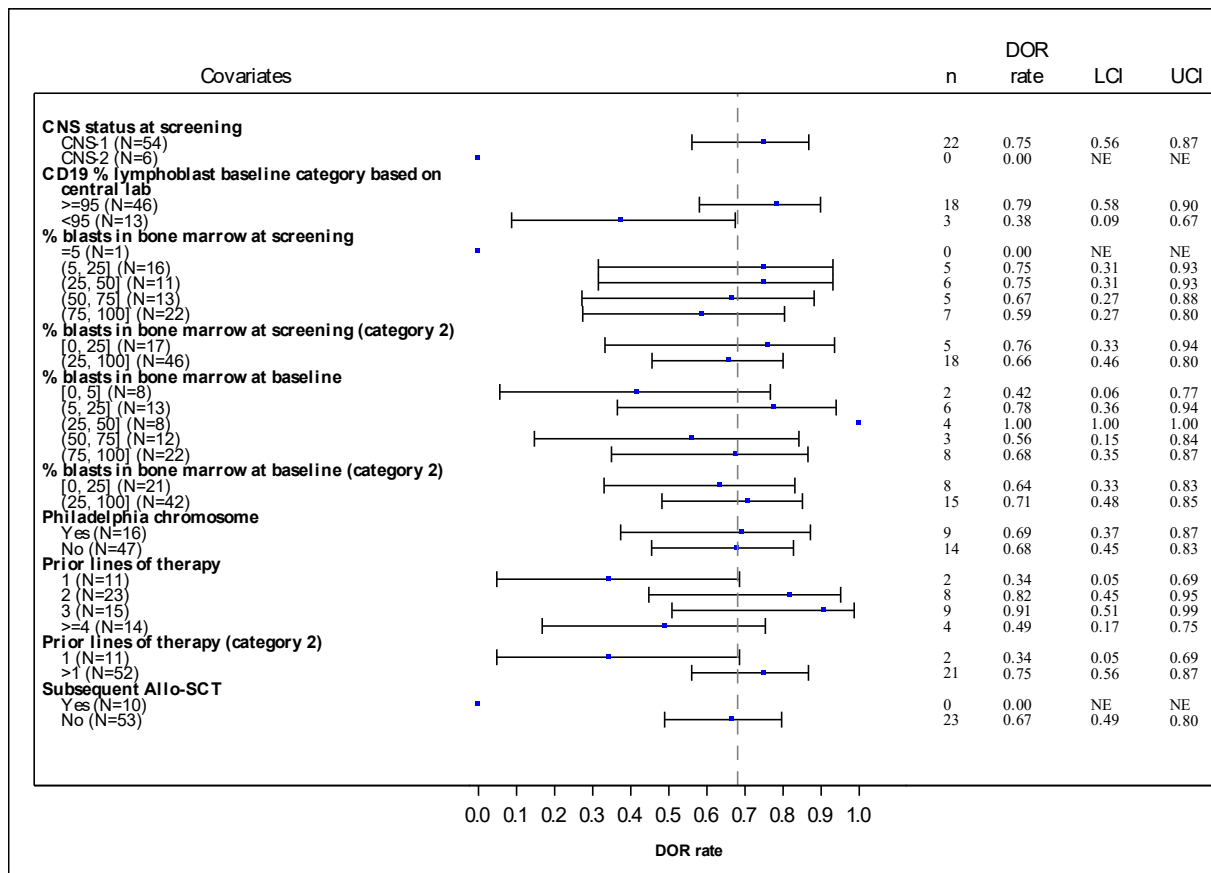
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.9c. Forest Plot of Duration of Response using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; DOR, duration of response; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

DOR rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of DORrate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

Page 2 of 3

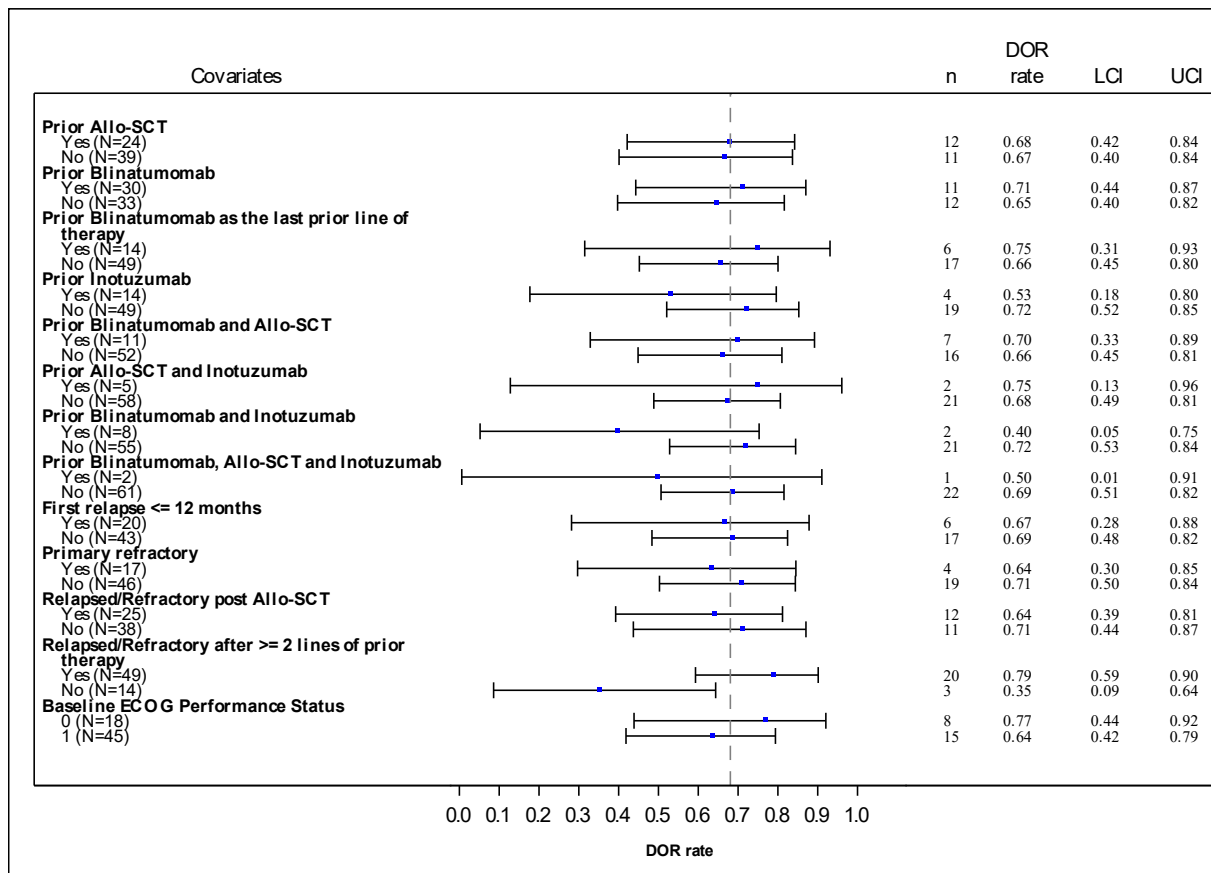
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.8.9.9c. Forest Plot of Duration of Response using Investigator Assessment, at Month 6 (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; DOR, duration of response; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

DOR rate is estimated per Kaplan-Meier method at Month 6. LCI and UCI are 95% confidence limits of DORrate KM estimates.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest Output Generated: 20220601T08:37

Page 3 of 3

**Anhang 4-G2.7: MRD-Negativität; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3)**

Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse zu MRD-Negativität in der Studie ZUMA-3  
(Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.9.10.1c. Summary of Minimal Residual Disease by Overall Best Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

MRD status	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
MRD negativity status <sup>a</sup> , n (%)			
MRD negative at day 28, n (%)	14 (70)	30 (70)	44 (70)
MRD negative at week 8, n (%)	14 (70)	26 (60)	40 (63)
MRD negative at month 3, n (%)	10 (50)	18 (42)	28 (44)
MRD negative rate overall <sup>a</sup> , n (%)	17 (85)	34 (79)	51 (81)
95% confidence interval	62, 97	64, 90	69, 90
p-value of exact test for MRD negativity rate ≤ 30%	<.0001	<.0001	<.0001
MRD negative rate among OCR (CR or CRi) subjects <sup>b</sup> , n (%)	15 (100)	32 (100)	47 (100)
95% confidence interval	78, 100	89, 100	92, 100
p-value of exact test for MRD negativity rate ≤ 30%	<.0001	<.0001	<.0001
MRD negative rate among CR subjects <sup>c</sup> , n (%)	14 (100)	25 (100)	39 (100)
95% confidence interval	77, 100	86, 100	91, 100
MRD negative rate among CRi subjects <sup>c</sup> , n (%)	1 (100)	7 (100)	8 (100)
95% confidence interval	3, 100	59, 100	63, 100
MRD negative rate among CRh subjects <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MRD negative rate among BFBM subjects <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	2 (100)	2 (67)
95% confidence interval	NE, NE	16, 100	9, 99
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, Complete Remission with incomplete hematologic recovery; MRD, minimal residual disease; OCR, overall complete remission.  95% confidence interval is based on Clopper-Pearson method.  a. MRD negative rate overall is the MRD negative rate at any post infusion visit. Percentage of MRD negative rate overall is based on the number of dosed subjects.  b. Percentage is based on the number of OCR (CR or CRi) subjects.  c. Percentage is based on the number of subjects with the corresponding best overall response.  All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADMI, ADGERPA Program Name: t_mrd Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.9.10.2c. Summary of Minimal Residual Disease by Overall Best Response using Investigator Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

MRD status	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined (N = 81)
MRD negativity status <sup>a</sup> , n (%)			
MRD negative at day 28, n (%)	14 (61)	30 (52)	44 (54)
MRD negative at week 8, n (%)	14 (61)	26 (45)	40 (49)
MRD negative at month 3, n (%)	10 (43)	18 (31)	28 (35)
MRD negative rate overall <sup>a</sup> , n (%)	17 (74)	34 (59)	51 (63)
95% confidence interval	52, 90	45, 71	52, 73
p-value of exact test for MRD negativity rate $\leq$ 30%	<.0001	<.0001	<.0001
MRD negative rate among OCR (CR or CRi) subjects <sup>b</sup> , n (%)	15 (100)	32 (100)	47 (100)
95% confidence interval	78, 100	89, 100	92, 100
p-value of exact test for MRD negativity rate $\leq$ 30%	<.0001	<.0001	<.0001
MRD negative rate among CR subjects <sup>c</sup> , n (%)	14 (100)	25 (100)	39 (100)
95% confidence interval	77, 100	86, 100	91, 100
MRD negative rate among CRi subjects <sup>c</sup> , n (%)	1 (100)	7 (100)	8 (100)
95% confidence interval	3, 100	59, 100	63, 100
MRD negative rate among CRh subjects <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MRD negative rate among BFBM subjects <sup>c</sup> , n (%)	0 (0)	2 (100)	2 (67)
95% confidence interval	NE, NE	16, 100	9, 99
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, Complete Remission with incomplete hematologic recovery; MRD, minimal residual disease; OCR, overall complete remission.  95% confidence interval is based on Clopper-Pearson method.  a. MRD negative rate overall is the MRD negative rate at any post infusion visit. Percentage of MRD negative rate overall is based on the number of subjects in the full analysis set.  b. Percentage is based on the number of OCR (CR or CRi) subjects.  c. Percentage is based on the number of subjects with the corresponding best overall response.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADMI, ADGERPA Program Name: t_mrd Output Generated: 20220601T08:39			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.9.10.3c. Summary of Minimal Residual Disease by Overall Best Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, All Dosed Subjects (EMA))

MRD status	Phase 1, 1e6 Dose Level <sup>d</sup> (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
MRD negativity status <sup>a</sup> , n (%)			
MRD negative at day 28, n (%)	14 (70)	30 (70)	44 (70)
MRD negative at week 8, n (%)	14 (70)	26 (60)	40 (63)
MRD negative at month 3, n (%)	10 (50)	18 (42)	28 (44)
MRD negative rate overall <sup>a</sup> , n (%)	17 (85)	34 (79)	51 (81)
95% confidence interval	62, 97	64, 90	69, 90
p-value of exact test for MRD negativity rate ≤ 30%	<.0001	<.0001	<.0001
MRD negative rate among OCR (CR or CRi) subjects <sup>b</sup> , n (%)		31 (100)	
95% confidence interval		89, 100	
p-value of exact test for MRD negativity rate ≤ 30%		<.0001	
MRD negative rate among CR subjects <sup>c</sup> , n (%)		24 (100)	
95% confidence interval		86, 100	
MRD negative rate among CRi subjects <sup>c</sup> , n (%)		7 (100)	
95% confidence interval		59, 100	
MRD negative rate among CRh subjects <sup>c</sup> , n (%)		0 (0)	
MRD negative rate among BFBM subjects <sup>c</sup> , n (%)		3 (100)	
95% confidence interval		29, 100	
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, Complete Remission with incomplete hematologic recovery; MRD, minimal residual disease; OCR, overall complete remission.  95% confidence interval is based on Clopper-Pearson method.  a. MRD negative rate overall is the MRD negative rate at any post infusion visit. Percentage of MRD negative rate overall is based on the number of dosed subjects.  b. Percentage is based on the number of OCR (CR or CRi) subjects.  c. Percentage is based on the number of subjects with the corresponding best overall response.  d. Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADMI, ADGERPA Program Name: t_mrd Output Generated: 20220601T08:39			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.9.10.4c. Summary of Minimal Residual Disease by Overall Best Response using Independent Review (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

MRD status	Phase 1, 1e6 Dose Level <sup>d</sup> (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined <sup>d</sup> (N = 81)
MRD negativity status <sup>a</sup> , n (%)			
MRD negative at day 28, n (%)	14 (61)	30 (52)	44 (54)
MRD negative at week 8, n (%)	14 (61)	26 (45)	40 (49)
MRD negative at month 3, n (%)	10 (43)	18 (31)	28 (35)
MRD negative rate overall <sup>a</sup> , n (%)	17 (74)	34 (59)	51 (63)
95% confidence interval	52, 90	45, 71	52, 73
p-value of exact test for MRD negativity rate ≤ 30%	<.0001	<.0001	<.0001
MRD negative rate among OCR (CR or CRi) subjects <sup>b</sup> , n (%)		31 (100)	
95% confidence interval		89, 100	
p-value of exact test for MRD negativity rate ≤ 30%		<.0001	
MRD negative rate among CR subjects <sup>c</sup> , n (%)		24 (100)	
95% confidence interval		86, 100	
MRD negative rate among CRi subjects <sup>c</sup> , n (%)		7 (100)	
95% confidence interval		59, 100	
MRD negative rate among CRh subjects <sup>c</sup> , n (%)		0 (0)	
MRD negative rate among BFBM subjects <sup>c</sup> , n (%)		3 (100)	
95% confidence interval		29, 100	
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: BFBM, blast-free hypoplastic or aplastic bone marrow; CR, complete remission; CRh, complete remission with partial hematologic recovery; CRi, Complete Remission with incomplete hematologic recovery; MRD, minimal residual disease; OCR, overall complete remission.			
95% confidence interval is based on Clopper-Pearson method.			
a. MRD negative rate overall is the MRD negative rate at any post infusion visit. Percentage of MRD negative rate overall is based on the number of subjects in the full analysis set.			
b. Percentage is based on the number of OCR (CR or CRi) subjects.			
c. Percentage is based on the number of subjects with the corresponding best overall response.			
d. Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADMI, ADGERPA Program Name: t_mrd Output Generated: 20220601T08:39			

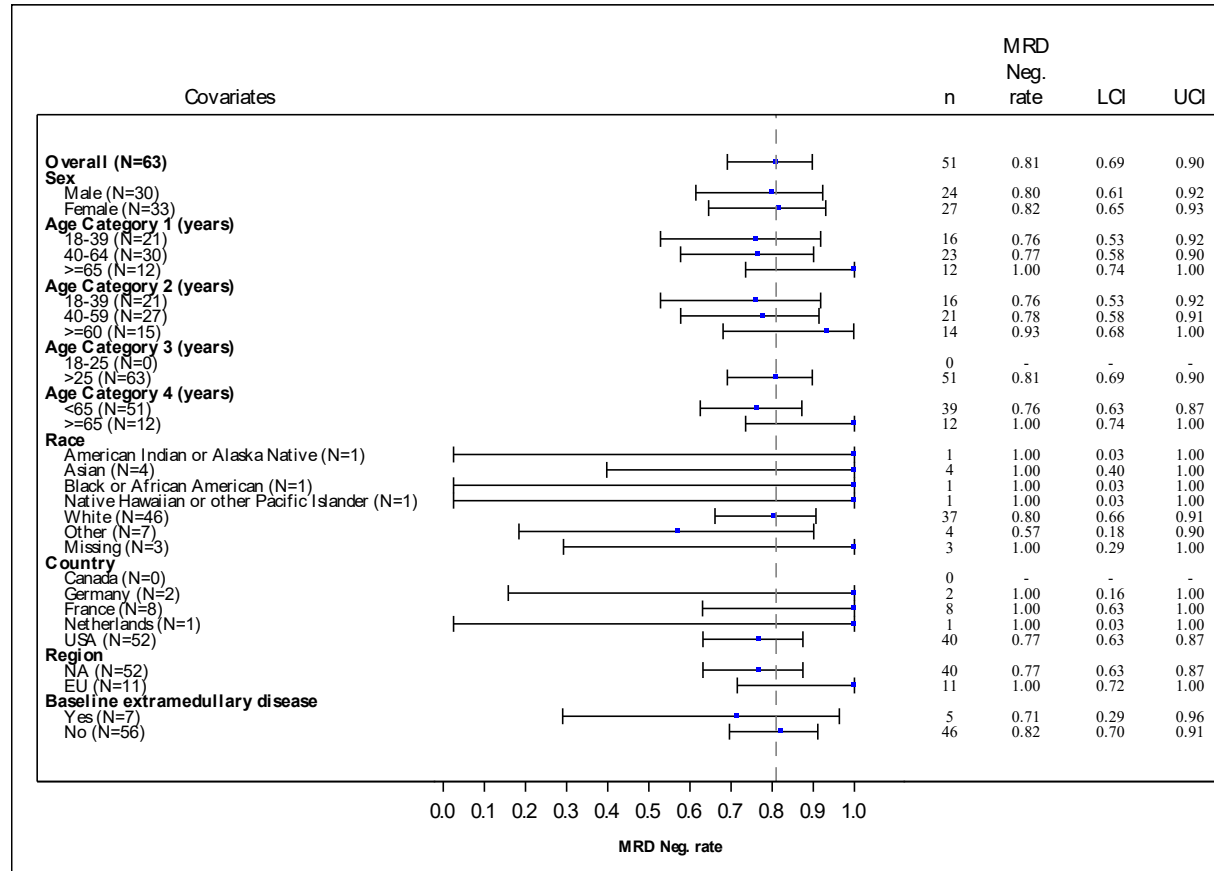
Abbildung 72 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu MRD-Negativität in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.3c. Forest Plot for Subgroup Analysis of MRD Negativity Rate by Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of MRD Negativity using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

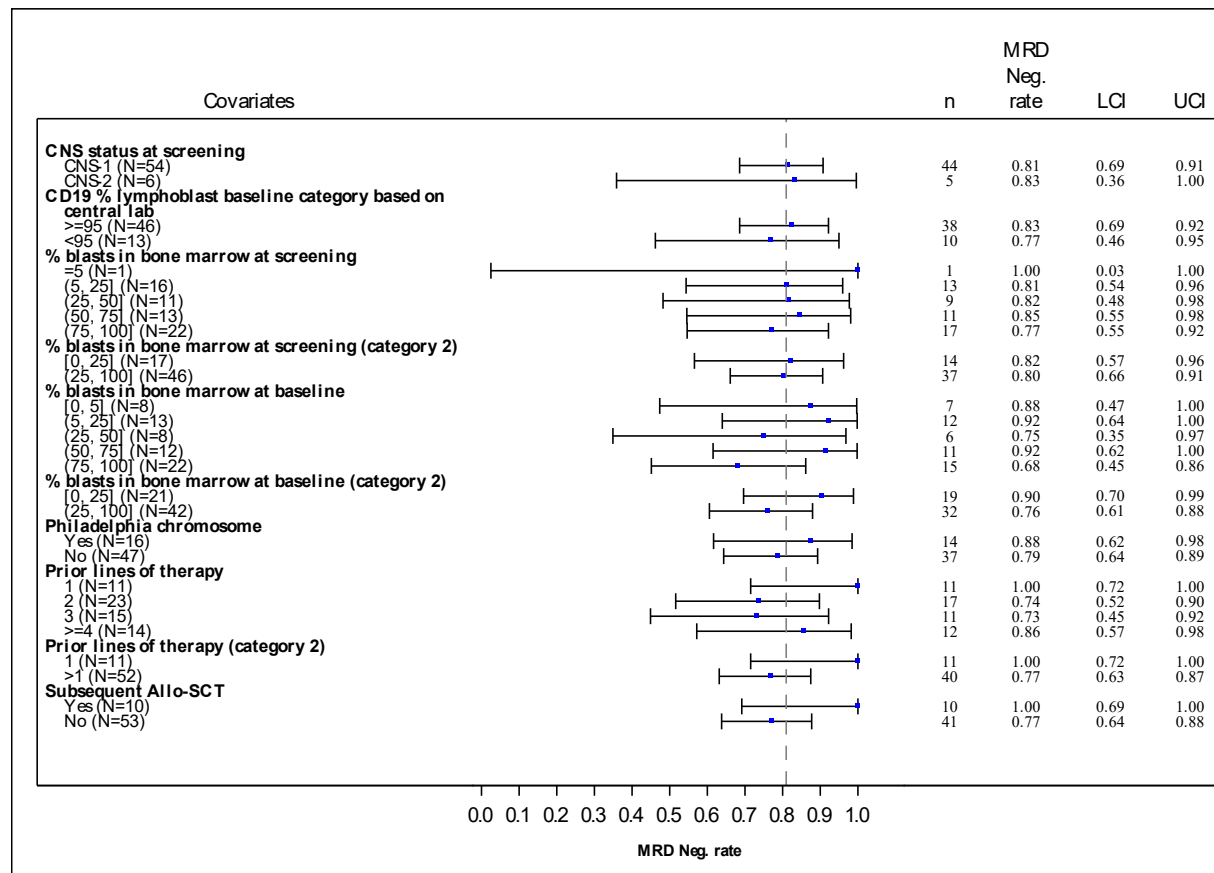
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.3c. Forest Plot for Subgroup Analysis of MRD Negativity Rate by Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of MRD Negativity using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 2 of 3

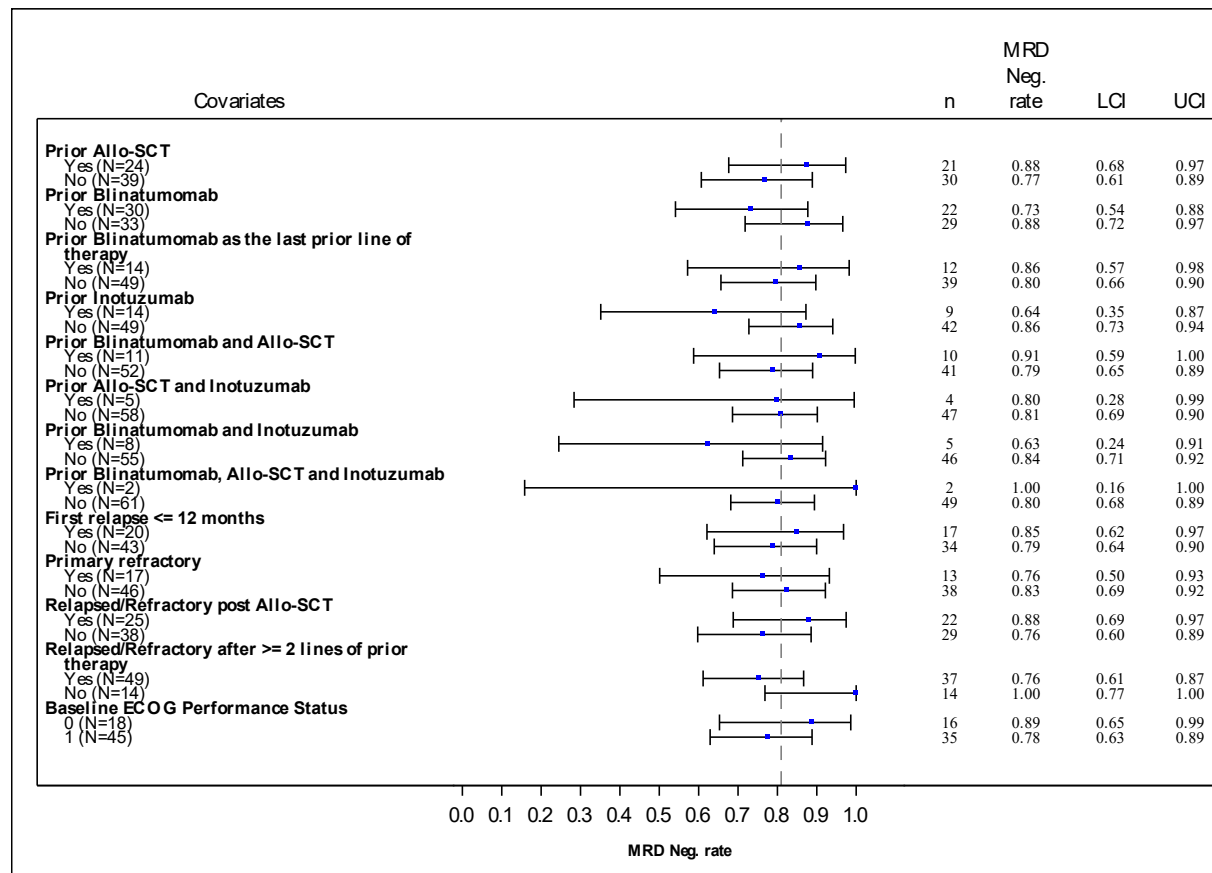
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.3c. Forest Plot for Subgroup Analysis of MRD Negativity Rate by Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of MRD Negativity using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 3 of 3

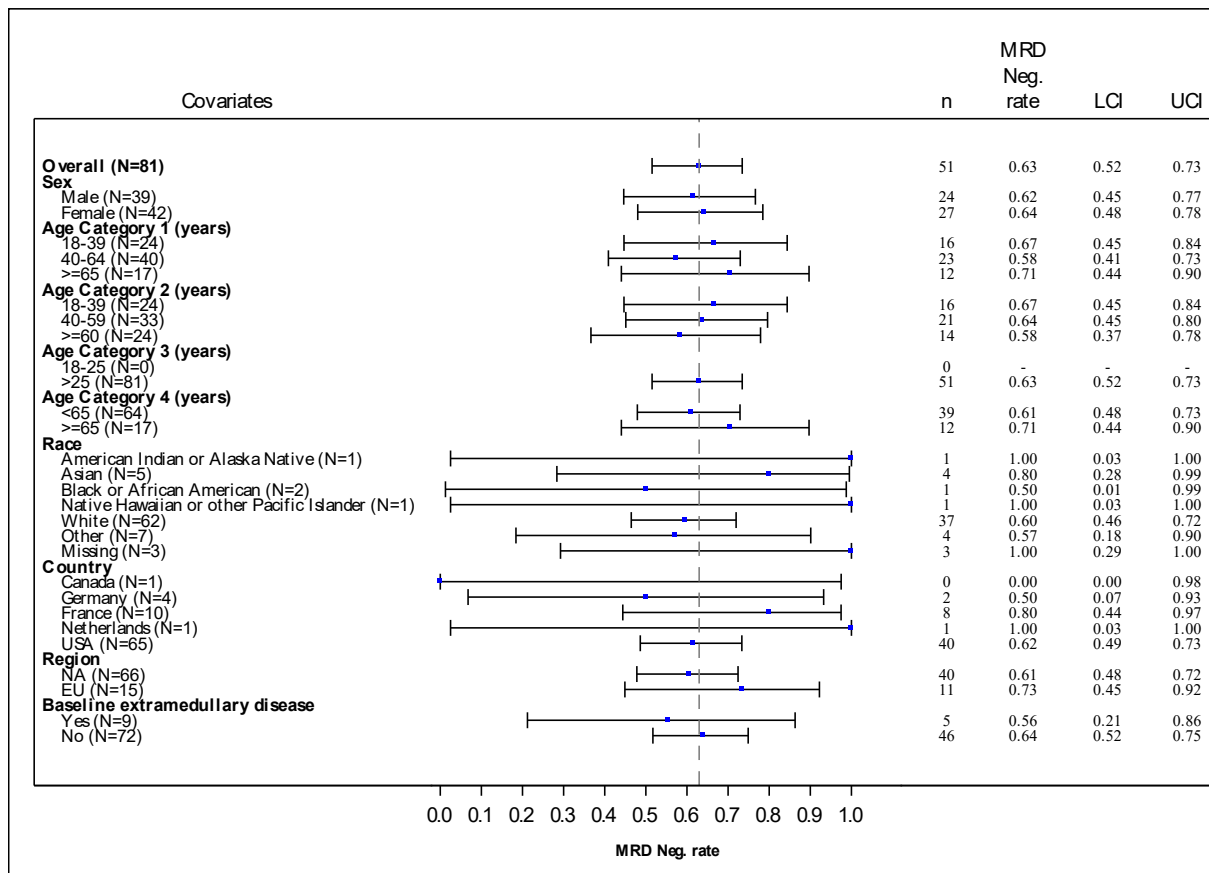
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.4c. Forest Plot for Subgroup Analysis of MRD Negativity Rate by Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of MRD Negativity using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 1 of 3

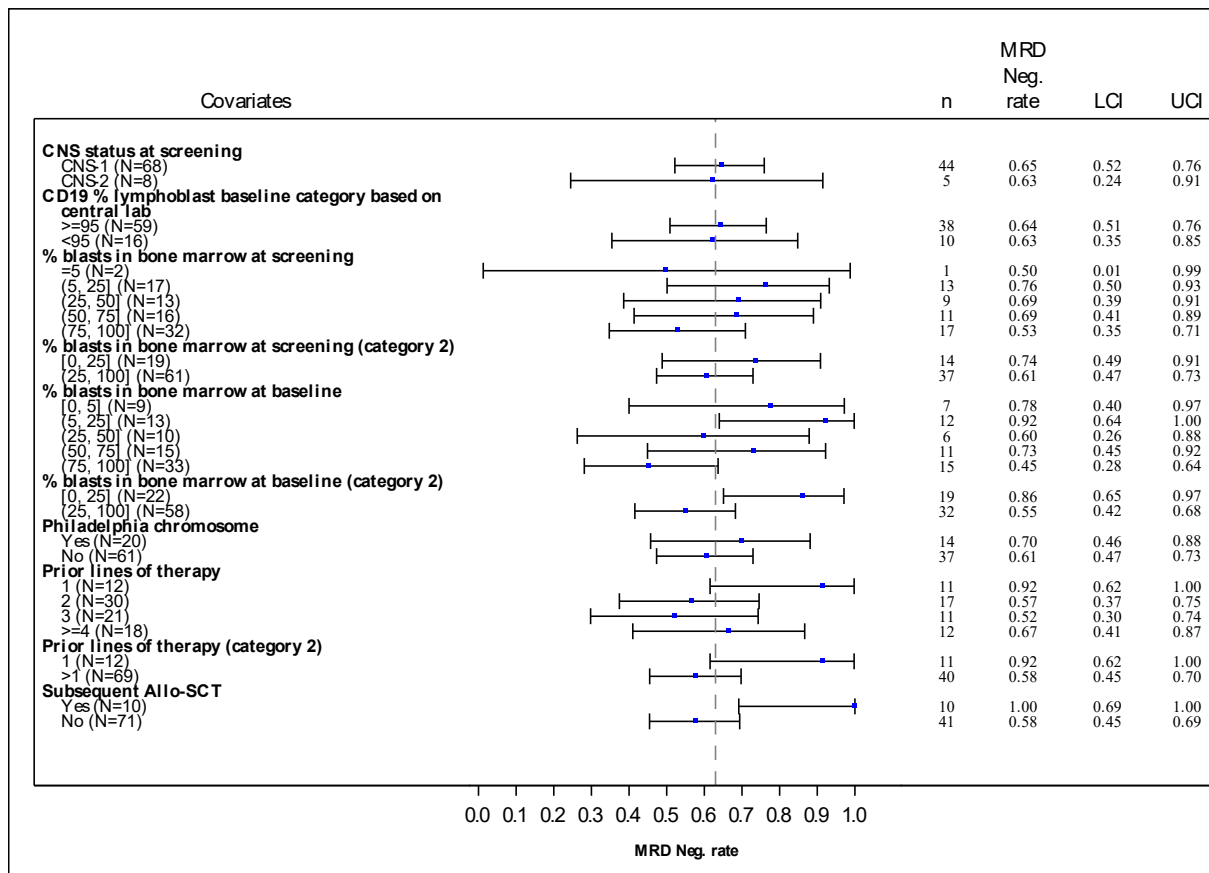
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.4c. Forest Plot for Subgroup Analysis of MRD Negativity Rate by Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of MRD Negativity using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 2 of 3

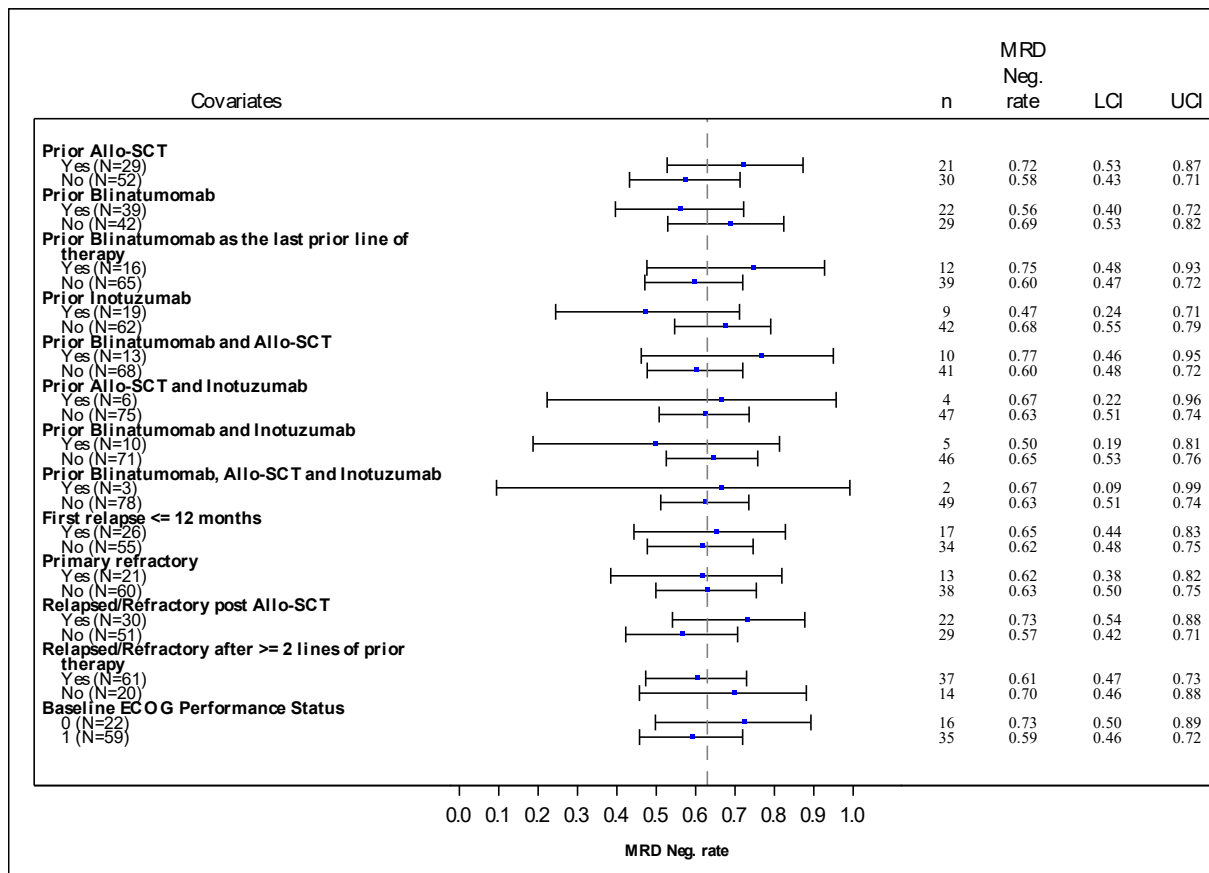
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.4c. Forest Plot for Subgroup Analysis of MRD Negativity Rate by Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of MRD Negativity using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADEFF, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Page 3 of 3



**Anhang 4-G2.8: Allo SZT; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3)**

Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse zu Allo SZT in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.9.10.5c. Subject Incidence of Allo-SCT After Treatment (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

Incidence of SCT	Phase 1, 1e6 Dose Level * (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined * (N = 63)
Subject incidence of Allogeneic SCT post treatment, n (%)	3 (15)	7 (16)	10 (16)
Subject incidence of Allogeneic SCT for complete remission (CR or CRi) subjects, n (%)		6 (14)	
95% confidence interval		0.0530 , 0.2793	
Subject incidence of Allogeneic SCT for CR subjects, n (%)		4 (9)	
95% confidence interval		0.0259 , 0.2214	
Subject incidence of Allogeneic SCT for CRi subjects, n (%)		2 (5)	
95% confidence interval		0.0057 , 0.1581	
Time from KTE-X19 infusion to allogeneic SCT (in days)			
Median	95.0	92.0	93.5
Min, Max	78 , 133	60 , 147	60 , 147
Mortality rate 100 days after allogeneic SCT, n (%)	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Ongoing response rate 100 days after allogeneic SCT, n (%)	3 (15)	6 (14)	9 (14)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant.  Note: Only transplants received while in remission after KTE-X19 infusion and before retreatment are included. Transplants received after subsequent anti-cancer therapy are not included.  * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
<p>Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA    Program Name: t_trans    Output Generated: 20220601T08:40</p>			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.2.9.10.6c. Subject Incidence of Allo-SCT After Leukapheresis (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

Incidence of SCT	Phase 1, 1e6 Dose Level * (N = 23)	Phase 2 (N = 58)	Combined * (N = 81)
Subject incidence of Allogeneic SCT post treatment, n (%)	3 (13)	7 (12)	10 (12)
Subject incidence of Allogeneic SCT for complete remission (CR or CRi) subjects, n (%)		6 (10)	
95% confidence interval		0.0517 , 0.2735	
Subject incidence of Allogeneic SCT for CR subjects, n (%)		4 (7)	
95% confidence interval		0.0253 , 0.2167	
Subject incidence of Allogeneic SCT for CRi subjects, n (%)		2 (3)	
95% confidence interval		0.0056 , 0.1547	
Time from KTE-X19 infusion to allogeneic SCT (in days)			
Median	95.0	92.0	93.5
Min, Max	78 , 133	60 , 147	60 , 147
Mortality rate 100 days after allogeneic SCT, n (%)	0 (0)	1 (2)	1 (1)
Ongoing response rate 100 days after allogeneic SCT, n (%)	3 (13)	6 (10)	9 (11)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CR, complete remission; CRi, complete remission with incomplete hematologic recovery; SCT, stem cell transplant.  Note: Only transplants received while in remission after KTE-X19 infusion and before retreatment are included. Transplants received after subsequent anti-cancer therapy are not included.  * Independent review disease assessment data are not available for phase 1 subjects.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADEFF, ADGERPA    Program Name: t_trans    Output Generated: 20220601T08:40			

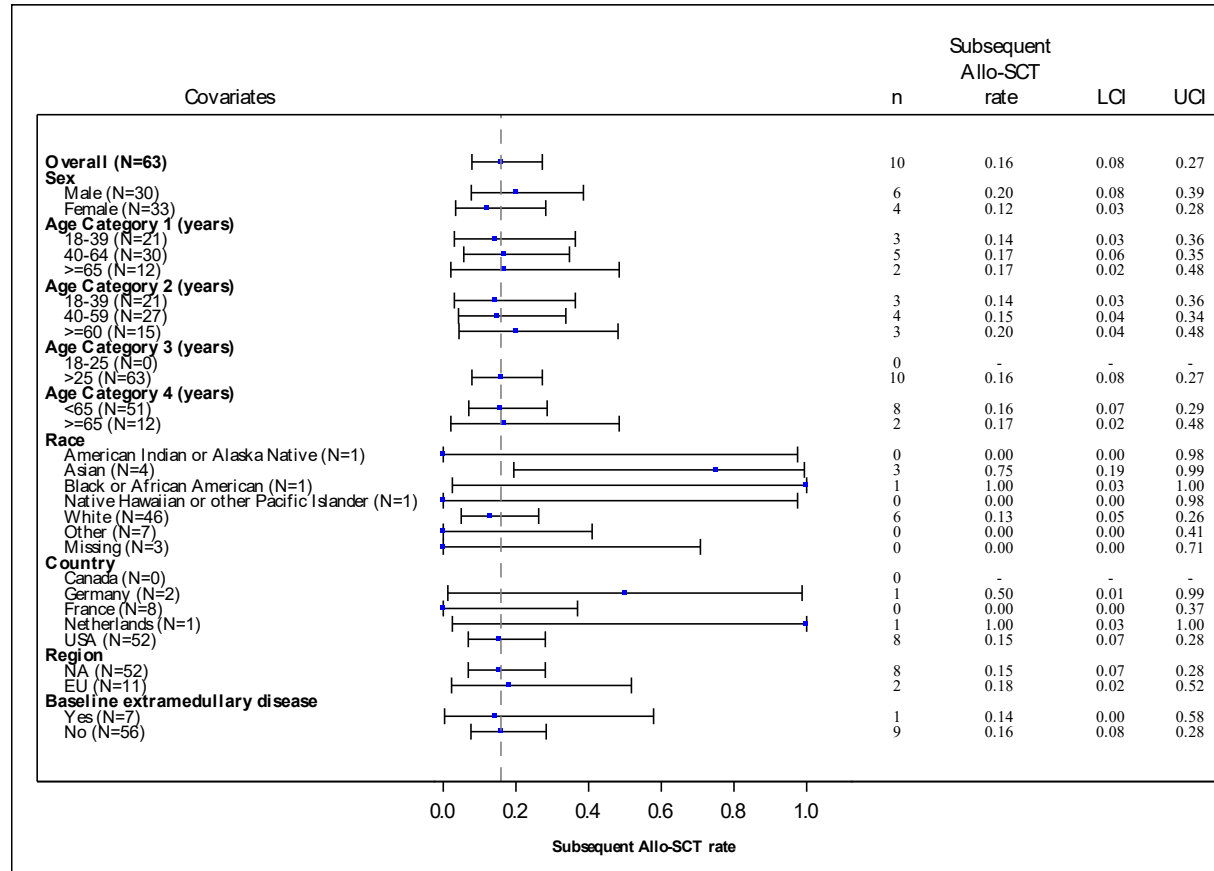
Abbildung 73 (Anhang): Forest Plots der Subgruppenanalyse zu Allo-SZT in der Studie ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.7c. Forest Plot for Subgroup analysis of Subsequent Allo-SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of Subsequent Allo-SCT using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

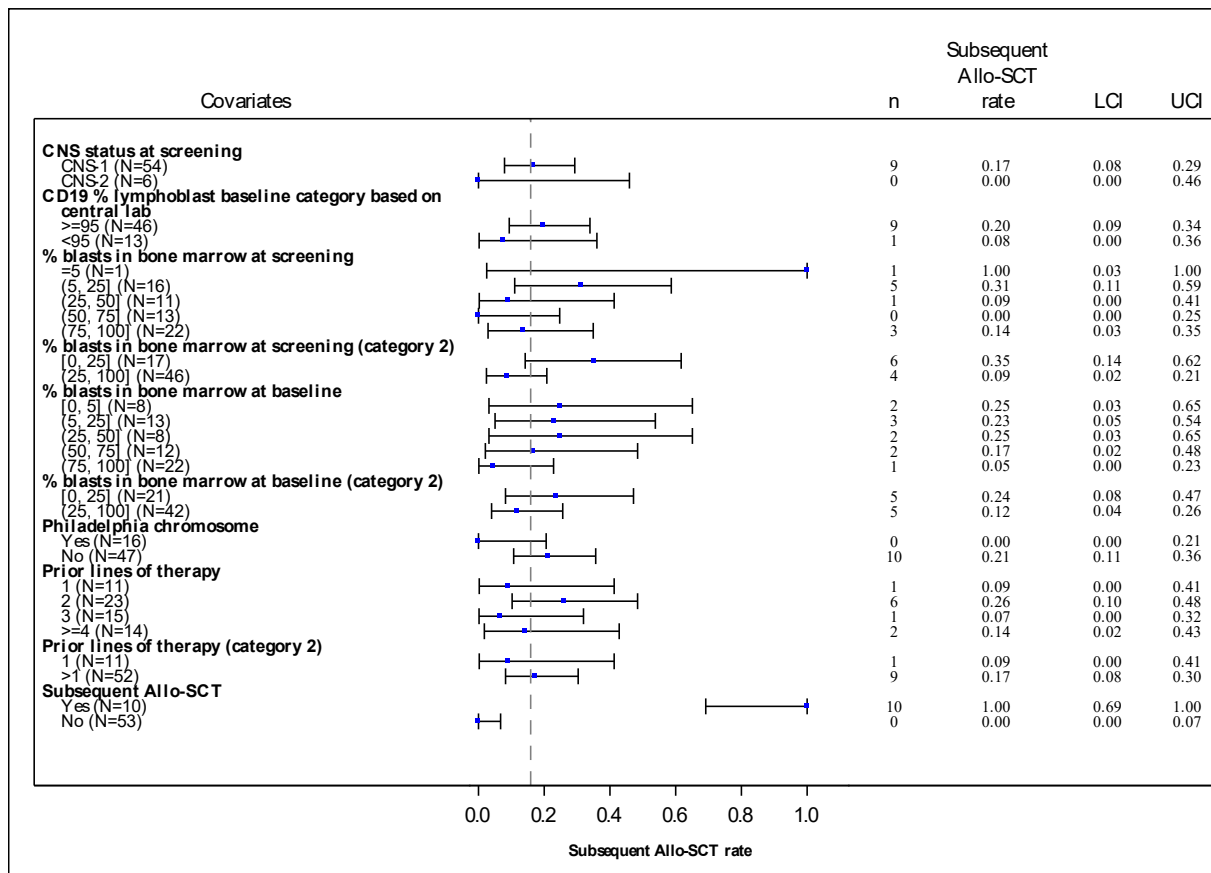
Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.7c. Forest Plot for Subgroup analysis of Subsequent Allo-SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of Subsequent Allo-SCT using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

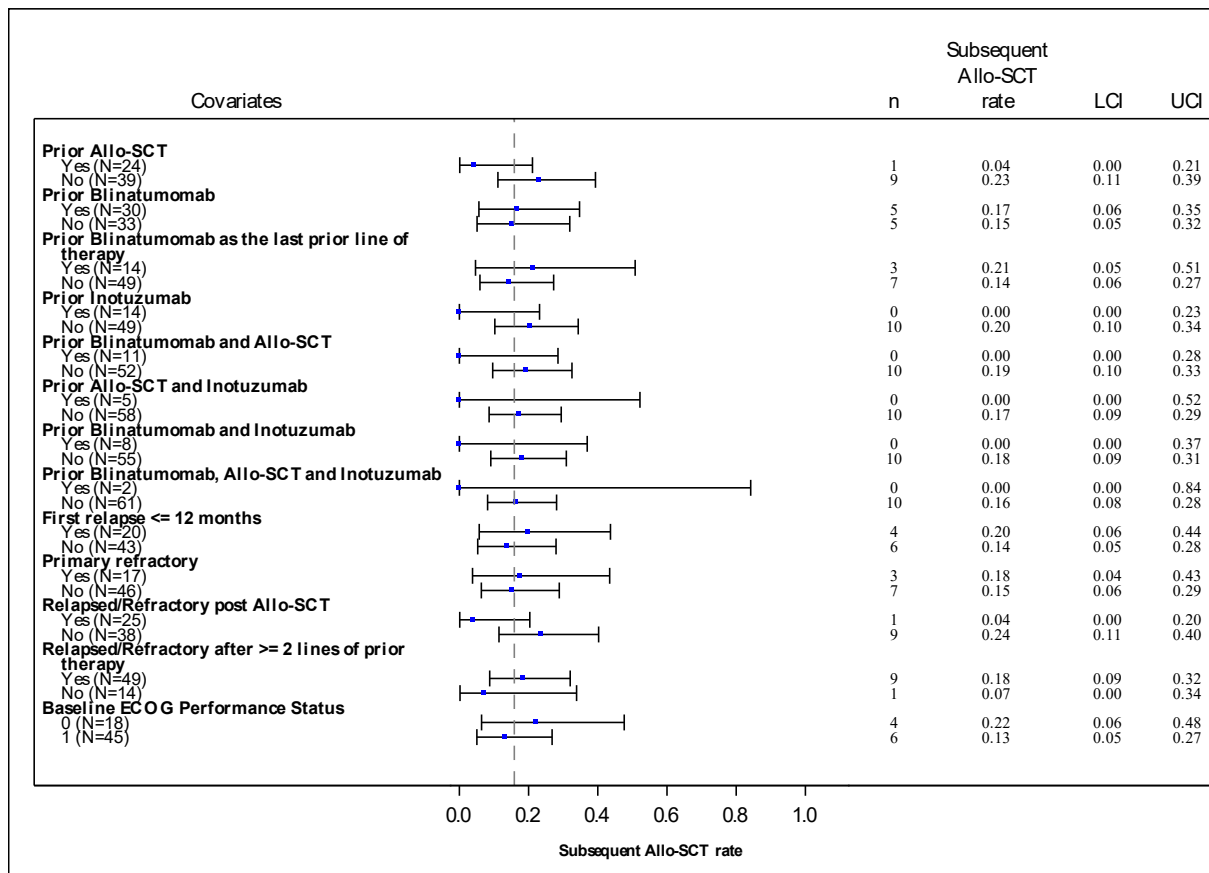
Page 2 of 3

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.7c. Forest Plot for Subgroup analysis of Subsequent Allo-SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, All Dosed Subjects (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of Subsequent Allo-SCT using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

All dosed subjects (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

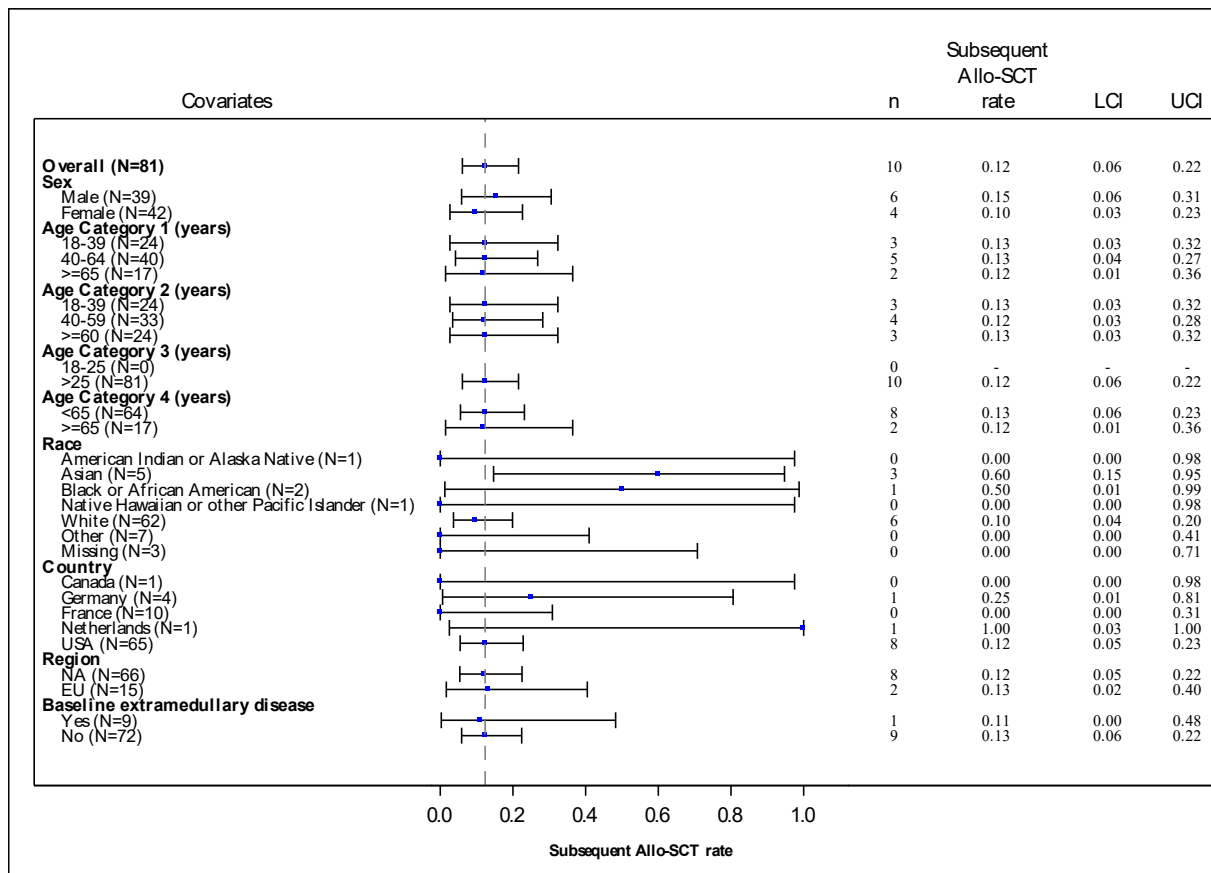
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.8c. Forest Plot for Subgroup analysis of Subsequent Allo-SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of Subsequent Allo-SCT using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

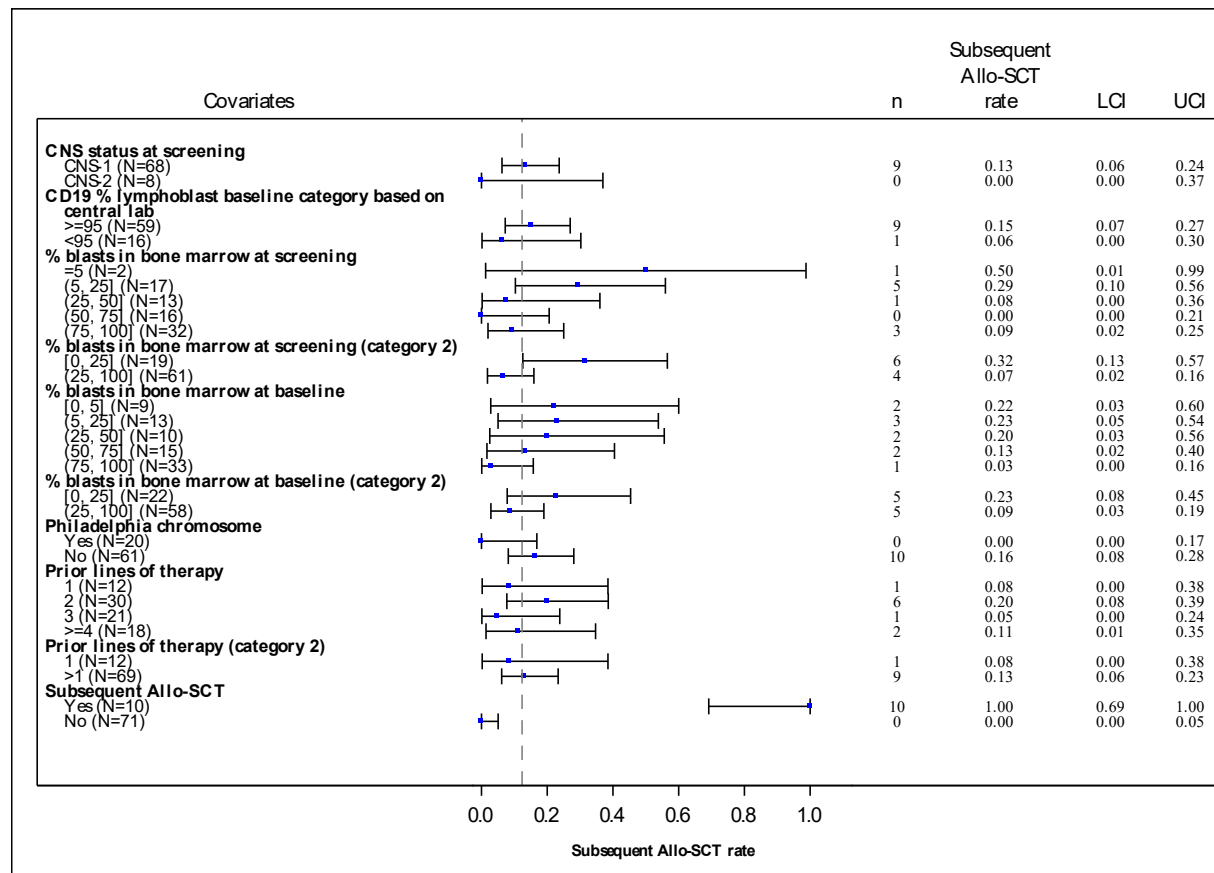
Data Source: ADSL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.8c. Forest Plot for Subgroup analysis of Subsequent Allo-SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of Subsequent Allo-SCT using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

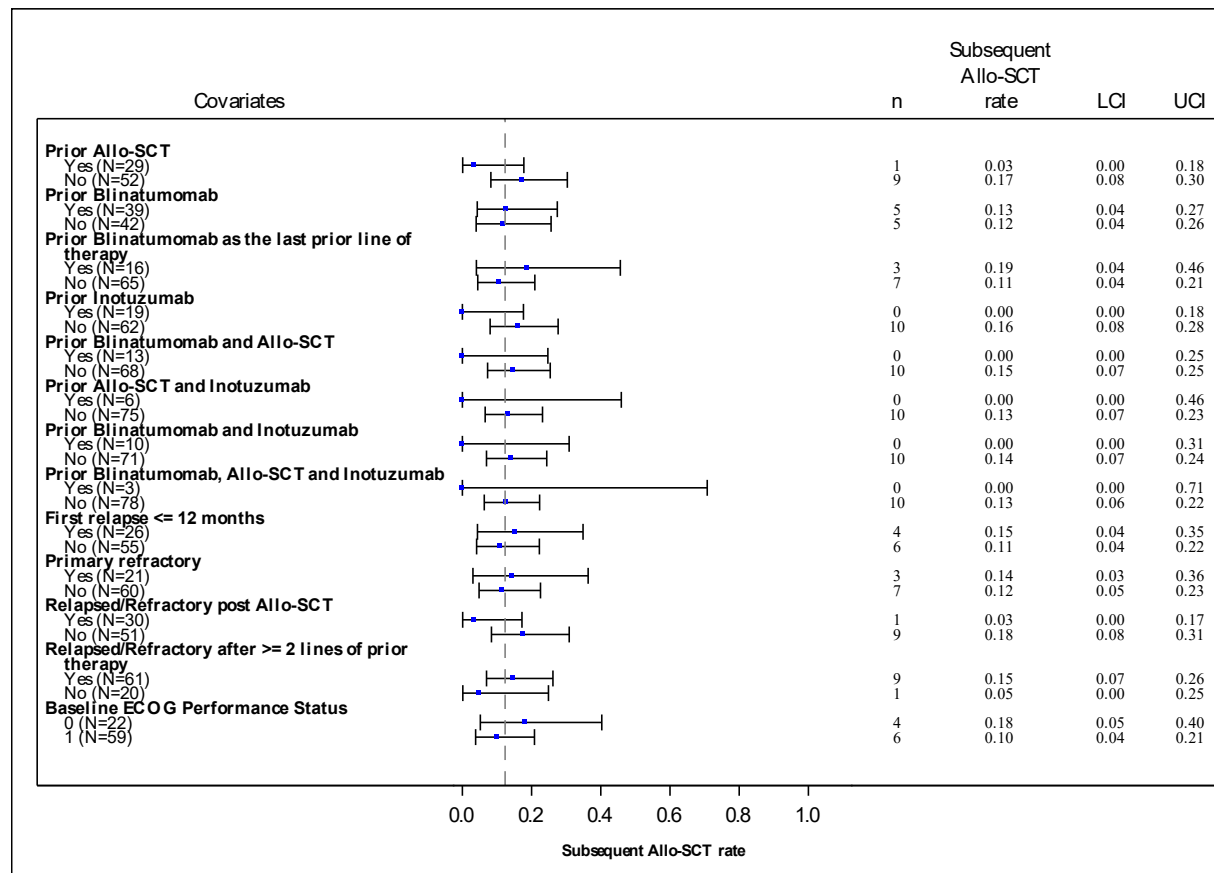


Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Figure 14.2.9.10.8c. Forest Plot for Subgroup analysis of Subsequent Allo-SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Full Analysis Set (EMA))



Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CNS, central nervous system; EU, European Union; LCI, lower confidence interval; NA, North America; SCT, stem cell transplant; UCI, upper confidence interval.

LCI and UCI are the lower and upper limits of the 95% confidence interval of Subsequent Allo-SCT using Clopper-Pearson method.

The dotted vertical line presents the point estimate of overall population

The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADBASE, ADTTE, ADGERPA Program Name: f\_forest\_cpm Output Generated: 20220601T08:38

**Anhang 4-G2.9: UE; Ergebnisse zum Datenschnitt: 09.09.2020 (ZUMA-3)**

Anmerkung: Im Rahmen der Erfassung von UE (adverse events) konnten Prüfer für die einzelnen UE, aus denen sich das UESI CRS zusammensetzt (z.B. Fieber), angeben ob es sich um ein schwerwiegendes Ereignis handelt, jedoch nicht für das Syndrom (CRS) an sich. Daher wird in der folgenden Tabelle für schwerwiegende CRS-Ereignisse die Anzahl 0 angegeben. Eine Einstufung des UESI CRS als schwerwiegend konnte lediglich im Rahmen der Erfassung von UE, die auf das Arzneimittel zurückzuführen sind (adverse drug reactions), erfolgen, welche hier jedoch nicht dargestellt sind. In diesem Zusammenhang gelten alle CRS-Ereignisse von Grad  $\geq 3$  als schwerwiegend.

Tabelle 4-134 (Anhang): Gesamtraten Unerwünschter Ereignisse und Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)  
 Kite Pharma, Inc. Confidential Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any TEAE	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Worst Grade 3	3 (15)	8 (19)	11 (17)
Worst Grade 4	15 (75)	25 (58)	40 (63)
Worst Grade 5	2 (10)	8 (19)	10 (16)
due to disease progression	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Worst Grade ≥ 3	20 (100)	41 (95)	61 (97)
Any serious TEAE	18 (90)	31 (72)	49 (78)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	10 (50)	17 (40)	27 (43)
Worst Grade 4	6 (30)	6 (14)	12 (19)
Worst Grade 5	2 (10)	8 (19)	10 (16)
due to disease progression	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Worst Grade ≥ 3	18 (90)	31 (72)	49 (78)
Any KTE-X19 related TEAE	20 (100)	39 (91)	59 (94)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Worst Grade 3	11 (55)	18 (42)	29 (46)
Worst Grade 4	8 (40)	19 (44)	27 (43)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade ≥ 3	19 (95)	38 (88)	57 (90)
Any serious KTE-X19 related TEAE	17 (85)	25 (58)	42 (67)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 2	2 (10)	1 (2)	3 (5)
Worst Grade 3	13 (65)	14 (33)	27 (43)
Worst Grade 4	2 (10)	8 (19)	10 (16)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade ≥ 3	15 (75)	23 (53)	38 (60)
Data cutoff date = 09Sep2020. Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent. TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included. Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014). a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015). b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury. The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t teae    Output Generated: 20220825T11:15			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any TE CRS	20 (100)	37 (86)	57 (90)
Worst Grade 1	3 (15)	8 (19)	11 (17)
Worst Grade 2	11 (55)	19 (44)	30 (48)
Worst Grade 3	5 (25)	6 (14)	11 (17)
Worst Grade 4	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	6 (30)	10 (23)	16 (25)
Any TE neurologic event <sup>a</sup>	18 (90)	25 (58)	43 (68)
Worst Grade 1	3 (15)	6 (14)	9 (14)
Worst Grade 2	6 (30)	10 (23)	16 (25)
Worst Grade 3	9 (45)	8 (19)	17 (27)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade ≥ 3	9 (45)	9 (21)	18 (29)
Any TE CRS or neurologic event <sup>a</sup>	20 (100)	38 (88)	58 (92)
Worst Grade 1	0 (0)	8 (19)	8 (13)
Worst Grade 2	7 (35)	13 (30)	20 (32)
Worst Grade 3	12 (60)	13 (30)	25 (40)
Worst Grade 4	1 (5)	3 (7)	4 (6)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade ≥ 3	13 (65)	17 (40)	30 (48)
Any serious TE neurologic event <sup>a</sup>	12 (60)	9 (21)	21 (33)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 2	3 (15)	2 (5)	5 (8)
Worst Grade 3	9 (45)	5 (12)	14 (22)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade ≥ 3	9 (45)	6 (14)	15 (24)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.</p> <p>Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent.</p> <p>TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.</p> <p>Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).</p> <p>a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).</p> <p>b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.</p> <p>The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t_teae    Output Generated: 20220825T11:15			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any TE neurologic event by SOC <sup>b</sup>	20 (100)	36 (84)	56 (89)
Worst Grade 1	3 (15)	11 (26)	14 (22)
Worst Grade 2	7 (35)	15 (35)	22 (35)
Worst Grade 3	10 (50)	9 (21)	19 (30)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	10 (50)	10 (23)	20 (32)
Any serious TE neurologic event by SOC <sup>b</sup>	14 (70)	9 (21)	23 (37)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 2	4 (20)	1 (2)	5 (8)
Worst Grade 3	10 (50)	6 (14)	16 (25)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	10 (50)	7 (16)	17 (27)
Any TE thrombocytopenia	10 (50)	19 (44)	29 (46)
Worst Grade 1	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 3	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Worst Grade 4	8 (40)	16 (37)	24 (38)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	9 (45)	17 (40)	26 (41)
Any TE neutropenia	16 (80)	19 (44)	35 (56)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	6 (30)	3 (7)	9 (14)
Worst Grade 4	10 (50)	16 (37)	26 (41)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	16 (80)	19 (44)	35 (56)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.</p> <p>Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent.</p> <p>TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.</p> <p>Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).</p> <p>a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).</p> <p>b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.</p> <p>The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t_teae    Output Generated: 20220825T11:15			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any TE anemia	13 (65)	22 (51)	35 (56)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	2 (10)	1 (2)	3 (5)
Worst Grade 3	11 (55)	21 (49)	32 (51)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq$ 3	11 (55)	21 (49)	32 (51)
Any TE infection	10 (50)	15 (35)	25 (40)
Worst Grade 1	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Worst Grade 2	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Worst Grade 3	3 (15)	5 (12)	8 (13)
Worst Grade 4	4 (20)	2 (5)	6 (10)
Worst Grade 5	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Worst Grade $\geq$ 3	8 (40)	9 (21)	17 (27)
Any serious TE infection	8 (40)	9 (21)	17 (27)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 3	3 (15)	3 (7)	6 (10)
Worst Grade 4	4 (20)	2 (5)	6 (10)
Worst Grade 5	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Worst Grade $\geq$ 3	8 (40)	7 (16)	15 (24)
Any COVID-19 associated TE viral infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq$ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.</p> <p>Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent.</p> <p>TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.</p> <p>Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).</p> <p>a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).</p> <p>b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.</p> <p>The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t_teae    Output Generated: 20220825T11:15			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any non-COVID-19 associated TE viral infection	2 (10)	2 (5)	4 (6)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	2 (10)	0 (0)	2 (3)
Worst Grade 3	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq$ 3	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Any hypogammaglobulinemia	2 (10)	4 (9)	6 (10)
Worst Grade 1	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Worst Grade 2	2 (10)	2 (5)	4 (6)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq$ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any tumor lysis syndrome	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq$ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any graft-versus-host disease	2 (10)	1 (2)	3 (5)
Worst Grade 1	2 (10)	0 (0)	2 (3)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq$ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent.			
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.			
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).			
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).			
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.			
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t_teae    Output Generated: 20220825T11:15			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any serious TE CRS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq 3$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious TE CRS or neurologic event <sup>a</sup>	12 (60)	9 (21)	21 (33)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 2	3 (15)	2 (5)	5 (8)
Worst Grade 3	9 (45)	5 (12)	14 (22)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade $\geq 3$	9 (45)	6 (14)	15 (24)
Any serious TE thrombocytopenia	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq 3$	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Any serious TE neutropenia	0 (0)	3 (7)	3 (5)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 4	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq 3$	0 (0)	3 (7)	3 (5)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.</p> <p>Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent.</p> <p>TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.</p> <p>Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).</p> <p>a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).</p> <p>b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.</p> <p>The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t_teae    Output Generated: 20220825T11:15			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any serious TE anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious TE non-COVID-19 associated viral infection	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Any serious TE hypogammaglobulinemia	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious TE tumor lysis syndrome	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent.			
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.			
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).			
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).			
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.			
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t_teae    Output Generated: 20220825T11:15			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.1c. Overall Summary of Treatment-emergent Adverse Events (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Any serious TE graft-versus-host disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any TE cardiac arrhythmias	15 (75)	24 (56)	39 (62)
Worst Grade 1	6 (30)	5 (12)	11 (17)
Worst Grade 2	8 (40)	16 (37)	24 (38)
Worst Grade 3	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	1 (5)	3 (7)	4 (6)
Any serious TE cardiac arrhythmias	4 (20)	3 (7)	7 (11)
Worst Grade 1	1 (5)	0 (0)	1 (2)
Worst Grade 2	2 (10)	3 (7)	5 (8)
Worst Grade 3	1 (5)	0 (0)	1 (2)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	1 (5)	0 (0)	1 (2)
Any TE cardiac failure	2 (10)	3 (7)	5 (8)
Worst Grade 1	1 (5)	0 (0)	1 (2)
Worst Grade 2	0 (0)	2 (5)	2 (3)
Worst Grade 3	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Any serious TE cardiac failure	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TE, treatment emergent.			
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.			
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).			
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).			
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.			
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: AD_SL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t_teac    Output Generated: 20220825T11:15			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any AE	3 (100)	12 (80)	15 (83)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 3	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 4	2 (67)	3 (20)	5 (28)
Worst Grade 5	0 (0)	5 (33)	5 (28)
due to disease progression	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade $\geq 3$	3 (100)	11 (73)	14 (78)
Any AE leading to not treated	2 (67)	7 (47)	9 (50)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	1 (33)	2 (13)	3 (17)
Worst Grade 3	1 (33)	2 (13)	3 (17)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	3 (20)	3 (17)
due to disease progression	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade $\geq 3$	1 (33)	5 (33)	6 (33)
Any serious AE	2 (67)	10 (67)	12 (67)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	1 (33)	5 (33)	6 (33)
Worst Grade 4	1 (33)	0 (0)	1 (6)
Worst Grade 5	0 (0)	5 (33)	5 (28)
due to disease progression	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade $\geq 3$	2 (67)	10 (67)	12 (67)
Any CRS	1 (33)	0 (0)	1 (6)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	1 (33)	0 (0)	1 (6)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade $\geq 3$	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.			
AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.			
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).			
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).			
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_ae Output Generated: 20220825T11:18			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any neurologic event <sup>a</sup>	1 (33)	5 (33)	6 (33)
Worst Grade 1	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Worst Grade 2	1 (33)	2 (13)	3 (17)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any CRS or neurologic event <sup>a</sup>	2 (67)	5 (33)	7 (39)
Worst Grade 1	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Worst Grade 2	2 (67)	2 (13)	4 (22)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any serious neurologic event <sup>a</sup>	0 (0)	3 (20)	3 (17)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any neurologic event by SOC <sup>b</sup>	2 (67)	6 (40)	8 (44)
Worst Grade 1	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 2	1 (33)	2 (13)	3 (17)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.			
AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.			
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).			
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).			
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_ae Output Generated: 20220825T11:18			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any serious neurologic event by SOC <sup>b</sup>	0 (0)	3 (20)	3 (17)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any thrombocytopenia	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Any neutropenia	3 (100)	5 (33)	8 (44)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	2 (67)	1 (7)	3 (17)
Worst Grade 4	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade ≥ 3	3 (100)	5 (33)	8 (44)
Any anemia	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.			
AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.			
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).			
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).			
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_ae Output Generated: 20220825T11:18			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any infection	2 (67)	7 (47)	9 (50)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Worst Grade 3	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 4	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade ≥ 3	1 (33)	6 (40)	7 (39)
Any serious infection	1 (33)	5 (33)	6 (33)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade ≥ 3	1 (33)	5 (33)	6 (33)
Any COVID-19 associated viral infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any non-COVID-19 associated viral infection	1 (33)	0 (0)	1 (6)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	1 (33)	0 (0)	1 (6)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.  
AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.  
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).  
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).  
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.  
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_ae Output Generated: 20220825T11:18

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any hypogammaglobulinemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any tumor lysis syndrome	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Any graft-versus-host disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious CRS	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.  AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.  Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).  a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).  b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.  The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_ae Output Generated: 20220825T11:18			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any serious CRS or neurologic event <sup>a</sup>	0 (0)	3 (20)	3 (17)
Worst Grade 1	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 2	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any serious thrombocytopenia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious neutropenia	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade ≥ 3	1 (33)	3 (20)	4 (22)
Any serious anemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.</p> <p>Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.</p> <p>AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.</p> <p>Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).</p> <p>a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).</p> <p>b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.</p> <p>The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.</p>			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_ae Output Generated: 20220825T11:18			



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any serious non-COVID-19 associated viral infection	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious hypogammaglobulinemia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious tumor lysis syndrome	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any serious graft-versus-host disease	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 09Sep2020.			
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.			
AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.			
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).			
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).			
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.			
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.			
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_ae Output Generated: 20220825T11:18			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.1.1.8.3c. Overall Summary of Adverse Events for Subjects who Enrolled but not Dosed (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Full Analysis Set (EMA))

	Phase 1, 1e6 Dose Level (N = 3)	Phase 2 (N = 15)	Combined (N = 18)
Any cardiac arrhythmias	1 (33)	4 (27)	5 (28)
Worst Grade 1	0 (0)	2 (13)	2 (11)
Worst Grade 2	1 (33)	1 (7)	2 (11)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any serious cardiac arrhythmias	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	1 (7)	1 (6)
Any cardiac failure	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Any serious cardiac failure	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade 5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Worst Grade ≥ 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class.  
AEs include all AEs with an onset on or after leukapheresis. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period (including re-leukapheresis) are not included.  
Subjects were summarized at their highest grade per CTCAE version 4.03. CRS is graded per the revised grading system proposed by Lee et al (2014).  
a. Neurologic events are identified based on a modification of criteria proposed by Topp and colleagues (Topp et al 2015).  
b. Neurologic events are identified based on the MedDRA System Organ Classes of psychiatric disorders and nervous system disorders; excluding 2 High-Level Group Terms: sleep disorders and disturbances, sleep disturbances (incl subtypes); and adding the following 7 preferred terms: tinnitus, papilloedema, diplopia, vision blurred, paraesthesia oral, gait disturbance and nerve injury.  
The full analysis set (EMA) is defined as all enrolled subjects who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_ae Output Generated: 20220825T11:18

Anmerkung: Patienten mit ALL Grad 5 werden als „Progressive disease“ kategorisiert und bei den Gründen der Todesfälle aus der Kategorie „Adverse events“ ausgeschlossen.

Tabelle 4-135 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.10c. Subject Incidence of Treatment-emergent Fatal Adverse Events by System Organ Class and Preferred Term (Phase 1, 1e6 Dose Level, Phase 2 and Combined, Safety Analysis Set (EMA))

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Phase 1, 1e6		
	Dose Level (N = 20)	Phase 2 (N = 43)	Combined (N = 63)
Subjects with any fatal TEAE	2 (10)	8 (19)	10 (16)
Infections and infestations	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Sepsis	1 (5)	1 (2)	2 (3)
Pneumonia fungal	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Brain herniation	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0)	1 (2)	1 (2)
Respiratory failure	0 (0)	1 (2)	1 (2)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency of all columns.  Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>			
<p>Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_fae Output Generated: 20220601T08:39</p>			

Tabelle 4-136 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3  
(Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	20 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	15 (75)	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	16 (80)	0 (0)	1 (5)	9 (45)	6 (30)	0 (0)
Anaemia	13 (65)	0 (0)	2 (10)	11 (55)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	6 (30)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (30)	0 (0)
Disseminated intravascular coagulation	3 (15)	0 (0)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Febrile neutropenia	3 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Cardiac disorders	15 (75)	6 (30)	8 (40)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Sinus tachycardia	7 (35)	3 (15)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	6 (30)	2 (10)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Sinus bradycardia	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ear and labyrinth disorders	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tinnitus	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vision blurred	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	18 (90)	7 (35)	6 (30)	4 (20)	1 (5)	0 (0)
Constipation	11 (55)	8 (40)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nausea	10 (50)	7 (35)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Diarrhoea	9 (45)	7 (35)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Vomiting	6 (30)	2 (10)	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Abdominal pain	5 (25)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dry mouth	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dysphagia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	20 (100)	1 (5)	9 (45)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	20 (100)	1 (5)	10 (50)	9 (45)	0 (0)	0 (0)
Chills	12 (60)	11 (55)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	7 (35)	2 (10)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	6 (30)	4 (20)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Asthenia	3 (15)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Non-cardiac chest pain	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hepatobiliary disorders	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperbilirubinaemia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Immune system disorders	4 (20)	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypogammaglobulinaemia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aescopt Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Infections and infestations	11 (55)	1 (5)	2 (10)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Sepsis	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	1 (5)
Bacteraemia	2 (10)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Oral candidiasis	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	2 (10)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	5 (25)	1 (5)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Fall	2 (10)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Procedural pain	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigations	15 (75)	1 (5)	2 (10)	4 (20)	8 (40)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	9 (45)	4 (20)	1 (5)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	8 (40)	3 (15)	1 (5)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Platelet count decreased	8 (40)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	7 (35)	0 (0)
Neutrophil count decreased	7 (35)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	4 (20)	0 (0)
Blood bilirubin increased	3 (15)	0 (0)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Blood fibrinogen decreased	3 (15)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Weight decreased	3 (15)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Weight increased	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
White blood cell count decreased	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	17 (85)	1 (5)	4 (20)	9 (45)	3 (15)	0 (0)
Hypophosphataemia	11 (55)	0 (0)	1 (5)	9 (45)	1 (5)	0 (0)
Hypokalaemia	10 (50)	9 (45)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	9 (45)	5 (25)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesaemia	8 (40)	8 (40)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	7 (35)	0 (0)	6 (30)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	7 (35)	1 (5)	5 (25)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Hyponatraemia	6 (30)	3 (15)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Hypoalbuminaemia	4 (20)	1 (5)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypercalcaemia	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	9 (45)	4 (20)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Muscular weakness	4 (20)	3 (15)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Back pain	3 (15)	1 (5)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Neck pain	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain in extremity	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (20)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Nervous system disorders	20 (100)	3 (15)	7 (35)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Aphasia	9 (45)	1 (5)	3 (15)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	9 (45)	2 (10)	2 (10)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Headache	9 (45)	6 (30)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Tremor	8 (40)	5 (25)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Lethargy	3 (15)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ataxia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dizziness	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Seizure	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Somnolence	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	14 (70)	4 (20)	8 (40)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	7 (35)	2 (10)	4 (20)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Anxiety	5 (25)	2 (10)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	3 (15)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnia	3 (15)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mental status changes	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	9 (45)	5 (25)	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Acute kidney injury	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Pollakiuria	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (80)	5 (25)	4 (20)	5 (25)	2 (10)	0 (0)
Hypoxia	8 (40)	1 (5)	0 (0)	6 (30)	1 (5)	0 (0)
Oropharyngeal pain	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachypnoea	4 (20)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Dyspnoea	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pleural effusion	3 (15)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cough	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary oedema	2 (10)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (45)	6 (30)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decubitus ulcer	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rash maculo-papular	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skin lesion	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	16 (80)	1 (5)	6 (30)	6 (30)	3 (15)	0 (0)
Hypotension	15 (75)	1 (5)	6 (30)	5 (25)	3 (15)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.1c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Flushing	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypertension	3 (15)	0 (0)	1 (5)	2 (10)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	43 (100)	0 (0)	2 (5)	8 (19)	25 (58)	8 (19)
Blood and lymphatic system disorders	31 (72)	0 (0)	1 (2)	18 (42)	12 (28)	0 (0)
Anaemia	22 (51)	0 (0)	1 (2)	21 (49)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	6 (14)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Neutropenia	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Cardiac disorders	26 (60)	5 (12)	18 (42)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Sinus tachycardia	15 (35)	5 (12)	7 (16)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	9 (21)	1 (2)	8 (19)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	10 (23)	6 (14)	3 (7)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	32 (74)	16 (37)	14 (33)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Nausea	17 (40)	11 (26)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	10 (23)	7 (16)	1 (2)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Abdominal pain	8 (19)	3 (7)	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Constipation	6 (14)	4 (9)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	6 (14)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	43 (100)	5 (12)	22 (51)	14 (33)	2 (5)	0 (0)
Pyrexia	42 (98)	8 (19)	19 (44)	13 (30)	2 (5)	0 (0)
Fatigue	13 (30)	10 (23)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Chills	12 (28)	9 (21)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	7 (16)	4 (9)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Pain	7 (16)	2 (5)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Immune system disorders	8 (19)	2 (5)	4 (9)	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	17 (40)	6 (14)	2 (5)	5 (12)	2 (5)	2 (5)
Injury, poisoning and procedural complications	6 (14)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	1 (2)
Investigations	27 (63)	1 (2)	2 (5)	3 (7)	21 (49)	0 (0)
Platelet count decreased	13 (30)	1 (2)	0 (0)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
Neutrophil count decreased	12 (28)	0 (0)	0 (0)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
White blood cell count decreased	11 (26)	0 (0)	1 (2)	2 (5)	8 (19)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	7 (16)	3 (7)	1 (2)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	5 (12)	1 (2)	1 (2)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	29 (67)	7 (16)	8 (19)	12 (28)	2 (5)	0 (0)
Hypokalaemia	11 (26)	3 (7)	5 (12)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Hypophosphataemia	11 (26)	2 (5)	1 (2)	8 (19)	0 (0)	0 (0)
Hypomagnesaemia	10 (23)	10 (23)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	7 (16)	6 (14)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	6 (14)	0 (0)	2 (5)	4 (9)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in  $\geq 10\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Hypocalcaemia	6 (14)	0 (0)	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (37)	7 (16)	6 (14)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Muscular weakness	5 (12)	3 (7)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Myalgia	5 (12)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (12)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Nervous system disorders	29 (67)	10 (23)	11 (26)	7 (16)	1 (2)	0 (0)
Headache	15 (35)	9 (21)	6 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tremor	11 (26)	10 (23)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	9 (21)	1 (2)	5 (12)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	7 (16)	2 (5)	2 (5)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Dizziness	5 (12)	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	24 (56)	8 (19)	13 (30)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	10 (23)	5 (12)	4 (9)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Insomnia	6 (14)	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	5 (12)	2 (5)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	26 (60)	7 (16)	7 (16)	7 (16)	4 (9)	1 (2)
Hypoxia	13 (30)	1 (2)	4 (9)	5 (12)	3 (7)	0 (0)
Cough	6 (14)	5 (12)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoea	5 (12)	3 (7)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (30)	8 (19)	5 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	31 (72)	1 (2)	14 (33)	13 (30)	3 (7)	0 (0)
Hypotension	27 (63)	1 (2)	12 (28)	11 (26)	3 (7)	0 (0)
Hypertension	6 (14)	0 (0)	4 (9)	2 (5)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in >=10% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesoct Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.3c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	63 (100)	0 (0)	2 (3)	11 (17)	40 (63)	10 (16)
Blood and lymphatic system disorders	47 (75)	0 (0)	2 (3)	27 (43)	18 (29)	0 (0)
Anaemia	35 (56)	0 (0)	3 (5)	32 (51)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	11 (17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (17)	0 (0)
Thrombocytopenia	9 (14)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Cardiac disorders	41 (65)	11 (17)	26 (41)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Sinus tachycardia	22 (35)	8 (13)	11 (17)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	15 (24)	3 (5)	11 (17)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Eye disorders	14 (22)	10 (16)	3 (5)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	50 (79)	23 (37)	20 (32)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Nausea	27 (43)	18 (29)	8 (13)	0 (0)	1 (2)	0 (0)
Diarrhoea	19 (30)	14 (22)	2 (3)	2 (3)	1 (2)	0 (0)
Constipation	17 (27)	12 (19)	5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Abdominal pain	13 (21)	7 (11)	6 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vomiting	12 (19)	8 (13)	2 (3)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	63 (100)	6 (10)	31 (49)	24 (38)	2 (3)	0 (0)
Pyrexia	62 (98)	9 (14)	29 (46)	22 (35)	2 (3)	0 (0)
Chills	24 (38)	20 (32)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	20 (32)	12 (19)	7 (11)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	13 (21)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Pain	9 (14)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Immune system disorders	12 (19)	4 (6)	6 (10)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	28 (44)	7 (11)	4 (6)	8 (13)	6 (10)	3 (5)
Injury, poisoning and procedural complications	11 (17)	5 (8)	4 (6)	1 (2)	0 (0)	1 (2)
Investigations	42 (67)	2 (3)	4 (6)	7 (11)	29 (46)	0 (0)
Platelet count decreased	21 (33)	1 (2)	0 (0)	2 (3)	18 (29)	0 (0)
Neutrophil count decreased	19 (30)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	15 (24)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	15 (24)	6 (10)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	14 (22)	5 (8)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
White blood cell count decreased	13 (21)	0 (0)	1 (2)	2 (3)	10 (16)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	46 (73)	8 (13)	12 (19)	21 (33)	5 (8)	0 (0)
Hypophosphataemia	22 (35)	2 (3)	2 (3)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Hypokalaemia	21 (33)	12 (19)	6 (10)	2 (3)	1 (2)	0 (0)
Hypomagnesaemia	18 (29)	18 (29)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	16 (25)	11 (17)	4 (6)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	13 (21)	0 (0)	8 (13)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 09Sep2020.						
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.						
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.						
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.						
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.						
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.						
Only including subject incidence of TEAEs occurring in $\geq 10\%$ of subjects by SOC/PT and worst grade.						
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.						
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39						

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.3c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Hypocalcaemia	13 (21)	1 (2)	8 (13)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Hyponatraemia	9 (14)	6 (10)	0 (0)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	25 (40)	11 (17)	10 (16)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Muscular weakness	9 (14)	6 (10)	2 (3)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (14)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Nervous system disorders	49 (78)	13 (21)	18 (29)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Headache	24 (38)	15 (24)	8 (13)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Tremor	19 (30)	15 (24)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	18 (29)	3 (5)	7 (11)	7 (11)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	16 (25)	3 (5)	5 (8)	8 (13)	0 (0)	0 (0)
Dizziness	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	38 (60)	12 (19)	21 (33)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	17 (27)	7 (11)	8 (13)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Anxiety	9 (14)	2 (3)	7 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Insomnia	9 (14)	5 (8)	4 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Agitation	7 (11)	1 (2)	5 (8)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	14 (22)	7 (11)	5 (8)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	42 (67)	12 (19)	11 (17)	12 (19)	6 (10)	1 (2)
Hypoxia	21 (33)	2 (3)	4 (6)	11 (17)	4 (6)	0 (0)
Cough	8 (13)	6 (10)	2 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspnoea	8 (13)	6 (10)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	22 (35)	14 (22)	8 (13)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Vascular disorders	47 (75)	2 (3)	20 (32)	19 (30)	6 (10)	0 (0)
Hypotension	42 (67)	2 (3)	18 (29)	16 (25)	6 (10)	0 (0)
Hypertension	9 (14)	0 (0)	5 (8)	4 (6)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs occurring in >=10% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39

Tabelle 4-137 (Anhang): Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.4c. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	18 (90)	0 (0)	0 (0)	10 (50)	6 (30)	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Disseminated intravascular coagulation	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	4 (20)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Sinus tachycardia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	2 (10)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	2 (10)	0 (0)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Colitis	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Ileus	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	4 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	4 (20)	0 (0)	0 (0)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Chills	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	8 (40)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Sepsis	4 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	1 (5)
Bacteraemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Catheter bacteraemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Escherichia bacteraemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Pneumonia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Fluid overload	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (10)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Carcinoma in situ	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nervous system disorders	12 (60)	0 (0)	2 (10)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	6 (30)	0 (0)	1 (5)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Aphasia	3 (15)	0 (0)	0 (0)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Headache	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Seizure	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Syncope	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Transient ischaemic attack	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	3 (15)	0 (0)	2 (10)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disorientation	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Restlessness	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TE SAEs occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.4c. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Renal and urinary disorders	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Acute kidney injury	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (15)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Hypoxia	3 (15)	1 (5)	0 (0)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Acute respiratory distress syndrome	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Pulmonary alveolar haemorrhage	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Tachypnoea	1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Vascular disorders	9 (45)	0 (0)	3 (15)	3 (15)	3 (15)	0 (0)
Hypotension	9 (45)	0 (0)	3 (15)	3 (15)	3 (15)	0 (0)
Hypertension	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TE SAEs occurring in  $\geq 5\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.5c. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	31 (72)	0 (0)	0 (0)	17 (40)	6 (14)	8 (19)
Blood and lymphatic system disorders	4 (9)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	2 (5)	0 (0)
Cardiac disorders	3 (7)	0 (0)	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	3 (7)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	12 (28)	1 (2)	7 (16)	2 (5)	2 (5)	0 (0)
Pyrexia	12 (28)	1 (2)	7 (16)	2 (5)	2 (5)	0 (0)
Infections and infestations	9 (21)	1 (2)	1 (2)	3 (7)	2 (5)	2 (5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Acute lymphocytic leukaemia	4 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Nervous system disorders	8 (19)	1 (2)	1 (2)	5 (12)	1 (2)	0 (0)
Encephalopathy	3 (7)	0 (0)	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	8 (19)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	4 (9)	1 (2)
Hypoxia	5 (12)	0 (0)	0 (0)	3 (7)	2 (5)	0 (0)
Respiratory failure	3 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (5)	1 (2)
Vascular disorders	14 (33)	0 (0)	2 (5)	9 (21)	3 (7)	0 (0)
Hypotension	14 (33)	0 (0)	2 (5)	9 (21)	3 (7)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TE SAEs occurring in  $\geq 5\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt Output Generated: 20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.6c. Subject Incidence of Treatment-emergent Serious Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any	Worst Grade 1	Worst Grade 2	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any TEAE	49 (78)	0 (0)	0 (0)	27 (43)	12 (19)	10 (16)
Blood and lymphatic system disorders	5 (8)	0 (0)	0 (0)	3 (5)	2 (3)	0 (0)
Cardiac disorders	7 (11)	1 (2)	5 (8)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	4 (6)	0 (0)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	5 (8)	1 (2)	1 (2)	3 (5)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	16 (25)	1 (2)	7 (11)	6 (10)	2 (3)	0 (0)
Pyrexia	16 (25)	1 (2)	7 (11)	6 (10)	2 (3)	0 (0)
Infections and infestations	17 (27)	1 (2)	1 (2)	6 (10)	6 (10)	3 (5)
Sepsis	6 (10)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (6)	2 (3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	6 (10)	0 (0)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Acute lymphocytic leukaemia	5 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Nervous system disorders	20 (32)	1 (2)	3 (5)	15 (24)	1 (2)	0 (0)
Encephalopathy	9 (14)	0 (0)	2 (3)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	5 (8)	0 (0)	1 (2)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	5 (8)	0 (0)	3 (5)	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	4 (6)	0 (0)	3 (5)	1 (2)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (17)	1 (2)	0 (0)	4 (6)	5 (8)	1 (2)
Hypoxia	8 (13)	1 (2)	0 (0)	4 (6)	3 (5)	0 (0)
Vascular disorders	23 (37)	0 (0)	5 (8)	12 (19)	6 (10)	0 (0)
Hypotension	23 (37)	0 (0)	5 (8)	12 (19)	6 (10)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.

Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any' column.

Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.

Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.

TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.

Only including subject incidence of TE SAEs occurring in  $\geq 5\%$  of subjects by SOC/PT and worst grade.

The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesocpt

Output Generated: 20220601T08:39



Tabelle 4-138 (Anhang): Häufige unerwünschte Ereignisse Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT (SAS);  
ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.7c. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any grade 3 or higher TEAE	20 (100)	3 (15)	15 (75)	2 (10)
Blood and lymphatic system disorders	15 (75)	9 (45)	6 (30)	0 (0)
Anaemia	11 (55)	11 (55)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	6 (30)	0 (0)	6 (30)	0 (0)
Febrile neutropenia	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Disseminated intravascular coagulation	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Tachycardia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	5 (25)	4 (20)	1 (5)	0 (0)
Vomiting	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Ascites	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Colitis	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Gastric haemorrhage	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Ileus	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Nausea	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Stomatitis	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	10 (50)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Pyrexia	9 (45)	9 (45)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Oedema peripheral	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Infections and infestations	8 (40)	3 (15)	4 (20)	1 (5)
Sepsis	4 (20)	0 (0)	3 (15)	1 (5)
Bacteraemia	2 (10)	1 (5)	1 (5)	0 (0)
Catheter bacteraemia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Escherichia bacteraemia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Pneumonia	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Upper respiratory tract infection	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Urinary tract infection	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Injury, poisoning and procedural complications	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Fall	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Investigations	12 (60)	4 (20)	8 (40)	0 (0)
Platelet count decreased	8 (40)	1 (5)	7 (35)	0 (0)
Neutrophil count decreased	7 (35)	3 (15)	4 (20)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
<p>Data cutoff date = 09Sep2020.  Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  Only including subject incidence of TEAEs <math>\geq</math> Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in <math>\geq</math>5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.</p>				
<p>Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_aegr3 Output Generated:  20220601T08:39</p>				

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.7c. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Aspartate aminotransferase increased	4 (20)	4 (20)	0 (0)	0 (0)
Blood bilirubin increased	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
White blood cell count decreased	2 (10)	0 (0)	2 (10)	0 (0)
Ejection fraction decreased	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Serum ferritin increased	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	12 (60)	9 (45)	3 (15)	0 (0)
Hypophosphataemia	10 (50)	9 (45)	1 (5)	0 (0)
Hyponatraemia	3 (15)	3 (15)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Fluid overload	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Hyperglycaemia	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Back pain	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Acute lymphocytic leukaemia	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Nervous system disorders	10 (50)	10 (50)	0 (0)	0 (0)
Aphasia	5 (25)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	5 (25)	5 (25)	0 (0)	0 (0)
Somnolence	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Dysarthria	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Headache	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Seizure	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Slow response to stimuli	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Syncope	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Psychiatric disorders	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Confusional state	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Disorientation	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Restlessness	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Renal and urinary disorders	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Acute kidney injury	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Reproductive system and breast disorders	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Menopausal symptoms	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (35)	5 (25)	2 (10)	0 (0)
Hypoxia	7 (35)	6 (30)	1 (5)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs  $\geq$  Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in  $\geq$ 5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aegr3 Output Generated:  
20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.7c. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 1, 1e6 Dose Level, Safety Analysis Set (EMA), N = 20)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Acute respiratory distress syndrome	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Apnoea	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Pulmonary alveolar haemorrhage	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Pulmonary oedema	1 (5)	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Respiratory failure	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Tachypnoea	1 (5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Vascular disorders	9 (45)	6 (30)	3 (15)	0 (0)
Hypotension	8 (40)	5 (25)	3 (15)	0 (0)
Hypertension	2 (10)	2 (10)	0 (0)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs >= Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aegr3 Output Generated:  
20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.8c. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 43)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any grade 3 or higher TEAE	41 (95)	8 (19)	25 (58)	8 (19)
Blood and lymphatic system disorders	30 (70)	18 (42)	12 (28)	0 (0)
Anaemia	21 (49)	21 (49)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	5 (12)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Thrombocytopenia	5 (12)	0 (0)	5 (12)	0 (0)
Febrile neutropenia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Sinus tachycardia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	16 (37)	14 (33)	2 (5)	0 (0)
Pyrexia	15 (35)	13 (30)	2 (5)	0 (0)
Infections and infestations	9 (21)	5 (12)	2 (5)	2 (5)
Investigations	24 (56)	3 (7)	21 (49)	0 (0)
Neutrophil count decreased	12 (28)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
Platelet count decreased	12 (28)	1 (2)	11 (26)	0 (0)
White blood cell count decreased	10 (23)	2 (5)	8 (19)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Lymphocyte count decreased	3 (7)	0 (0)	3 (7)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	14 (33)	12 (28)	2 (5)	0 (0)
Hypophosphataemia	8 (19)	8 (19)	0 (0)	0 (0)
Hyperglycaemia	4 (9)	4 (9)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Hypokalaemia	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (9)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Acute lymphocytic leukaemia	4 (9)	0 (0)	0 (0)	4 (9)
Nervous system disorders	8 (19)	7 (16)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	3 (7)	2 (5)	1 (2)	0 (0)
Psychiatric disorders	3 (7)	3 (7)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	12 (28)	7 (16)	4 (9)	1 (2)
Hypoxia	8 (19)	5 (12)	3 (7)	0 (0)
Respiratory failure	3 (7)	0 (0)	2 (5)	1 (2)
Vascular disorders	16 (37)	13 (30)	3 (7)	0 (0)
Hypotension	14 (33)	11 (26)	3 (7)	0 (0)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.  
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.  
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.  
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
Only including subject incidence of TEAEs >= Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in >=5% of subjects by SOC/PT and worst grade.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aegr3 Output Generated:  
20220601T08:39

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.2.2.9c. Subject Incidence of Grade 3 or Higher Treatment-emergent Adverse Events by System Organ Class, Preferred Term and Worst Grade (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA), N = 63)

MedDRA SOC Term, n (%) Preferred Term, n (%)	Any Grade 3 or Higher	Worst Grade 3	Worst Grade 4	Worst Grade 5
Subjects with any grade 3 or higher TEAE	61 (97)	11 (17)	40 (63)	10 (16)
Blood and lymphatic system disorders	45 (71)	27 (43)	18 (29)	0 (0)
Anaemia	32 (51)	32 (51)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	11 (17)	0 (0)	11 (17)	0 (0)
Thrombocytopenia	7 (11)	0 (0)	7 (11)	0 (0)
Febrile neutropenia	6 (10)	6 (10)	0 (0)	0 (0)
Cardiac disorders	4 (6)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Gastrointestinal disorders	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
General disorders and administration site conditions	26 (41)	24 (38)	2 (3)	0 (0)
Pyrexia	24 (38)	22 (35)	2 (3)	0 (0)
Infections and infestations	17 (27)	8 (13)	6 (10)	3 (5)
Sepsis	6 (10)	0 (0)	4 (6)	2 (3)
Investigations	36 (57)	7 (11)	29 (46)	0 (0)
Platelet count decreased	20 (32)	2 (3)	18 (29)	0 (0)
Neutrophil count decreased	19 (30)	4 (6)	15 (24)	0 (0)
White blood cell count decreased	12 (19)	2 (3)	10 (16)	0 (0)
Alanine aminotransferase increased	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Aspartate aminotransferase increased	7 (11)	6 (10)	1 (2)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	26 (41)	21 (33)	5 (8)	0 (0)
Hypophosphataemia	18 (29)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Hyperglycaemia	5 (8)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Hypocalcaemia	4 (6)	3 (5)	1 (2)	0 (0)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	4 (6)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	5 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Acute lymphocytic leukaemia	5 (8)	0 (0)	0 (0)	5 (8)
Nervous system disorders	18 (29)	17 (27)	1 (2)	0 (0)
Aphasia	8 (13)	8 (13)	0 (0)	0 (0)
Encephalopathy	8 (13)	7 (11)	1 (2)	0 (0)
Psychiatric disorders	5 (8)	5 (8)	0 (0)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	19 (30)	12 (19)	6 (10)	1 (2)
Hypoxia	15 (24)	11 (17)	4 (6)	0 (0)
Respiratory failure	4 (6)	0 (0)	3 (5)	1 (2)
Vascular disorders	25 (40)	19 (30)	6 (10)	0 (0)
Hypotension	22 (35)	16 (25)	6 (10)	0 (0)
Hypertension	4 (6)	4 (6)	0 (0)	0 (0)
Data cutoff date = 09Sep2020.				
Abbreviations: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT, preferred term; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event.				
Note: Preferred terms are sorted in descending order of total frequency in the 'Any Grade 3 or Higher' column.				
Adverse events are coded using MedDRA version 23.0 and graded using CTCAE 4.03.				
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once at the highest grade for this subject.				
TEAEs include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.				
Only including subject incidence of TEAEs $\geq$ Grade 3 by CTCAE 4.03 occurring in $\geq$ 5% of subjects by SOC/PT and worst grade.				
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.				
Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_aegr3 Output Generated: 20220601T08:39				

Tabelle 4-139 (Anhang): Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse - Subgruppenanalyse (SAS); ZUMA-3 (Datenschnitt: 09.09.2020)

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.1c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Age (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Age Category		Total (N = 63)
	< 65 Years (N = 51)	≥ 65 Years (N = 12)	
Any AE	51 (100)	12 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	49 (96)	12 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	45 (88)	12 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	40 (78)	10 (83)	50 (79)
Any serious AE	40 (78)	9 (75)	49 (78)
Neurologic events	34 (67)	9 (75)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	34 (67)	5 (42)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	29 (57)	9 (75)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	23 (45)	5 (42)	28 (44)
Serious CRS symptoms	21 (41)	6 (50)	27 (43)
Serious neurologic events	16 (31)	5 (42)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	15 (29)	5 (42)	20 (32)
Other infections	16 (31)	2 (17)	18 (29)
Serious other infections	10 (20)	2 (17)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	9 (18)	3 (25)	12 (19)
Bacterial infections	5 (10)	2 (17)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (6)	3 (25)	6 (10)
Cardiac failures	3 (6)	2 (17)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (8)	1 (8)	5 (8)
Viral infections	3 (6)	1 (8)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	2 (4)	1 (8)	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (4)	1 (8)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (8)	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (8)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.2c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Sex (Combined Phase 1, 1c6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Sex		Total (N = 63)
	Male (N = 30)	Female (N = 33)	
Any AE	30 (100)	33 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	29 (97)	32 (97)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	28 (93)	29 (88)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	23 (77)	27 (82)	50 (79)
Any serious AE	21 (70)	28 (85)	49 (78)
Neurologic events	21 (70)	22 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	17 (57)	22 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	18 (60)	20 (61)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	13 (43)	15 (45)	28 (44)
Serious CRS symptoms	10 (33)	17 (52)	27 (43)
Serious neurologic events	8 (27)	13 (39)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (23)	13 (39)	20 (32)
Other infections	7 (23)	11 (33)	18 (29)
Serious other infections	5 (17)	7 (21)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	5 (17)	7 (21)	12 (19)
Bacterial infections	1 (3)	6 (18)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (13)	2 (6)	6 (10)
Cardiac failures	2 (7)	3 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	3 (10)	2 (6)	5 (8)
Viral infections	3 (10)	1 (3)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	1 (3)	2 (6)	3 (5)
Serious bacterial infections	0	3 (9)	3 (5)
Serious opportunistic infections	1 (3)	2 (6)	3 (5)
Serious viral infections	2 (7)	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.3c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Race (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Race							Total (N = 63)
	American Indian or Alaska Native (N = 1)	Asian (N = 4)	African American (N = 1)	Native Hawaiian or Other Pacific Islander (N = 1)	White (N = 46)	Other (N = 7)	Missing (N = 3)	
Any AE	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	46 (100)	7 (100)	3 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	44 (96)	7 (100)	3 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	41 (89)	6 (86)	3 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	36 (78)	5 (71)	2 (67)	50 (79)
Any serious AE	1 (100)	2 (50)	0	1 (100)	35 (76)	7 (100)	3 (100)	49 (78)
Neurologic events	1 (100)	1 (25)	0	1 (100)	33 (72)	5 (71)	2 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	1 (100)	3 (75)	0	1 (100)	27 (59)	6 (86)	1 (33)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	1 (100)	1 (25)	0	1 (100)	29 (63)	4 (57)	2 (67)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	1 (100)	4 (100)	1 (100)	1 (100)	19 (41)	1 (14)	1 (33)	28 (44)
Serious CRS symptoms	1 (100)	2 (50)	0	1 (100)	16 (35)	4 (57)	3 (100)	27 (43)
Serious neurologic events	0	1 (25)	0	1 (100)	16 (35)	1 (14)	2 (67)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	0	1 (25)	0	1 (100)	15 (33)	1 (14)	2 (67)	20 (32)
Other infections	1 (100)	1 (25)	0	1 (100)	13 (28)	2 (29)	0	18 (29)
Serious other infections	0	1 (25)	0	0	9 (20)	2 (29)	0	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	0	0	1 (100)	1 (100)	9 (20)	0	1 (33)	12 (19)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesi Output Generated: 20220831T14:25



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.3c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Race (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Race							Total (N = 63)
	American Indian or Alaska Native (N = 1)	Asian (N = 4)	African American (N = 1)	Native Hawaiian or Other Pacific Islander (N = 1)	White (N = 46)	Other (N = 7)	Missing (N = 3)	
Bacterial infections	0	0	0	0	5 (11)	1 (14)	1 (33)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	0	0	0	5 (11)	0	1 (33)	6 (10)
Cardiac failures	0	0	0	0	4 (9)	1 (14)	0	5 (8)
Opportunistic infections	0	0	0	0	4 (9)	1 (14)	0	5 (8)
Viral infections	0	1 (25)	0	0	3 (7)	0	0	4 (6)
Graft-versus-host-disease	0	0	0	0	3 (7)	0	0	3 (5)
Serious bacterial infections	0	0	0	0	3 (7)	0	0	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	0	0	0	3 (7)	0	0	3 (5)
Serious viral infections	0	0	0	0	2 (4)	0	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.4c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Country (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Country				Total (N = 63)
	USA (N = 52)	France (N = 8)	Germany (N = 2)	Netherlands (N = 1)	
Any AE	52 (100)	8 (100)	2 (100)	1 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	51 (98)	7 (88)	2 (100)	1 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	47 (90)	7 (88)	2 (100)	1 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	40 (77)	7 (88)	2 (100)	1 (100)	50 (79)
Any serious AE	41 (79)	6 (75)	1 (50)	1 (100)	49 (78)
Neurologic events	36 (69)	6 (75)	0	1 (100)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	36 (69)	2 (25)	1 (50)	0	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	32 (62)	5 (63)	0	1 (100)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	22 (42)	4 (50)	1 (50)	1 (100)	28 (44)
Serious CRS symptoms	20 (38)	6 (75)	0	1 (100)	27 (43)
Serious neurologic events	19 (37)	2 (25)	0	0	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	18 (35)	2 (25)	0	0	20 (32)
Other infections	16 (31)	1 (13)	0	1 (100)	18 (29)
Serious other infections	11 (21)	1 (13)	0	0	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	8 (15)	3 (38)	1 (50)	0	12 (19)
Bacterial infections	5 (10)	1 (13)	1 (50)	0	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (8)	1 (13)	1 (50)	0	6 (10)
Cardiac failures	5 (10)	0	0	0	5 (8)
Opportunistic infections	4 (8)	1 (13)	0	0	5 (8)
Viral infections	3 (6)	1 (13)	0	0	4 (6)
Graft-versus-host-disease	2 (4)	0	1 (50)	0	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (4)	0	1 (50)	0	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (13)	0	0	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (13)	0	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: AD\_SL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.5c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Region (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Region		
	North America (N = 52)	Europe (N = 11)	Total (N = 63)
Any AE	52 (100)	11 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	51 (98)	10 (91)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	47 (90)	10 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	40 (77)	10 (91)	50 (79)
Any serious AE	41 (79)	8 (73)	49 (78)
Neurologic events	36 (69)	7 (64)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	36 (69)	3 (27)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	32 (62)	6 (55)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	22 (42)	6 (55)	28 (44)
Serious CRS symptoms	20 (38)	7 (64)	27 (43)
Serious neurologic events	19 (37)	2 (18)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	18 (35)	2 (18)	20 (32)
Other infections	16 (31)	2 (18)	18 (29)
Serious other infections	11 (21)	1 (9)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	8 (15)	4 (36)	12 (19)
Bacterial infections	5 (10)	2 (18)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (8)	2 (18)	6 (10)
Cardiac failures	5 (10)	0	5 (8)
Opportunistic infections	4 (8)	1 (9)	5 (8)
Viral infections	3 (6)	1 (9)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	2 (4)	1 (9)	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (4)	1 (9)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (9)	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (9)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.6c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Primary Refractory (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Primary Refractory		Total (N = 63)
	Yes (N = 17)	No (N = 46)	
Any AE	17 (100)	46 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	17 (100)	44 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	16 (94)	41 (89)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	12 (71)	38 (83)	50 (79)
Any serious AE	12 (71)	37 (80)	49 (78)
Neurologic events	12 (71)	31 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	12 (71)	27 (59)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	10 (59)	28 (61)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	5 (29)	23 (50)	28 (44)
Serious CRS symptoms	8 (47)	19 (41)	27 (43)
Serious neurologic events	3 (18)	18 (39)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	3 (18)	17 (37)	20 (32)
Other infections	5 (29)	13 (28)	18 (29)
Serious other infections	3 (18)	9 (20)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	1 (6)	11 (24)	12 (19)
Bacterial infections	1 (6)	6 (13)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (13)	6 (10)
Cardiac failures	3 (18)	2 (4)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Viral infections	1 (6)	3 (7)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	1 (6)	2 (4)	3 (5)
Serious bacterial infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.7c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Relapse/Refractory after Two or More Lines of Prior Therapy (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Relapse/Refractory after $\geq 2$ Lines of Therapy		
	Yes (N = 49)	No (N = 14)	Total (N = 63)
Any AE	49 (100)	14 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq 3$ AE	48 (98)	13 (93)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	44 (90)	13 (93)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	38 (78)	12 (86)	50 (79)
Any serious AE	40 (82)	9 (64)	49 (78)
Neurologic events	33 (67)	10 (71)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	31 (63)	8 (57)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	30 (61)	8 (57)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	22 (45)	6 (43)	28 (44)
Serious CRS symptoms	21 (43)	6 (43)	27 (43)
Serious neurologic events	15 (31)	6 (43)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	14 (29)	6 (43)	20 (32)
Other infections	16 (33)	2 (14)	18 (29)
Serious other infections	10 (20)	2 (14)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	8 (16)	4 (29)	12 (19)
Bacterial infections	5 (10)	2 (14)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	5 (10)	1 (7)	6 (10)
Cardiac failures	5 (10)	0	5 (8)
Opportunistic infections	5 (10)	0	5 (8)
Viral infections	4 (8)	0	4 (6)
Graft-versus-host-disease	3 (6)	0	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (4)	1 (7)	3 (5)
Serious opportunistic infections	3 (6)	0	3 (5)
Serious viral infections	2 (4)	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADL, ADAE, ADGERPA Program Name: t\_aesi Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.8c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by First Relapse within 12 Months (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	First Relapse ≤ 12 Months		Total (N = 63)
	Yes (N = 20)	No (N = 43)	
Any AE	20 (100)	43 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	19 (95)	42 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	17 (85)	40 (93)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	15 (75)	35 (81)	50 (79)
Any serious AE	14 (70)	35 (81)	49 (78)
Neurologic events	13 (65)	30 (70)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	10 (50)	29 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	12 (60)	26 (60)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	12 (60)	16 (37)	28 (44)
Serious CRS symptoms	8 (40)	19 (44)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (35)	14 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (35)	13 (30)	20 (32)
Other infections	2 (10)	16 (37)	18 (29)
Serious other infections	2 (10)	10 (23)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	6 (30)	6 (14)	12 (19)
Bacterial infections	3 (15)	4 (9)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (15)	3 (7)	6 (10)
Cardiac failures	1 (5)	4 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (12)	5 (8)
Viral infections	0	4 (9)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Serious bacterial infections	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (5)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.9c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Relapse/Refractory Post SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Relapse/Refractory Post SCT		
	Yes (N = 25)	No (N = 38)	Total (N = 63)
Any AE	25 (100)	38 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	24 (96)	37 (97)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	21 (84)	36 (95)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	20 (80)	30 (79)	50 (79)
Any serious AE	21 (84)	28 (74)	49 (78)
Neurologic events	16 (64)	27 (71)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	15 (60)	24 (63)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	13 (52)	25 (66)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (40)	18 (47)	28 (44)
Serious CRS symptoms	12 (48)	15 (39)	27 (43)
Serious neurologic events	8 (32)	13 (34)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (28)	13 (34)	20 (32)
Other infections	6 (24)	12 (32)	18 (29)
Serious other infections	2 (8)	10 (26)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	6 (24)	6 (16)	12 (19)
Bacterial infections	4 (16)	3 (8)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (12)	3 (8)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (13)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (16)	1 (3)	5 (8)
Viral infections	3 (12)	1 (3)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious viral infections	2 (8)	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.10c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Prior Blinatumomab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Prior Blinatumomab		Total (N = 63)
	Yes (N = 30)	No (N = 33)	
Any AE	30 (100)	33 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	29 (97)	32 (97)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	26 (87)	31 (94)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	21 (70)	29 (88)	50 (79)
Any serious AE	25 (83)	24 (73)	49 (78)
Neurologic events	20 (67)	23 (70)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	18 (60)	21 (64)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	17 (57)	21 (64)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (33)	18 (55)	28 (44)
Serious CRS symptoms	12 (40)	15 (45)	27 (43)
Serious neurologic events	10 (33)	11 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	9 (30)	11 (33)	20 (32)
Other infections	11 (37)	7 (21)	18 (29)
Serious other infections	8 (27)	4 (12)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	3 (10)	9 (27)	12 (19)
Bacterial infections	4 (13)	3 (9)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	1 (3)	5 (15)	6 (10)
Cardiac failures	3 (10)	2 (6)	5 (8)
Opportunistic infections	3 (10)	2 (6)	5 (8)
Viral infections	3 (10)	1 (3)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	2 (7)	1 (3)	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (7)	1 (3)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (7)	1 (3)	3 (5)
Serious viral infections	1 (3)	1 (3)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.11c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Blinatumomab as the Last Prior Therapy (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Blinatumomab as the Last Prior Therapy		
	Yes (N = 14)	No (N = 49)	Total (N = 63)
Any AE	14 (100)	49 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	14 (100)	47 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	12 (86)	45 (92)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	11 (79)	39 (80)	50 (79)
Any serious AE	12 (86)	37 (76)	49 (78)
Neurologic events	9 (64)	34 (69)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	9 (64)	30 (61)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	9 (64)	29 (59)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	4 (29)	24 (49)	28 (44)
Serious CRS symptoms	5 (36)	22 (45)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (50)	14 (29)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (50)	13 (27)	20 (32)
Other infections	6 (43)	12 (24)	18 (29)
Serious other infections	5 (36)	7 (14)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	2 (14)	10 (20)	12 (19)
Bacterial infections	3 (21)	4 (8)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (12)	6 (10)
Cardiac failures	1 (7)	4 (8)	5 (8)
Opportunistic infections	2 (14)	3 (6)	5 (8)
Viral infections	0	4 (8)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	0	3 (6)	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (14)	1 (2)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (14)	1 (2)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)
Data cutoff date = 09Sep2020. Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome. Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column. Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject. Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included. The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.			
Data Source: ADL, ADAE, ADGERPA Program Name: t_aesi Output Generated: 20220831T14:25			

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.12c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Prior Inotuzumab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Prior Inotuzumab		Total (N = 63)
	Yes (N = 14)	No (N = 49)	
Any AE	14 (100)	49 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	13 (93)	48 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	13 (93)	44 (90)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	12 (86)	38 (78)	50 (79)
Any serious AE	12 (86)	37 (76)	49 (78)
Neurologic events	11 (79)	32 (65)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	10 (71)	29 (59)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	9 (64)	29 (59)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	7 (50)	21 (43)	28 (44)
Serious CRS symptoms	7 (50)	20 (41)	27 (43)
Serious neurologic events	4 (29)	17 (35)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	3 (21)	17 (35)	20 (32)
Other infections	6 (43)	12 (24)	18 (29)
Serious other infections	3 (21)	9 (18)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	2 (14)	10 (20)	12 (19)
Bacterial infections	1 (7)	6 (12)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	2 (14)	4 (8)	6 (10)
Cardiac failures	2 (14)	3 (6)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (7)	4 (8)	5 (8)
Viral infections	1 (7)	3 (6)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	0	3 (6)	3 (5)
Serious bacterial infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	1 (7)	1 (2)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.13c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Prior Allogeneic SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Prior Allogeneic SCT		
	Yes (N = 24)	No (N = 39)	Total (N = 63)
Any AE	24 (100)	39 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	24 (100)	37 (95)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	21 (88)	36 (92)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	20 (83)	30 (77)	50 (79)
Any serious AE	21 (88)	28 (72)	49 (78)
Neurologic events	15 (63)	28 (72)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	15 (63)	24 (62)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	13 (54)	25 (64)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (42)	18 (46)	28 (44)
Serious CRS symptoms	12 (50)	15 (38)	27 (43)
Serious neurologic events	8 (33)	13 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (29)	13 (33)	20 (32)
Other infections	6 (25)	12 (31)	18 (29)
Serious other infections	2 (8)	10 (26)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	6 (25)	6 (15)	12 (19)
Bacterial infections	4 (17)	3 (8)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (13)	3 (8)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (13)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (17)	1 (3)	5 (8)
Viral infections	3 (13)	1 (3)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (8)	1 (3)	3 (5)
Serious viral infections	2 (8)	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.14c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Baseline Extramedullary Disease (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Baseline Extramedullary Disease		
	Yes (N = 7)	No (N = 56)	Total (N = 63)
Any AE	7 (100)	56 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	7 (100)	54 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	6 (86)	51 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	5 (71)	45 (80)	50 (79)
Any serious AE	6 (86)	43 (77)	49 (78)
Neurologic events	5 (71)	38 (68)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	6 (86)	33 (59)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	5 (71)	33 (59)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	1 (14)	27 (48)	28 (44)
Serious CRS symptoms	4 (57)	23 (41)	27 (43)
Serious neurologic events	3 (43)	18 (32)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	3 (43)	17 (30)	20 (32)
Other infections	1 (14)	17 (30)	18 (29)
Serious other infections	1 (14)	11 (20)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	1 (14)	11 (20)	12 (19)
Bacterial infections	2 (29)	5 (9)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (11)	6 (10)
Cardiac failures	1 (14)	4 (7)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (9)	5 (8)
Viral infections	0	4 (7)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	1 (14)	2 (4)	3 (5)
Serious bacterial infections	1 (14)	2 (4)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (5)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.15c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Number of Lines of Prior Therapy (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Number of Lines of Prior Therapy		Total (N = 63)
	1 (N = 11)	> 1 (N = 52)	
Any AE	11 (100)	52 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	10 (91)	51 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	10 (91)	47 (90)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	9 (82)	41 (79)	50 (79)
Any serious AE	6 (55)	43 (83)	49 (78)
Neurologic events	8 (73)	35 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	5 (45)	34 (65)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	6 (55)	32 (62)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	6 (55)	22 (42)	28 (44)
Serious CRS symptoms	4 (36)	23 (44)	27 (43)
Serious neurologic events	4 (36)	17 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	4 (36)	16 (31)	20 (32)
Other infections	2 (18)	16 (31)	18 (29)
Serious other infections	2 (18)	10 (19)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	4 (36)	8 (15)	12 (19)
Bacterial infections	1 (9)	6 (12)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	1 (9)	5 (10)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (10)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (10)	5 (8)
Viral infections	0	4 (8)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	0	3 (6)	3 (5)
Serious bacterial infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.16c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by % Bone Marrow Blasts at Screening (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Bone Marrow Blasts at Screening		Total (N = 63)
	≤ 25 % (N = 17)	> 25 % (N = 46)	
Any AE	17 (100)	46 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	17 (100)	44 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	16 (94)	41 (89)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	15 (88)	35 (76)	50 (79)
Any serious AE	11 (65)	38 (83)	49 (78)
Neurologic events	11 (65)	32 (70)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	11 (65)	28 (61)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	10 (59)	28 (61)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	10 (59)	18 (39)	28 (44)
Serious CRS symptoms	5 (29)	22 (48)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (41)	14 (30)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (41)	13 (28)	20 (32)
Other infections	3 (18)	15 (33)	18 (29)
Serious other infections	1 (6)	11 (24)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	4 (24)	8 (17)	12 (19)
Bacterial infections	1 (6)	6 (13)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	0	6 (13)	6 (10)
Cardiac failures	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (11)	5 (8)
Viral infections	0	4 (9)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	1 (6)	2 (4)	3 (5)
Serious bacterial infections	1 (6)	2 (4)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.17c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by % Bone Marrow Blasts at Baseline (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Bone Marrow Blasts at Baseline		Total (N = 63)
	≤ 25 % (N = 21)	> 25 % (N = 42)	
Any AE	21 (100)	42 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	19 (90)	42 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	19 (90)	38 (90)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	15 (71)	35 (83)	50 (79)
Any serious AE	13 (62)	36 (86)	49 (78)
Neurologic events	15 (71)	28 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	11 (52)	28 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	13 (62)	25 (60)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	8 (38)	20 (48)	28 (44)
Serious CRS symptoms	6 (29)	21 (50)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (33)	14 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (33)	13 (31)	20 (32)
Other infections	3 (14)	15 (36)	18 (29)
Serious other infections	1 (5)	11 (26)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	5 (24)	7 (17)	12 (19)
Bacterial infections	2 (10)	5 (12)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (14)	3 (7)	6 (10)
Cardiac failures	3 (14)	2 (5)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (12)	5 (8)
Viral infections	0	4 (10)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	1 (5)	2 (5)	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (10)	1 (2)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (5)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.18c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by CD19 Expression (% Lymphoblast) Based on Central Lab (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	CD19 Expression at Baseline			Total (N = 63)
	≥ 95 % (N = 46)	< 95 % (N = 13)	Missing (N = 4)	
Any AE	46 (100)	13 (100)	4 (100)	63 (100)
Worst grade ≥ 3 AE	45 (98)	12 (92)	4 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	42 (91)	12 (92)	3 (75)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	37 (80)	10 (77)	3 (75)	50 (79)
Any serious AE	35 (76)	10 (77)	4 (100)	49 (78)
Neurologic events	31 (67)	9 (69)	3 (75)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	31 (67)	5 (38)	3 (75)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	26 (57)	9 (69)	3 (75)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	20 (43)	7 (54)	1 (25)	28 (44)
Serious CRS symptoms	19 (41)	6 (46)	2 (50)	27 (43)
Serious neurologic events	15 (33)	3 (23)	3 (75)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	14 (30)	3 (23)	3 (75)	20 (32)
Other infections	13 (28)	2 (15)	3 (75)	18 (29)
Serious other infections	8 (17)	1 (8)	3 (75)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	9 (20)	3 (23)	0	12 (19)
Bacterial infections	6 (13)	0	1 (25)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	4 (9)	2 (15)	0	6 (10)
Cardiac failures	3 (7)	1 (8)	1 (25)	5 (8)
Opportunistic infections	4 (9)	0	1 (25)	5 (8)
Viral infections	4 (9)	0	0	4 (6)
Graft-versus-host-disease	3 (7)	0	0	3 (5)
Serious bacterial infections	2 (4)	0	1 (25)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	0	1 (25)	3 (5)
Serious viral infections	2 (4)	0	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25



Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.19c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Philadelphia Chromosome t(9;22) (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Philadelphia Chromosome		Total (N = 63)
	Yes (N = 16)	No (N = 47)	
Any AE	16 (100)	47 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	15 (94)	46 (98)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	14 (88)	43 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	13 (81)	37 (79)	50 (79)
Any serious AE	12 (75)	37 (79)	49 (78)
Neurologic events	12 (75)	31 (66)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	8 (50)	31 (66)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	9 (56)	29 (62)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	7 (44)	21 (45)	28 (44)
Serious CRS symptoms	8 (50)	19 (40)	27 (43)
Serious neurologic events	5 (31)	16 (34)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	4 (25)	16 (34)	20 (32)
Other infections	2 (13)	16 (34)	18 (29)
Serious other infections	1 (6)	11 (23)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	3 (19)	9 (19)	12 (19)
Bacterial infections	1 (6)	6 (13)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	2 (13)	4 (9)	6 (10)
Cardiac failures	2 (13)	3 (6)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Viral infections	0	4 (9)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	0	3 (6)	3 (5)
Serious bacterial infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.20c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by CNS status at Screening (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	CNS Status at Screening			Total (N = 63)
	CNS-1 (N = 54)	CNS-2 (N = 6)	Missing (N = 3)	
Any AE	54 (100)	6 (100)	3 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	53 (98)	5 (83)	3 (100)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	50 (93)	4 (67)	3 (100)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	42 (78)	5 (83)	3 (100)	50 (79)
Any serious AE	41 (76)	5 (83)	3 (100)	49 (78)
Neurologic events	37 (69)	4 (67)	2 (67)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	33 (61)	4 (67)	2 (67)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	32 (59)	4 (67)	2 (67)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	24 (44)	3 (50)	1 (33)	28 (44)
Serious CRS symptoms	24 (44)	1 (17)	2 (67)	27 (43)
Serious neurologic events	18 (33)	2 (33)	1 (33)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	17 (31)	2 (33)	1 (33)	20 (32)
Other infections	15 (28)	3 (50)	0	18 (29)
Serious other infections	11 (20)	1 (17)	0	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	9 (17)	2 (33)	1 (33)	12 (19)
Bacterial infections	5 (9)	1 (17)	1 (33)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	3 (6)	2 (33)	1 (33)	6 (10)
Cardiac failures	5 (9)	0	0	5 (8)
Opportunistic infections	4 (7)	1 (17)	0	5 (8)
Viral infections	3 (6)	1 (17)	0	4 (6)
Graft-versus-host-disease	3 (6)	0	0	3 (5)
Serious bacterial infections	1 (2)	1 (17)	1 (33)	3 (5)
Serious opportunistic infections	2 (4)	1 (17)	0	3 (5)
Serious viral infections	1 (2)	1 (17)	0	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.21c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Subsequent Allogeneic SCT (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Subsequent Allogeneic SCT		Total (N = 63)
	Yes (N = 10)	No (N = 53)	
Any AE	10 (100)	53 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	10 (100)	51 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	10 (100)	47 (89)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	9 (90)	41 (77)	50 (79)
Any serious AE	5 (50)	44 (83)	49 (78)
Neurologic events	4 (40)	39 (74)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	5 (50)	34 (64)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	4 (40)	34 (64)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	8 (80)	20 (38)	28 (44)
Serious CRS symptoms	2 (20)	25 (47)	27 (43)
Serious neurologic events	1 (10)	20 (38)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	1 (10)	19 (36)	20 (32)
Other infections	3 (30)	15 (28)	18 (29)
Serious other infections	2 (20)	10 (19)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	2 (20)	10 (19)	12 (19)
Bacterial infections	1 (10)	6 (11)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	1 (10)	5 (9)	6 (10)
Cardiac failures	0	5 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	0	5 (9)	5 (8)
Viral infections	1 (10)	3 (6)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	1 (10)	2 (4)	3 (5)
Serious bacterial infections	1 (10)	2 (4)	3 (5)
Serious opportunistic infections	0	3 (6)	3 (5)
Serious viral infections	0	2 (4)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25

Kite Pharma, Inc.

Confidential

Protocol: KTE-C19-103

Table 14.3.20.22c. Subject Incidence of Treatment-emergent Adverse Events of Interest by Baseline ECOG Performance Status (Combined Phase 1, 1e6 Dose Level and Phase 2, Safety Analysis Set (EMA))

	Baseline ECOG Performance Status		
	0 (N = 18)	1 (N = 45)	Total (N = 63)
Any AE	18 (100)	45 (100)	63 (100)
Worst grade $\geq$ 3 AE	18 (100)	43 (96)	61 (97)
Cytokine Release Syndrome	16 (89)	41 (91)	57 (90)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia	16 (89)	34 (76)	50 (79)
Any serious AE	15 (83)	34 (76)	49 (78)
Neurologic events	10 (56)	33 (73)	43 (68)
Cardiac arrhythmias	11 (61)	28 (62)	39 (62)
KTE-X19-related neurologic events	10 (56)	28 (62)	38 (60)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 30	9 (50)	19 (42)	28 (44)
Serious CRS symptoms	9 (50)	18 (40)	27 (43)
Serious neurologic events	7 (39)	14 (31)	21 (33)
KTE-X19-related serious neurologic events	7 (39)	13 (29)	20 (32)
Other infections	5 (28)	13 (29)	18 (29)
Serious other infections	2 (11)	10 (22)	12 (19)
Thrombocytopenia, neutropenia or anemia present on or after day 93	5 (28)	7 (16)	12 (19)
Bacterial infections	0	7 (16)	7 (11)
Hypogammaglobulinemia	2 (11)	4 (9)	6 (10)
Cardiac failures	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Opportunistic infections	1 (6)	4 (9)	5 (8)
Viral infections	2 (11)	2 (4)	4 (6)
Graft-versus-host-disease	2 (11)	1 (2)	3 (5)
Serious bacterial infections	0	3 (7)	3 (5)
Serious opportunistic infections	1 (6)	2 (4)	3 (5)
Serious viral infections	1 (6)	1 (2)	2 (3)

Data cutoff date = 09Sep2020.  
Abbreviations: AE, adverse event; CRS, cytokine release syndrome.  
Note: Adverse events of interest are sorted in descending order of frequency in the 'Total' column.  
Multiple incidences of the same AE in one subject are counted once per subject.  
Treatment-emergent adverse events include all AEs with an onset on or after initiation of the KTE-X19 infusion. For subjects who underwent retreatment with KTE-X19, the AEs occurring during the retreatment period are not included.  
The safety analysis set (EMA) is defined as all subjects treated with KTE-X19 who were 26 years old or older.

Data Source: ADSL, ADAE, ADGERPA    Program Name: t\_aesi    Output Generated: 20220831T14:25