

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie)

Addendum zum Projekt A24-71
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

ADDENDUM

Projekt: A24-109

Version: 1.0

Stand: 27.11.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1888

DOI: 10.60584/A24-109

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie) – Addendum zum Projekt A24-71

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.11.2024

Interne Projektnummer

A24-109

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-109>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBl, Zweitlinie); Addendum zum Projekt A24-71 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-109>.

Schlagwörter

Axicabtagen Ciloleucel, Lymphom – Großzelliges – Diffuses – B-Zell, Nutzenbewertung, NCT03391466

Keywords

Axicabtagene Ciloleucel, Lymphoma – Large B-Cell – Diffuse, Benefit Assessment, NCT03391466

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Jonas Goretzko
- Ulrich Grouven
- Philip Kranz
- Ulrike Seay

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Nachgereichte Analysen zum mEFS1 und mEFS2	2
2.2 Angaben zur Patientenpopulation, sowie zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern.....	5
2.3 Zusammenfassung.....	6
3 Literatur	7
Anhang A Ergänzende Darstellung der mit den Stellungnahmen vorgelegten Analysen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes.....	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 2: Ergebnisse (mEFS1.1 und mEFS2.1) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen- Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	8
Tabelle 3: Ergebnisse (mEFS1.2 und mEFS2.2) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen- Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT	10

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CAR	Chimeric-Antigen-Receptor
CR	komplettes Ansprechen
DLBCL	diffus großzelliges B-Zell-Lymphom
EFS	ereignisfreies Überleben
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HGBL	hochmalignes B-Zell-Lymphom
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mEFS	modifiziertes ereignisfreies Überleben
PD	progressive disease (fortschreitende Erkrankung)
PR	partielltes Ansprechen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin
R-GDP	Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	relatives Risiko
RSV	Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus
SD	stable disease (stabile Erkrankung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SZT	Stammzelltransplantation
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.11.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A24-71 (Axicabtagen-Ciloleucel – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) im Stellungnahmeverfahren [2] nachgereichten Auswertungen und Angaben zur Studie ZUMA-7 unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3]. Die nachgereichten Auswertungen und Angaben umfassen Analysen zum modifizierten ereignisfreien Überleben (mEFS)1.1 / 1.2 und mEFS2.1 / 2.2, Angaben zur medianen Krankheitsdauer, Angaben zu vor der Behandlung verstorbenen Patientinnen und Patienten, Angaben zu der Zeit bis zum Abschluss der autologen Stammzelltransplantation(SZT)-Behandlung und die Beobachtungsdauer für das mEFS2.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Das Ziel der Nutzenbewertung A24-71 [1] war die Bewertung des Zusatznutzens von Axicabtagen-Ciloleucel im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) oder hochmalignem B-Zell-Lymphom (HGBL), das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie war eine Induktionstherapie unter Auswahl von R-GDP (Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason), R-ICE (Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid) oder R-DHAP (Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin) gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener SZT bei Ansprechen auf die Induktionstherapie.

Die vom pU vorgelegte randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ZUMA-7 wurde für die Nutzenbewertung herangezogen und ist in der Dossierbewertung A24-71 beschrieben [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens reichte der pU neben neuen Analysen zum mEFS auch einige fehlende Angaben zur Patientenpopulation, sowie zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern nach. Auftragsgemäß werden die neuen Auswertungen und Angaben im Folgenden bewertet und dargestellt.

2.1 Nachgereichte Analysen zum mEFS1 und mEFS2

Mit seinem Dossier hat der pU für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes Analysen zum mEFS1 und mEFS2 eingereicht (für eine detaillierte Beschreibung dieser Analysen siehe [1]), welche für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Im Rahmen der Stellungnahme reicht der pU nun überarbeitete Analysen zum mEFS1 und mEFS2 (vom pU mEFS1.1 / 2.1 bzw. mEFS1.2 / 2.2 bezeichnet) nach. Die nachgereichten Analysen bieten im Vergleich zu den bereits in der Dossierbewertung herangezogenen Auswertungen keinen Erkenntnisgewinn und sind zudem unvollständig, da keine Subgruppenanalysen und Kaplan-Meier-Kurven vorliegen. Im Folgenden werden die vom pU im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen beschrieben, eine ergänzende Darstellung erfolgt in Anhang A.

mEFS1.1 / 2.1

Die vom pU im Dossier vorgelegten Analysen zum kombinierten Endpunkt mEFS1 und mEFS2 beinhalten u. a. die Komponente „Nichterreichen eines kompletten Ansprechens [CR] bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 9)“. Der pU argumentierte bereits in seinem Dossier, dass auch nach Monat 9 noch ein Ansprechen auf die Chimeric-Antigen-Receptor(CAR)-T-Zelltherapie stattfinden könne und 4 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm nach Monat 9 noch ein CR erreicht hätten [3]. Für seine im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vorgelegten Analysen mEFS1.1 und mEFS2.1 erweitert der pU daher die Komponente zum Nichterreichen eines CR auf „Nichterreichen eines CR nach

verblindeter zentraler Beurteilung an Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)“. Dadurch gehen die oben benannten 4 Patientinnen und Patienten nicht mehr als Ereignisse in die Auswertung ein. Darüber hinaus geht 1 Patientin oder Patient, welche/r eine Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung hatte, aber später ohne Beginn einer neuen Therapie ein CR erreichte, ebenfalls nicht mehr als Ereignis in die Analysen ein.

Bewertung des mEFS1.1 / 2.1

Die Erweiterung der Komponente zum Nichterreichen eines CR um 9 Monate, um auch ein spätes CR auf die Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel zu erfassen, ist nachvollziehbar. Bei diesen Patientinnen und Patienten ist der kurative Therapieansatz nicht gescheitert, sondern das CR wird nur zu einem späteren Zeitpunkt erreicht. Wie vom pU dargelegt, führt diese Veränderung in der Operationalisierung dazu, dass 4 Patientinnen und Patienten ohne Folgetherapie im Interventionsarm der Studie ZUMA-7 mit einem späten CR nicht mehr als Ereignis in die Auswertung eingehen. Diese Operationalisierung ist in der vorliegenden Datensituation adäquat. Im Gegensatz dazu wird es kritisch gesehen, Patientinnen oder Patienten mit einem Progressionsereignis auf Basis der zentralen Beurteilung nicht als Ereignis zu werten bzw. das Ereignis vom weiteren Krankheitsverlauf abhängig zu machen, da gemäß der vorliegenden Operationalisierung nachgewiesenermaßen ein qualifizierendes Ereignis für den kombinierten Endpunkt eingetreten ist.

Sowohl für die Auswertung des mEFS1.1, als auch des mEFS2.1 zeigt sich ein Effekt zugunsten von Axicabtagen-Ciloleucel, allerdings gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts [4] mit beträchtlichem Ausmaß für das mEFS1.1 gegenüber einem geringen Ausmaß für das mEFS2.1. Eine Sensitivitätsanalyse für das mEFS1.1 auf Basis eigener Berechnungen, in der die 1 Patientin oder der 1 Patient mit Progression der Erkrankung weiterhin als Ereignis gewertet wird, ergibt allerdings ebenfalls nur einen Effekt von geringem Ausmaß (104 [58 %] vs. 133 [74 %] EFS-Ereignisse im Interventions- vs. Vergleichsarm, relatives Risiko (RR) [95 %-KI]; p-Wert: 0,78 [0,67; 0,91]; 0,001).

mEFS1.2 / 2.2

In die vom pU in seinem Dossier vorgelegten Analysen mEFS1 und mEFS2 geht jeweils die Komponente „Nichterreichen eines CR oder partiellen Ansprechens (PR) bis Tag 50 im Vergleichsarm (nach verblindeter zentraler Beurteilung)“ ein [3]. Da diese Komponente nur im Vergleichsarm ein qualifizierendes Ereignis darstellt und ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes somit inhärent früher als im Interventionsarm erreicht werden kann, wurden die Ereigniszeitanalysen zum mEFS1 und mEFS2 in der Dossierbewertung als nicht interpretierbar eingeschätzt [1]. Um diesen Aspekt zu adressieren, entfernt der pU in den mit seiner Stellungnahme vorgelegten Analysen mEFS1.2 und mEFS2.2 die Komponente „Nichterreichen eines CR oder partiellen Ansprechens (PR) gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm“. Das Vorgehen des pU hat keine Auswirkungen auf

die Interpretierbarkeit der Ereigniszeitanalysen. Dies wird im Folgenden erläutert. Die Analysen mEFS1.2 und mEFS2.2, sind ergänzend im Anhang dargestellt (siehe Tabelle 3).

Bewertung des mEFS1.2 / 2.2

Die Komponente „Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50“ im Vergleichsarm als qualifizierendes Ereignis im Endpunkt EFS zu erheben ist sinnvoll, da zu diesem Zeitpunkt entschieden wird, ob der Therapieansatz fortgeführt oder abgebrochen wird. Nur wenn die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auf ihre Induktionstherapie ansprechen (mindestens PR) wird mit der Hochdosistherapie und der autologen SZT fortgefahren. Ein Nichtansprechen auf die Induktionstherapie stellt demnach im Vergleichsarm immer ein Scheitern des kurativen Therapieansatzes dar. Dies geschieht unabhängig davon, ob die Komponente „Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50“ im Vergleichsarm explizit als qualifizierendes Ereignis in die Auswertung eingeht oder nicht.

Anhand der nachgereichten Analysen mEFS1.2 / 2.2 des pU wird dies ebenfalls deutlich. Die 34 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, die in den Auswertungen mEFS1.1 / 2.1 ein Nichtansprechen zu Tag 50 zeigten, gehen nun zum Großteil (29 von 34 Ereignissen, entsprechend 85 %) mit dem qualifizierenden Ereignis „Beginn einer neuen Lymphomtherapie“ in die jeweiligen Analysen ein. Es ist davon auszugehen, dass sich die Zeit bis zum Ereignis dadurch jeweils nur geringfügig ändert, da die neue Lymphomtherapie in der Regel zeitnah nach dem Nichtansprechen zu Tag 50 begonnen wird. Dies spiegelt sich auch in der medianen Zeit bis zum Ereignis wider, die sich zwischen den Analysen mEFS1.1 und mEFS1.2 bzw. mEFS2.1 und mEFS2.2 nur unwesentlich unterscheidet (siehe Anhang A). Im Gegensatz dazu, kann das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im Interventionsarm erst deutlich später festgestellt werden, etwa dann, wenn die Patientin / der Patient zu Tag 150 (oder, falls zutreffend, bis Monat 18) noch kein CR erreicht hat.

Somit sind die Ereigniszeitanalysen auch in den jetzt vorgelegten Operationalisierungen noch immer inhärent zugunsten des Interventionsarms verzerrt. Das relevante Effektmaß für die Bestimmung des Zusatznutzens für den Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes ist in der vorliegenden Datensituation daher weiterhin das relative Risiko (RR).

Fazit zu den nachgereichten Analysen zum mEFS

In der Gesamtschau ändern die vom pU mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zum mEFS die Einschätzungen aus der Dossierbewertung A24-71 nicht. Die nachgereichten Analysen mEFS1.1 und mEFS2.1 bestätigen den geringen Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Die Ereigniszeitanalysen sind weiterhin inhärent zugunsten des Interventionsarms verzerrt und damit weiterhin nicht interpretierbar.

2.2 Angaben zur Patientenpopulation, sowie zu Behandlungs- und Beobachtungsdauern

Angaben zur medianen Krankheitsdauer

In der Dossierbewertung wurde angemerkt, dass der pU keine Angaben zur medianen Krankheitsdauer der Patientinnen und Patienten in der Studie ZUMA-7 macht. Im Rahmen der Stellungnahme reicht der pU Angaben zur medianen Krankheitsdauer, definiert als die Zeit in Monaten ab der ersten Diagnose der Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Randomisierung, nach. Im Median betrug sie 7,5 Monate im Interventionsarm und 7,4 Monate im Vergleichsarm. Die mediane Krankheitsdauer ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Die nachgereichten Daten haben keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Angaben zu vor der Behandlung verstorbenen Patientinnen und Patienten

In der Dossierbewertung wurde angemerkt, dass 8 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vor der Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel verstarben und die Gründe dafür unklar sind. Im Rahmen der Stellungnahme reicht der pU die Gründe für das Versterben der Patientinnen und Patienten nach. Demnach starben 2 Patientinnen und Patienten bereits vor der Leukapherese. 3 Patientinnen und Patienten starben an einer Progression der Erkrankung und jeweils 1 Patientin oder Patient starb an Sepsis, Lungenversagen aufgrund einer Infektion mit dem Humanen Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) oder Torsade-de-Pointes-Tachykardie. Die nachgereichten Daten haben keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Angaben zu der Zeit bis zum Abschluss der autologen SZT

In der Dossierbewertung wurde angemerkt, dass im Vergleichsarm keine Angaben zu der Zeit bis zum Abschluss der Behandlung mit der autologen SZT vorliegen. Im Rahmen der Stellungnahme beschreibt der pU, dass insgesamt 62 der 179 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bis zum Datenschnitt vom 25. Januar 2023 eine protokollgemäße Hochdosistherapie und autologe SZT erhielten. Die mediane Zeit zwischen erster Gabe der Induktions-Chemotherapie und Erhalt der autologen SZT lag bei diesen Patientinnen und Patienten bei 89,5 Tagen. Die nachgereichten Daten haben keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

Beobachtungsdauer für mEFS2

In der Dossierbewertung wurde angemerkt, dass die Nachbeobachtung für das Scheitern des kurativen Therapieansatzes nur für die Analyse mEFS1 vorgelegt wurde. Im Rahmen der Stellungnahme gibt der pU die mediane Beobachtungsdauer für das mEFS2, definiert als die Zeit ab Randomisierung bis zum Zeitpunkt des Ereignisses bzw. bis zum Zeitpunkt der Zensurierung, mit 8,3 Monaten im Interventionsarm und 2,1 Monate im Vergleichsarm an (Datenschnitt 18. März 2021). Die nachgereichten Daten haben keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Axicabtagen-Ciloleucel aus der Dossierbewertung A24-71 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Axicabtagen-Ciloleucel unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A24-71 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: Axicabtagen-Ciloleucel – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit DLBCL oder HGBL, das innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiviert oder gegenüber dieser refraktär ist, und für die eine Hochdosistherapie infrage kommt ^b	Induktionstherapie mit einer der folgenden Optionen: ▪ R-GDP ▪ R-ICE ▪ R-DHAP gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer oder allogener Stammzelltransplantation ^c bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist die vom G BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten eine Hochdosistherapie mit kurativer Intention infrage kommt. c. In der Therapielinie kommt eine allogene Stammzelltransplantation bei den Patientinnen und Patienten infrage, die ein sehr hohes Rezidivrisiko aufweisen oder bei denen eine ausreichende Stammzellgewinnung zur autologen Stammzelltransplantation nicht möglich war.</p> <p>DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HGBL: hochmalignes B-Zell-Lymphom; R-DHAP: Rituximab, Dexamethason, Cytarabin, Cisplatin; R-GDP: Rituximab, Gemcitabin, Cisplatin, Dexamethason; R-ICE: Rituximab, Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-71>.
2. Gilead Sciences. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1858: Axicabtagen-Ciloleucel (DLBCL und HGBL, Zweitlinie). [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1097/#beschuesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Gilead Sciences. Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 14.11.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1097/#dossier>.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ergänzende Darstellung der mit den Stellungnahmen vorgelegten Analysen zum Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes

Tabelle 2: Ergebnisse (mEFS1.1 und mEFS2.1) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ZUMA-7					
Morbidität					
Datenschnitt 1 (18.03.2021)					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS1.1)					
Ereignisrate ^a	180	– 103 (57)	179	– 133 (74)	RR: 0,77 [0,66; 0,89]; < 0,001 ^b
Tod jeglicher Ursache	180	– 12 (7)	179	– 7 (4)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 81 (45)	179	– 71 ^c (40)	
Nichterreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm	180	–	179	– 34 ^c (19)	
Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)	180	– 4 (2)	179	– 1 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüferztin/Prüferarzt	180	– 6 (3)	179	– 20 (11)	
Ereignisfreies Überleben	180	10,2 [5,1; 21,5] 103 (57)	179	2,1 [1,7; 2,8] 133 (74)	0,39 [0,30; 0,51]; k. A.

Tabelle 2: Ergebnisse (mEFS1.1 und mEFS2.1) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen- Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS2.1)					
Ereignisrate ^a	180	– 101 (56)	179	– 125 (70)	RR: 0,80 [0,68; 0,94]; 0,008 ^b
Tod jeglicher Ursache	180	– 15 (8)	179	– 18 (10)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 81 (45)	179	– 71 ^c (40)	
Nichterreichen eines CR oder PR gemäß verblindeter zentraler Beurteilung bis Tag 50 im Vergleichsarm	180	–	179	– 34 ^c (19)	
Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)	180	– 4 (2)	179	– 1 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 1 (1)	179	– 1 (1)	
Ereignisfreies Überleben	180	12,6 [5,3; 28,6] 101 (56)	179	2,8 [2,1; 3,9] 125 (70)	0,44 [0,34; 0,58]; k. A.
<p>a. Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5])</p> <p>c. abweichende Angaben zu den Ereigniszahlen der Auswertungen mEFS1 und mEFS2 [1]: 72 (40 %) Patientinnen und Patienten mit Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung und 33 (18 %) Patientinnen und Patienten mit Nichterreichen eines CR oder PR bis Tag 50 im Vergleichsarm</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mEFS: Modifiziertes EFS; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD: fortschreitende Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation</p>					

Tabelle 3: Ergebnisse (mEFS1.2 und mEFS2.2) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ZUMA-7					
Morbidität					
Datenschnitt 1 (18.03.2021)					
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS1.2)					
Ereignisrate ^a	180	– 103 (57)	179	– 133 (74)	RR: 0,77 [0,66; 0,89]; < 0,001 ^b
Tod jeglicher Ursache	180	– 12 (7)	179	– 8 (4)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 81 (45)	179	– 74 (41)	
Nichterreichen eines CR bis Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)	180	– 4 (2)	179	– 2 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie aufgrund SD/PD nach Prüfärztin/Prüfarzt	180	– 6 (3)	179	– 49 (27)	
Ereignisfreies Überleben	180	10,2 [5,1; 21,5] 103 (57)	179	2,5 [1,8; 3,3] 133 (74)	0,40 [0,31; 0,53]; k. A.

Tabelle 3: Ergebnisse (mEFS1.2 und mEFS2.2) – RCT, direkter Vergleich: Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Axicabtagen-Ciloleucel		Induktion + HDCT + autologe SZT		Axicabtagen-Ciloleucel vs. Induktion + HDCT + autologe SZT HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Scheitern des kurativen Therapieansatzes (mEFS2.2)					
Ereignisrate ^a	180	– 101 (56)	179	– 125 (70)	RR: 0,80 [0,68; 0,94]; 0,008 ^b
Tod jeglicher Ursache	180	– 15 (8)	179	– 19 (11)	
Progression gemäß verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 81 (45)	179	– 74 (41)	
Nichterreichen eines CR an Tag 150 gemäß verblindeter zentraler Beurteilung (oder, falls zutreffend, bis Monat 18)	180	– 4 (2)	179	– 2 (1)	
Beginn einer neuen Lymphomtherapie mit vorangegangener SD nach verblindeter zentraler Beurteilung	180	– 1 (1)	179	– 30 (17)	
Ereignisfreies Überleben	180	12,6 [5,3; 28,6] 101 (56)	179	3,3 [2,3; 4,6] 125 (70)	0,45 [0,35; 0,59]; k. A.
<p>a. Einzelkomponenten sind – sofern vorhanden – in den darunterliegenden Zeilen dargestellt; da in die Ereignisrate (gesamt) jeweils nur die qualifizierenden Ereignisse eingehen, wird auf die Darstellung von Effektschätzern der Einzelkomponenten verzichtet.</p> <p>b. eigene Berechnung (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5])</p> <p>EFS: ereignisfreies Überleben; HDCT: Hochdosischemotherapie; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mEFS: Modifiziertes EFS; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PD: fortschreitende Erkrankung; PR: Partielles Ansprechen; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltransplantation</p>					