

# Nutzenbewertung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**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 (DLBCL)**

Datum der Veröffentlichung: 17. Dezember 2018

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	8
1 Einführung .....	9
2 Nutzenbewertung .....	11
2.1 Fragestellung.....	11
2.2 Zulassungsbegründende Studie(n).....	11
2.3 Liste der eingereichten bzw. verwendeten Quellen .....	11
2.4 Studiencharakteristika .....	13
2.5 Endpunkte und statistische Methoden .....	20
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	21
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte.....	23
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	35
2.5.4 Statistische Methoden.....	35
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	38
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation .....	38
2.6.2 Mortalität.....	43
2.6.3 Morbidität.....	44
2.6.4 Lebensqualität.....	44
2.6.5 Sicherheit .....	45
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	53
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel in der Indikation DLBCL.....	53
3.2 Design und Methodik der Studie .....	54
3.3 Wirksamkeit .....	57
3.4 Lebensqualität .....	57
3.5 Sicherheit.....	57
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	60
5 Zusammenfassung der Bewertung .....	61
Referenzen .....	63
Anhang .....	66

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der pivotalen Studie JULIET .....	13
Tabelle 2:	Protokolländerungen .....	18
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention Tisagenlecleucel .....	20
Tabelle 4:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie JULIET .....	21
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	23
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	24
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	26
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse .....	31
Tabelle 9:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie JULIET .....	34
Tabelle 10:	Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017) .....	38
Tabelle 11:	Charakterisierung der Studienpopulation der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017) .....	41
Tabelle 12:	Gesamtüberleben in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017) .....	43
Tabelle 13:	Bestes Gesamtansprechen (ORR) gemäß IRC-Bewertung in der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017) .....	44
Tabelle 14:	Rücklaufquoten des FACT-Lym in der Hauptkohorte der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017) .....	45
Tabelle 15:	Rücklaufquoten des SF-36 in der Hauptkohorte der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017) .....	45
Tabelle 16:	Zusammenfassung der UE in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017) .....	46
Tabelle 17:	UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017) .....	47
Tabelle 18:	SUE mit Inzidenz $\geq 5\%$ nach MedDRA und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017) .....	50
Tabelle 19:	UE von besonderem Interesse in der Studie JULIET (inklusive Preferred Terms mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ , Datenschnitt 08.03.2017) .....	51
Tabelle 20:	Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017) .....	52
Tabelle 21:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JULIET .....	61
Tabelle 22:	wesentliche Protokollverletzungen innerhalb der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017) .....	66
Tabelle 23:	ATC-Klassen der verwendeten Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 10\%$ (Datenschnitt 08.03.2017) .....	67
Tabelle 24:	Charakterisierung der SCHOLAR-1-Studie .....	69
Tabelle 25:	Charakterisierung der CORAL-Studie .....	70

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns (entnommen aus EPAR [9]) .....	14
Abbildung 2: Bewertung des Therapieansprechens ab Protokollversion 4 (entnommen aus Modul 4B des Dossiers [18]).....	25
Abbildung 3: Schematischer Ablauf der CORAL-Studie .....	71

## Abkürzungsverzeichnis

ABC-Typ	Activated B-cell type
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BCL2	Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 2
BCL6	Transcription repressor B-cell CLL lymphoma 2
CARD11	Caspase recruitment domain family member 11
CAR-T	T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor
CD-19	Cluster of differentiation (cluster of designation) 19 molecule
CD79B/A	Cluster of differentiation (cluster of designation) 79b/a molecule
CHOP	Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CRS	Cytokine release syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
CT	Computertomographie
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
EAS	Efficacy analysis set
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EWB	Emotional well being (emotionales Wohlbefinden)
EZH2	Enhancer of zeste 2 polycomb repressive complex 2 subunit
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom
FACT-Lym TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom Trial Outcome Index
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; Lymphom-spezifische Subskala
FAS	Full analysis set
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FWB	Functional well being (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

GCB-Typ	Germinal center B-cell type (Keimzentrum-B-Zell-Typ)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPI	Internationaler prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-To-Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
MCS	Mental component score (mentale Summenskala)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEF2B	Myocyte enhancer factor 2B
MID	Minimal important difference
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MYC	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor
MYD88	MYD88, innate immune signal transduction adaptor / myeloid differentiation primary response gene (88)
N	Anzahl
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objektive Responserate
PCS	Physical component score (körperliche Summenskala)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie - Computertomographie
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome
PMBCL	Primär mediastinales B-Zell Lymphom
PR	Partial Response (teilweises Ansprechen)
PRDM1	PR/SET domain 1
PRO	Patient reported outcomes
PT	Preferred Term/s
PTEN	Phosphatase and tensin homolog
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical well being (körperliches Wohlbefinden)

r/r	Rezidiert oder refraktär
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
R-DHAP	Rituximab, Dexamethason, hoch dosiertes Cytarabin, Cisplatin
R-ICE	Rituximab, Ifosfamid, Etoposid, Carboplatin
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short-Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SWB	Social/family well being (soziales/familiäres Wohlbefinden)
SZT	Stammzelltransplantation
TFL	Transformiertes folliculäres Lymphom
THRCL	T-Zell reiches / Histiocyten reiches großzelliges B-Zell-Lymphom
TNFAIP3	Tumor necrosis factor, alpha-induced protein 3
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper Limit of Normal (obere Grenze des Normalbereiches)
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	White blood cells (weiße Blutzellen)
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Hintergrund

Tisagenlecleucel ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

Der G-BA bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tisagenlecleucel in seiner Sitzung am 11. Dezember 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 24. September 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 17. Dezember 2018 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



# 1 Einführung

## Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL)

Das diffus großzellige B-Zell-Lymphom (DLBCL) macht ca. 30–40 % der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) aus [9]. Charakteristisch für das Krankheitsbild ist eine schnelle Vergrößerung des lymphatischen Gewebes, z. B. der Lymphknoten, an einer oder mehreren Stellen sowie eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) [7].

Die Inzidenz des DLBCL beträgt 3–7 Fälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr [9,16,22]. Männer erkranken häufiger als Frauen [16,22]. Das mediane Erkrankungsalter liegt bei ca. 70 Jahren [9].

Das DLBCL ist eine aggressive Erkrankung, die unbehandelt schnell zum Tod führt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt mit den aktuellen Therapien bei ca. 60 % [9]. Die Standardtherapie in der Erstlinie besteht aus der Kombinationstherapie R-CHOP (Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Prednison mit Rituximab). In der Zweitlinie erfolgt meist eine Salvage-Chemotherapie mit dem Ziel einer autologen Stammzelltransplantation [23]. Für Patienten, welche für eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommen, gibt es keine weitere Standardtherapie [23]. Patienten, die auf die primäre Therapie nicht ansprechen oder mit einem Rezidiv nach 2 oder mehr Therapielinien, haben eine schlechte Prognose mit einem medianen Gesamtüberleben von 6–7 Monaten trotz weiterer Chemotherapie [27]. Mögliche Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation stellen ein anderes Salvage-Chemotherapie-Regime, autologe oder allogene Stammzelltransplantation oder Best Supportive Care dar [23].

Das DLBCL entsteht durch Veränderungen der B-Lymphozyten. Je nach Ursprungszelle, Lokalisation des Tumors und molekularbiologischem Profil unterscheidet man verschiedene Subtypen des DLBCL [26]:

- Keimzentrum-B-Zell-Typ (GCB), mit vermehrtem Auftreten von BCL2-Translokationen/Mutationen, MYC-Translokationen, EZH2-Mutationen, MEF2B-Mutationen, BCL6-Mutationen und/oder PTEN-Deletionen
- Aktivierter B-Zell-Typ (ABC) mit vermehrtem Auftreten von TNFAIP3-Mutationen/Deletionen, MYD88-Mutationen, CD79B/A-Mutationen, CARD11-Mutationen, BCL2-Amplifikationen und PRDM1-Mutationen/Deletionen.

Ein Teil der DLBCL-Fälle lässt sich allerdings in keine dieser Subgruppen einordnen [9,14]. Die Subtypen können sich im klinischen Bild und der Prognose unterscheiden. Patienten mit GCB-Typ haben im Allgemeinen eine bessere Prognose, auch wenn es innerhalb der Subtypen weitere Subgruppen mit besserer oder schlechterer Prognose gibt [14]. Insgesamt stellt das DLBCL eine heterogene Erkrankung dar.

Die wichtigsten prognostischen Faktoren für das DLBCL werden im Internationalen prognostischen Index (IPI) zusammengefasst und sind wie folgt definiert:

- Alter > 60 Jahre
- ECOG-Performance Status  $\geq 2$
- 2 oder mehr extralymphatische Befälle
- erhöhter Lactatdehydrogenase-(LDH)-Wert
- Krankheitsstadium III oder IV

Abhängig von der Anzahl der Risikofaktoren wird das prognostische Risiko eines Patienten als „niedrig“ (0–1 Risikofaktor), „niedrig-intermediär“ (2 Risikofaktoren), „hoch-intermediär“ (3 Risikofaktoren) oder „hoch“ (4–5 Risikofaktoren) eingestuft.

### **Wirkstoff**

Tisagenlecleucel gehört zu den CAR-T-Zell-Therapien, welche den Gentherapien zugeordnet werden. Im Rahmen der Therapie werden dem Patienten zunächst T-Zellen entnommen. Diese Zellen werden im Labor mit Hilfe eines Virus so verändert, dass sie einen gegen CD-19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. CD-19 ist ein Oberflächenantigen, welches spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert wird. Die so veränderten Zellen werden ex vivo vermehrt und anschließend dem Patienten über eine einmalige Infusion verabreicht. Erkennen die CAR-T-Zellen einen CD-19 exprimierenden B-Lymphozyten (z. B. eine B-Lymphozyten-Tumorzelle), so wird in der T-Zelle eine Signalkaskade aktiviert, welche die Apoptose und Eliminierung des B-Lymphozyten nach sich zieht [17].

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Fragestellung

Tisagenlecleucel (Kymriah®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

- erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

### 2.2 Zulassungsbegründende Studie(n)

#### Pivotal Studie

- JULIET (CTL019C2201): „A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)“

#### Supportive Studien

- Schuster et al. (NCT02030834): „Phase IIa study of redirected autologous T cells engineered to contain ANTI-CD19 attached to TCR $\zeta$  and 4-1BB signalling domains in patients with chemotherapy relapsed or refractory CD19+ Lymphomas“

### 2.3 Liste der eingereichten bzw. verwendeten Quellen

Der pU reichte mit dem Herstellerdossier folgende Quellen ein:

- Studienunterlagen zu der durch den pU durchgeführten Studie:
  - JULIET (CTL019C2201)
- Primärquellen zur supportiven Studie und zu den historischen Vergleichen:
  - Schuster (2017): „Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas“ [24]
  - Van den Neste (2016): „Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study“ [29]
  - Van den Neste (2017): „Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study“ [28]
  - Crump (2017): „Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study“ [6]

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet DLBCL wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Tisagenlecleucel [18]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report European Medicines Agency (EMA) [9]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie JULIET (CTL019C2201) [20]

Die Fall-Serie von Schuster et al. (2017) [24] untersucht Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel in 23 DLBCL-Patienten mit nachweisbarer Erkrankung nach Primär- oder Salvage-Therapie, mit Rezidiv oder nachweisbarer Erkrankung nach autologer SZT oder ohne Eignung für autologe oder allogene SZT. Für diese Studie liegt kein Studienbericht, sondern lediglich eine Publikation inklusive der Version 3 und 6 (finale Version) des Studienprotokolls vor. Es fehlen detaillierte Angaben zu Studienverlauf, Patientendisposition innerhalb der Nachbeobachtungsphasen, Begleitmedikation, Protokollverletzungen sowie zur Operationalisierung der Endpunkte. Weiterhin ist unklar, wie groß der Anteil an Patienten nach Primärtherapie ist, welche außerhalb des Anwendungsgebietes liegen. Die Studie wird daher als nicht bewertungsrelevant erachtet.

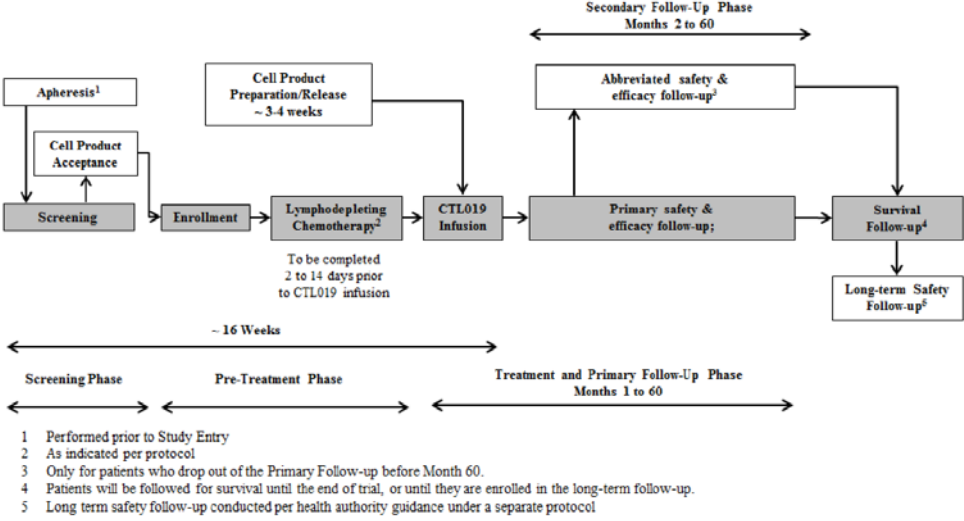
Für den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen wurde vom pU eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Hierbei wurden 3 Publikationen zu 2 Studien (SCHOLAR-1, CORAL) identifiziert. In die SCHOLAR-1-Studien wurden Patienten mit DLBCL aus Phase III und Beobachtungsstudien, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren, eingeschlossen. Patienten, die refraktär auf die Erstlinientherapie waren, sind nicht Bestandteil des Anwendungsgebietes, weshalb die SCHOLAR-1-Studie nicht für den historischen Vergleich herangezogen wird (weitere Erläuterungen siehe Kapitel 3.2). Die CORAL-Studie ist eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Zweitlinienchemotherapieregimen für das DLBCL und der Wirksamkeit und Sicherheit einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zum beobachteten Abwarten. Als historische Kontrollen werden Daten von post-hoc durchgeführten Analysen der Drittlinientherapie bei Studienteilnehmern der CORAL-Studie mit Versagen auf die Zweitlinien-Chemotherapie oder mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation verwendet. Die somit definierten Patientenpopulationen liegen im Anwendungsgebiet für Tisagenlecleucel. Prinzipielle Unterschiede bestehen hinsichtlich der Eignung zur Stammzelltransplantation. Während Teilnehmer der CORAL-Studie nach der Erstlinientherapie prinzipiell geeignet für eine Stammzelltransplantation sein mussten, war es ein Einschlusskriterium der JULIET-Studie, dass für Patienten keine Eignung oder keine Einwilligung zur Stammzelltransplantation vorlag. Auch wenn es sich bei der CORAL-Studie um eine Phase-III-Studie handelt, so wurden die Daten zur Drittlinientherapie retrospektiv nach einem Protokollamendment erhoben. Erhebungsmethodik und Erhebungszeitpunkt sind unklar. Weiterhin bestehen Unterschiede hinsichtlich Patientencharakteristika und Dauer des Follow-ups (weitere Erläuterungen siehe Kapitel 3.2). Daher werden auch die Daten der CORAL-Studie nicht für den historischen Vergleich herangezogen.

## 2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tisagenlecleucel in der Indikation DLBCL basieren auf der Zulassungsstudie JULIET (CTL019C2201). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 1 bis 3 charakterisiert.

*Tabelle 1: Charakterisierung der pivotalen Studie JULIET*

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktären (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Abhängig von der Produktionsstätte wurden Patienten in zwei Kohorten unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptkohorte: Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel aus der US-Produktionsstätte</li> <li>• Kohorte A: Behandlung der Patienten mit Tisagenlecleucel aus der europäischen Produktionsstätte</li> </ul> <p>In der Hauptkohorte sollte die primäre Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen. Die Kohorte A diene dazu die Vergleichbarkeit der Fertigungsstätten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zu evaluieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie begann mit einer <u>Screeningphase</u>, in welcher Patienten auf die Eignung für die Studie untersucht wurden und den Patienten Blutzellen per Apherese entnommen wurden.</li> <li>• Erfüllte der Patient die erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien und wurde sein Leukapherese-Produkt vom pU für den Herstellungsprozess akzeptiert, so wurde der Patient in die Studie eingeschlossen und es folgte die <u>Prä-Infusionsphase</u>. In der Prä-Infusionsphase konnten Patienten eine Überbrückungschemotherapie erhalten, um den Erkrankungsstatus während der mehrwöchigen Wartezeit auf Tisagenlecleucel stabil zu halten.</li> <li>• 2 bis 14 Tage vor der Tisagenlecleucel-Infusion erfolgte eine <u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</u> (Lymphozytendepletions-Phase).</li> <li>• An die <u>Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion</u> schloss sich eine <u>primäre Nachbeobachtung</u> bis zum Monat 60, zur Krankheitsprogression oder zum Abbruch aus einem anderen Grund (z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung oder Durchführung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation) an.</li> <li>• Patienten, die vor dem Monat 60 die primäre Nachbeobachtung oder die Behandlung abbrechen, wurden in einer <u>sekundären Nachbeobachtungsphase</u> bis zu 5 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion weiterverfolgt, um unter anderem Informationen über den Überlebensstatus, Krankheitsstatus (bis zum Progress) und das Auftreten von späten unerwünschten Ereignissen zu dokumentieren.</li> <li>• Für Patienten, welche vorzeitig die primäre und sekundäre Nachbeobachtung beendeten, schloss sich eine <u>Überlebens-Nachbeobachtung</u> an, welche alle 3 Monate bis zum geplanten Studienende oder dem Einschluss in eine Studie zur Langzeit-Nachbeobachtung den Überlebensstatus erfragte.</li> <li>• Innerhalb der <u>Langzeit-Nachbeobachtung</u> wird 1–2 Mal jährlich eine Studienvisite durchgeführt, bei der eine körperliche Untersuchung und Anamnese durchgeführt wird, um potentielle Langzeitschäden durch die Gentherapie zu untersuchen. Diese Erhebung erfolgt in einer separaten Studie (CTL019A2205B) bis zu 15 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion gemäß den Anforderungen der Gesundheitsbehörden/Zulassungsbehörden.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	 <p>1 Performed prior to Study Entry  2 As indicated per protocol  3 Only for patients who drop out of the Primary Follow-up before Month 60.  4 Patients will be followed for survival until the end of trial, or until they are enrolled in the long-term follow-up.  5 Long term safety follow-up conducted per health authority guidance under a separate protocol</p> <p><i>Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns (entnommen aus EPAR [9])</i></p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Histologisch bestätigtes DLBCL</li> <li>• r/r DLBCL nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin</li> <li>• keine Eignung oder Zustimmung für Stammzelltransplantation</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen</li> <li>• Messbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nodale Läsion größer als 20 mm in der Längsachse unabhängig von der Länge der Querachse</li> <li>○ Extralymphatische Läsion (außerhalb der Lymphknoten oder nodalen Masse, aber inklusive Leber und Milz): <math>\geq 10</math> mm in Längs- und Querachse</li> </ul> </li> <li>• ECOG-Performance-Status 0 oder 1 zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Adäquate Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierenfunktion: Serum-Kreatinin von <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math> oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <math>\geq 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2</math></li> <li>○ Leberfunktion: ALT <math>\leq 5 \times \text{ULN}</math> für Alter, Bilirubin <math>\leq 2,0 \text{ mg/dl}</math> (Ausnahme sind Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom; für diese galt: Gesamtbilirubin <math>\leq 3,0 \times \text{ULN}</math> und direktes Bilirubin <math>\leq 1,5 \times \text{ULN}</math>)</li> <li>○ Lungenreserve: <math>\leq \text{Grad-1-Dyspnoe}</math> und Sauerstoffsättigung <math>&gt; 91 \%</math> bei Raumluft</li> </ul> </li> <li>• Hämodynamisch stabil und linksventrikuläre Ejektionsfraktion <math>\geq 45 \%</math> gemessen durch Echokardiogramm oder MUGA (Multiple Uptake Gated Acquisition)</li> <li>• Adäquate Knochenmarksreserve ohne Transfusion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilen-Zahl <math>&gt; 1.000/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Absolute Lymphozyten-Zahl <math>&gt; 300/\text{mm}^3</math> und absolute Zahl an CD3+-T-Zellen <math>&gt; 150/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq 50.000/\text{mm}^3</math></li> <li>○ Hämoglobin <math>&gt; 8,0 \text{ g/dl}</math></li> </ul> </li> <li>• Aphereseprodukt aus nicht-mobilisierten Zellen von Fertigungsstelle akzeptiert</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vorherige Behandlung mit Anti-CD19/Anti-CD3- oder jedwede andere Anti-CD19-Therapie</li> <li>• Behandlung mit einem gentherapeutischen Produkt</li> <li>• aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems</li> <li>• vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT)</li> <li>• Eignung für eine und Einwilligung zu einer autologen SZT (autoSZT)</li> <li>• Chemotherapie (außer lymphozytendepletierender [LD] Chemotherapie) innerhalb von zwei Wochen vor der Infusion</li> <li>• Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening</li> <li>• Einnahme folgender Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Steroide (innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, physiologische Steroidersatztherapie mit <math>&lt; 12 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math> war erlaubt)</li> <li>○ Immunsuppression (innerhalb von <math>\geq 2</math> Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, inklusive Checkpoint-Inhibitoren)</li> <li>○ Antiproliferative Therapien mit Ausnahme von Chemotherapie zur Lymphozytendepletion innerhalb von 2 Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>○ Kurzwirksame antiproliferative Medikamente (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren und Hydroxyurea) innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>○ Antikörper-Therapie (inkl. CD20-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion (oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit); Rituximab innerhalb von 4 Wochen vor Infusion</li> <li>○ ZNS-Erkrankungsprophylaxe 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion (z. B. intrathecales Methotrexate)</li> </ul> </li> <li>• vorherige Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Infusion</li> <li>• aktive Replikation von oder vorherige Infektion mit Hepatitis B oder aktive Hepatitis C</li> <li>• HIV-positive Patienten</li> <li>• unkontrollierte, akute lebensbedrohliche bakterielle, virale oder mykotische Infektionen (z. B. Blutkultur positiv <math>\leq 72</math> Stunden vor Infusion)</li> <li>• instabile Angina pectoris und/oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</li> <li>• vorangegangene oder gleichzeitige maligne Tumorerkrankung mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ adäquat behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom</li> <li>○ In-situ-Karzinom der Zervix oder der Brust, welches kurativ behandelt wurde und ohne Hinweis auf ein Rezidiv für mindestens 3 Jahre vor der Studie</li> <li>○ Primäre maligne Tumorerkrankung mit kompletter Tumoresektion und in kompletter Remission für <math>\geq 5</math> Jahre</li> </ul> </li> <li>• Herzrhythmusstörungen, welche mit medikamentöser Behandlung nicht kontrolliert werden können</li> <li>• Vorangegangene Behandlung mit jeglicher adoptiver T-Zell-Therapie</li> <li>• Patienten mit T-Zell reichem / Histiocyte reichem großzelligem B-Zell-Lymphom (THRBC), primärem kutanem großzelligem B-Zell-Lymphom, primärem mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL), EBV positivem DLBCL bei älteren Menschen, Richter-Transformation, und Burkitt-Lymphom</li> <li>• Patienten mit aktiver neurologischer Autoimmun- oder inflammatorischer Erkrankung (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Der pU legt die Ergebnisse aus 4 Datenschnitten vor. Bis auf die primäre Analyse waren diese vorab nicht geplant, sondern wurden auf Anforderung von Zulassungsbehörden durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt der primären Analyse vom 08.03.2017 (verwendet in Nutzenbewertung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 217 Patienten gescreent</li> <li>• 147 Patienten eingeschlossen (135 in der Hauptkohorte, 12 in Kohorte A)</li> <li>• 99 Patienten erhielten die Tisagenlecleucel-Infusion (92 in der Hauptkohorte, 7 in Kohorte A).</li> </ul> <p><u>Datenschnitt 06.09.2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Angabe zur Anzahl der gescreenten Patienten</li> <li>• 160 Patienten eingeschlossen</li> <li>• 106 Patienten erhielten die Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• Es wurde nicht berichtet, wie viele Patienten der Hauptkohorte und der Kohorte A angehören.</li> </ul> <p><u>Datenschnitt 08.12.2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Angabe zur Anzahl der gescreenten Patienten</li> <li>• 165 Patienten eingeschlossen</li> <li>• 111 Patienten erhielten die Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• Es wurde nicht berichtet, wie viele Patienten der Hauptkohorte und der Kohorte A angehören.</li> </ul> <p><u>Datenschnitt 21.05.2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Angabe zur Anzahl der gescreenten Patienten</li> <li>• 167 Patienten eingeschlossen</li> <li>• 115 Patienten erhielten die Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• Es wurde nicht berichtet, wie viele Patienten der Hauptkohorte und der Kohorte A angehören.</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Ort der Durchführung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 27 Zentren in USA, Kanada, Österreich, Deutschland, Italien, Frankreich, Niederlande, Australien, Norwegen und Japan</li> </ul> <p><b>Dauer der Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitraum der Durchführung: Juli 2015 – laufend</li> <li>• Erster Patient erste Visite: 29.07.2015</li> <li>• Zum Zeitpunkt des verwendeten Datenschnitts (08.03.2017) war die Rekrutierung noch nicht abgeschlossen.</li> <li>• Zum Zeitpunkt der Einreichung der Studienunterlagen war die Rekrutierung abgeschlossen (Einschluss von insgesamt 167 Patienten).</li> <li>• Nachbeobachtung laufend</li> <li>• Studienende geplant 5 Jahre (oder zum Zeitpunkt einer frühzeitigen Beendigung) nach Infusion des letzten Patienten</li> </ul> <p><u>Datenschnitt der primären Analyse vom 08.03.2017 (verwendet in Nutzenbewertung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite 1. Patient: 29. Juli 2015</li> <li>• Erste Visite letzter Patient: k. A.</li> <li>• Infusion 1. Patient: 5. Oktober 2015</li> <li>• Infusion letzter Patient: 8. März 2017</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich 40 Patienten in der primären Follow-up-Phase, 36 Patienten in der sekundären Follow-up-Phase, 7 Patienten in der Überlebens-Nachbeobachtung und 2 Patienten unter Langzeitnachbeobachtung.</p> <p><u>Datenschnitte vom 06.09.2017 / 08.12.2017 / 21.05.2018</u></p> <p>Angaben zum Datum der ersten Visite und Datum für die Infusion des letzten Patienten sowie zum Patientenfluss waren nicht verfügbar.</p> <p><u>Zeitpunkt Interimsanalyse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20. Dezember 2016</li> <li>• 51 Patienten der Hauptkohorte hatten Tisagenlecleucel-Infusion vor 3 Monaten oder früher erhalten</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechrate [CR oder PR] nach IRC-Bewertung gemäß IWG-Kriterien (Overall Response Rate (ORR))</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR)</li> <li>• Dauer des Ansprechens (duration of overall response, DOR)</li> <li>• Ereignisfreies Überleben (EFS)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Sicherheit und Wirksamkeit bei histologischen und molekularen Subtypen</li> <li>• Pharmakokinetik</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker (z. B. Zytokine)</li> <li>• Korrelation des Baseline-Rituximab-Spiegels mit dem Ansprechen</li> <li>• Anti-Zytokin-Therapie</li> <li>• Wirksamkeit in Subgruppen</li> <li>• PRO-Daten (FACT-Lym, SF-36 Version 2)</li> <li>• Anteil der Patienten, welche eine Stammzelltransplantation erhalten</li> <li>• Ressourcennutzung im Gesundheitssystem (z. B. Verbrauch an Infusion, Krankenhausaufenthalte)</li> <li>• Korrelation des Ansprechens auf die Überbrückungs-Chemotherapie und auf Ansprechen auf Prüfmedikation</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p><b>A priori geplant</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: &lt; 40 Jahre, ≥ 40 Jahre bis &lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnie: asiatisch, schwarz, Kaukasier, native Amerikaner, andere, pazifische Insulaner, unbekannt</li> <li>• Ethnizität: hispanisch oder Latino, chinesisches, indisch, japanisch, gemischte Ethnizität, andere</li> <li>• Status des vorherigen Ansprechens: primär refraktär, Rezidiv ohne Stammzelltransplantation, Rezidiv nach Stammzelltransplantation</li> <li>• IPI bei Einschluss: &lt; 2 Risikofaktoren, ≥ 2 Risikofaktoren</li> <li>• Anzahl vorheriger Therapielinien (anti-neoplastische Therapie): ≤ 2 Linien, 3–4 Linien, &gt; 4 Linien</li> <li>• Krankheitsstadium zu Baseline: I/II vs. III/IV</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	Der pU präsentiert im Studienbericht zudem <u>nicht a priori geplante</u> Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt für die Merkmale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6</li> <li>• Zeit seit letztem Rezidiv (<math>\leq</math> oder <math>&gt;</math> Median)</li> <li>• Molekularer Subtyp</li> </ul>

Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; IPI: Internationaler prognostischer Index; PRO: Patient reported outcomes; SF-36: Short-Form 36; SZT: Stammzelltransplantation; ZNS: Zentrales Nervensystem

Der pU legt im Nutzendossier Ergebnisse zu 4 Datenschnitten vor (Tabelle 1). Der erste Datenschnitt vom 8. März 2017 stellt die primäre Analyse dar und es liegen Angaben in Form eines Studienberichts vor. Alle folgenden Datenschnitte (6. September 2017, 8. Dezember 2017, 21. Mai 2018) waren ungeplant und es liegen keine Studienberichte vor. Ergebnisse dieser Datenschnitte werden als Zusatzanalysen berichtet. Jedoch fehlen zu diesen Datenschnitten elementare Angaben zu Studienpopulation, Studienverlauf und -durchführung, sodass auf den letzten verfügbaren Datenschnitt mit einem Studienbericht zurückgegriffen wird (weitere Ausführungen siehe Kapitel 3.2).

Das Original-Studienprotokoll vom 28. August 2014 wurde mehrfachen Änderungen unterzogen. Wesentliche Veränderungen sind in Tabelle 2 dargestellt. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der 08. März 2017 und schließt Patienten, die unter den Protokollversionen 1–4 eingeschlossen, behandelt und nachbeobachtet wurden, ein. Zum Zeitpunkt der ersten Protokolländerungen waren noch keine Patienten rekrutiert. Unter den Protokollversionen 1–3 wurden 72 Patienten eingeschlossen und 29 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Unter der 4. Protokollversion wurden alle weiteren Patienten der primären Analyse eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der 5. Protokollversion waren 144 Patienten eingeschlossen und 95 waren bereits mit Tisagenlecleucel behandelt. Wesentliche Protokolländerungen gab es mit der Protokoll-Version 4, bei der die Kriterien für den primären Endpunkt (Ansprechen) geändert wurden. Da sowohl das bevorzugte bildgebende Verfahren als auch die Kriterien an sich geändert wurden, ist davon auszugehen, dass diese Änderungen mit Unterschieden in der Bewertung des Ansprechens einhergehen. Unklar ist, ob für alle bis dahin bewerteten Patienten eine Neubewertung des Ansprechens gemäß den neuen Kriterien stattgefunden hat oder bei wie vielen Patienten das alte bzw. das neue Bewertungsschema Anwendung fand. Weiterhin wurde mit der Protokollversion 4 eine separate Kohorte aufgemacht, in welche Patienten, die das Prüfmedikament aus der neuen Fertigungsstätte in Europa erhielten, eingeschlossen wurden.

Tabelle 2: Protokolländerungen

Version	Wesentliche Änderung
<b>Version 1.0 vom 11. März 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme einer Zwischenanalyse, nachdem ca. 50 Patienten behandelt und über 6 Monate nachverfolgt wurden</li> <li>• Aufnahme einer Run-in-Phase zur Sicherheit mit 3 Patienten zur Bewertung des Sicherheitsprofils und der Produkteigenschaften von Tisagenlecleucel</li> <li>• Aufnahme zusätzlicher explorativer Endpunkte (z. B. Hospitalisierung)</li> <li>• Modifikation/Präzisierung der Einschlusskriterien</li> </ul>

Version	Wesentliche Änderung
<b>Version 2.0 vom 12. November 2015 (nach Einschluss des ersten Patienten (29.07.2015))</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer histologischen Bestätigung eines Rezidivs durch zentrale pathologische Begutachtung vor Einschluss zur Bestätigung, dass die Patienten ein Rezidiv haben</li> <li>• Präzisierung der „r/r-Erkrankung nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien ...“ zu „r/r-Erkrankung nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien inklusive Rituximab und Anthrazyklin ...“, um sicherzustellen, dass die Patienten zuvor eine Standardbehandlung erhalten haben</li> <li>• Änderung der Ausschlusskriterien (Ausschluss von Patienten mit THRBCL, primärem kutanem großzelligem B-Zell-Lymphom, primärem mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL), EBV positivem DLBCL bei älteren Menschen, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom; Ausschluss von Patienten mit aktiven neurologischen oder inflammatorischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Guillain-Barre-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose)</li> <li>• Aktualisierung der angenommenen Toxizitäten, um detaillierte Empfehlungen zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu geben</li> <li>• Ergänzungen hinsichtlich des Sicherheitsmonitorings der Leber</li> <li>• Aktualisierung und Präzisierung der Pharmakokinetik (PK) und damit zusammenhängender Ziele und Endpunkte zur besseren Definierbarkeit spezifischer Analysen</li> <li>• Änderung der Empfehlungen zu Impfungen und Verhütung</li> <li>• Aufnahme eines zusätzlichen explorativen Endpunktes basierend auf PET-CT Ansprechen im Monat 3</li> </ul>
<b>Version 3.0 vom 18. Dezember 2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierung, dass eine PET-CT innerhalb von 4 Wochen vor der Infusion, jedoch vor der lymphozytendepletierenden (LD) Therapie erfolgen muss</li> <li>• Präzisierung, dass mindestens ein weiteres Röhrchen (Sentinel vial) zusammen mit dem Leukapherese-Produkt eingeschickt werden muss</li> </ul>
<b>Version 4.0 vom 07. Juli 2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung der PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 für die primäre Analyse des Ansprechens gemäß der Lugano-Klassifizierung. Die bildgebenden Verfahren wurden nicht neu aufgenommen, da bereits im Original-Prüfprotokoll ein PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 implementiert war. Geändert wurden die diesbezüglichen Responsekriterien, welche nun explizit Kriterien für das PET-CT formulieren. Das PET-CT soll bevorzugt zur Beurteilung des Ansprechens herangezogen werden.</li> <li>• Niedrigere Dosen von Tisagenlecleucel als solche, die in dem im Prüfprotokoll angegebenen Dosisbereich liegen, wurden nicht länger zur Infusion freigegeben (vorläufige Dosisexpansionsanalysen deuten darauf hin, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass Patienten von niedrigen Dosen einen klinischen Nutzen haben).</li> <li>• Aufnahme der Kohorte A und zusätzlicher Analysen, um die Wirksamkeit und Sicherheit sowie das in-vivo-zelluläre PK-Profil von Tisagenlecleucel zu bewerten, das am Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie in Leipzig, Deutschland, hergestellt wird</li> <li>• Präzisierung, dass der primäre Endpunkt nur auf den Analysen in der Hauptkohorte beruht</li> <li>• Aktualisierung des CRS-Behandlungsalgorithmus mit zusätzlichen Details, um die Prüfer bei einem geeigneten CRS-Management zu unterstützen</li> <li>• Präzisierung von Ein- und Ausschlusskriterien</li> </ul>

Version	Wesentliche Änderung
<b>Version 5.0 vom 9. März 2017 (nach primärem Datenschnitt)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erlaubt die Aufnahme von (ca. 10) zusätzlichen japanischen Patienten in die Hauptkohorte</li> </ul>

Abkürzungen: DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie - Computertomographie

*Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention Tisagenlecleucel*

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> <li>einmalige intravenöse Infusion von <math>5,0 \times 10^8</math> lebensfähigen Tisagenlecleucel-transduzierten Zellen (akzeptabler Dosisbereich: <math>1,0 \times 10^8 - 5,0 \times 10^8</math> lebensfähige Tisagenlecleucel-transduzierte Zellen)</li> </ul> <p>Vorthherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fludarabin (<math>25 \text{ mg/m}^2</math> i.v. täglich in 3 Dosen) und Cyclophosphamid (<math>250 \text{ mg/m}^2</math> i.v. täglich in 3 Dosen) beginnend mit Fludarabin</li> <li>bei bekannter Unverträglichkeit oder Resistenz gegen Cyclophosphamid-haltige Chemotherapien: Bendamustin <math>90 \text{ mg/m}^2</math> i.v. täglich für 2 Tage</li> </ul> </li> <li>bei <math>\text{WBC} \leq 1000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> innerhalb der Woche vor Infusion keine Vorthherapie notwendig</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)</li> <li>Steroide (innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, physiologische Steroidersatztherapie mit <math>&lt; 12 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math> war erlaubt)</li> <li>andere immunsupprimierende Arzneimittel (innerhalb von <math>\geq 2</math> Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, inklusive Checkpoint-Inhibitoren)</li> <li>Antiproliferative Therapien mit Ausnahme von Chemotherapie zur Lymphozytendepletion innerhalb von 2 Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>Kurzwirksame antiproliferative Medikamente (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren und Hydroxyurea) innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>Antikörper-Therapie (inkl. CD20-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion (oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit); Rituximab innerhalb von 4 Wochen vor Infusion</li> <li>ZNS-Erkrankungsprophylaxe 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion (z. B. intrathekales Methotrexat)</li> <li>Andere Prüfmedikation</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tocilizumab im Fall von CRS</li> </ul>

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; i.v.: intravenös; WBC: White blood cells (weiße Blutzellen); ZNS: Zentrales Nervensystem

## 2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen für den FACT-Lym und den SF-36 durchgeführt.

## 2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 4: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie JULIET

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Gesamtansprechrates (ORR) (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein <sup>1)</sup>
Remissionsdauer		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
Ereignisfreies Überleben		Ja	Nein
FACT-Lym	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	Ja
SF-36		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar

Abkürzungen: FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; SF-36: Short-Form 36

Mit dem Nutzendossier zu Tisagenlecleucel legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

- Gesamtansprechrates (ORR): Das Ansprechen innerhalb der Studie wurde basierend auf bildgebenden Verfahren (PET-CT oder CT) und einer Knochenmarksbiopsie zur Bestätigung des kompletten Ansprechens bewertet. Die Gesamtansprechrates ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer kompletten (CR) oder partiellen Remission (PR) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Der Endpunkt komplette Remission (CR) ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine komplette Remission verbunden mit einer für den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert auf bildgebenden Verfahren ohne Berücksichtigung der für den Patienten spürbaren Symptomatik und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Das komplette Ansprechen kann als Abwesenheit klinisch pathologischer Krankheitsparameter bei rezidierten oder refraktären DLBCL-Patienten gewertet werden. Jedoch besagt die hier verwendete Lugano-Klassifikation [4], dass die Anwesenheit von Krankheitssymptomen in Abwesenheit einer messbaren Erkrankung gemäß den definierten Kriterien die Einordnung als komplette Remission nicht ausschließt. Eine partielle Remission ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. Das Ansprechen gemäß CR/PR stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunktes in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. In der Gesamtschau wird daher der Endpunkt Gesamtansprechrates als nicht patientenrelevant bewertet. Da es sich hierbei um den primären Endpunkt handelt, erfolgt eine ergänzende Darstellung dieses Endpunktes.

- **Remissionsdauer:** Die Remissionsdauer umfasst die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder bis zum DLBCL-bedingten Tod. Rezidive stellen bei kurativen Therapieansätzen in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Rezidive und mögliche Kuration setzen eine krankheitsfreie Zeit voraus. Patienten mit einem kompletten Ansprechen weisen zwar gemäß der hier verwendeten Kriterien keine klinisch pathologischen Krankheitsparameter auf. Jedoch kann gemäß der herangezogenen Lugano-Kriterien [4] auch bei Feststellung einer CR eine Krankheitssymptomatik fortbestehen und zudem ist durch die Einbeziehung von Patienten mit PR für einen Teil der Patienten kein potentiell kuratives Behandlungsziel gegeben. Zudem werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patienten möglich ist. Weiterhin wird in der vorliegenden Operationalisierung nur der DLBCL-bedingte Tod als Ereignis berücksichtigt. DLBCL-bedingter Tod bildet jedoch nur einen Teil der Gesamtmortalität ab, der auch nicht immer eindeutig von anderen möglichen Todesursachen abgrenzbar ist. Aufgrund der Einschränkung auf DLBCL-bedingten Tod und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen wird die Teilkomponente DLBCL-bedingter Tod als nicht patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau wird der Endpunkt Remissionsdauer als nicht patientenrelevant bewertet.
- **Progressionsfreies Überleben:** Das progressionsfreie Überleben umfasst die Zeit von Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion bis zur/m Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der in dem Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet ist. Gesamtmortalität wird als patientenrelevant erachtet. Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet. Die Zeit bis zum Rezidiv wird ab Infusion gemessen und bezieht damit einen Zeitraum ein, in welchem das kurative Behandlungsergebnis noch nicht erreicht wurde. Weiterhin ist für die zu bewertende Therapie mit Tisagenlecleucel unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt (siehe Remissionsdauer). Der pU führt den Endpunkt progressionsfreies Überleben weiterhin als Surrogat für das Gesamtüberleben an. Die angeführte Quelle [15] beinhaltet keine methodisch adäquate Surrogatvalidierung [13]. Daher wird der Endpunkt progressionsfreies Überleben als nicht patientenrelevant und auch nicht als validiertes Surrogat bewertet.
- **Ereignisfreies Überleben:** Das ereignisfreie Überleben umfasst die Zeit von der Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Progress oder zum Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder bis zum Tod jedweder Ursache. Auch dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten

dar. Neben den im progressionsfreien Überleben enthaltenen Ereignissen wird für das ereignisfreie Überleben auch der Beginn einer neuen Lymphomtherapie (außer der SZT) als Ereignis gewertet. Die für progressionsfreies Überleben beschriebenen Limitationen bei der Patientenrelevanz treffen auch auf den Endpunkt ereignisfreies Überleben zu. Eine Surrogatvalidierung liegt nicht vor. Der Endpunkt ereignisfreies Überleben wird als nicht patientenrelevant bewertet.

## 2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (*Tabelle 4*) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den *Tabelle 5* bis *Tabelle 8*.

*Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität*

Endpunktkategorie	
Endpunkt	Gesamtüberleben
<b>Operationalisierung</b>	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeit zwischen der ersten Infusion mit der Prüfmedikation und dem Tod jedweder Ursache in der FAS-Population. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studie alle 3 Monate sowohl in der primären und sekundären Nachbeobachtung als auch in der Überlebens-Nachbeobachtung erfasst. Sollte der Studienteilnehmer eine Visite mit Erhebung des Überlebensstatus versäumen, so konnte der Überlebensstatus telefonisch erfragt werden. Bei Einschluss in die Langzeitnachbeobachtungsstudie finden 1–2 Mal jährlich Studienvisiten statt, bei denen der Überlebensstatus erfasst wird.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population, welche alle Personen umfasst, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung und Erhebung ist für Teilnehmer, welche eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, nachvollziehbar. Die Erhebung des Überlebensstatus bei Teilnehmern, welche vor Erhalt der Infusion aus der Studie ausschieden, ist dagegen unklar.</p> <p>Die Betrachtung des Gesamtüberlebens in der JULIET-Studie beginnt nach Verabreichung des Prüfmedikamentes und bezieht nur Patienten ein, welche das Prüfmedikament erhielten. Die Erhebung erfolgte damit nicht in der ITT-Population und spiegelt nicht das Gesamtüberleben der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Die Erhebung des Überlebensstatus erfolgt nur innerhalb der Population, welche die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hat, valide. Für eine valide Erhebung des Gesamtüberlebens innerhalb der ITT-Population wäre innerhalb der Patienten, die ohne Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden, die gleiche</p>

Endpunktkategorie	
	<p>Erhebungsmethodik wie für Patienten mit Infusion notwendig. Von dieser kann auf Grundlage der vorgelegten Unterlagen nicht ausgegangen werden.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ Gesamtüberleben ist daher patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie				
Endpunkt	Gesamtansprechrare (ORR)			
<b>Operationalisierung</b>	Bei der Gesamtansprechrare (CR oder PR) handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Die Bewertung erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee ab Protokoll-Version 4 gemäß der International-Working-Group-(IWG)-Kriterien (Lugano Classification 2014 [4], Abbildung 2) auf Grundlage einer PET-CT (oder FDG-PET, wenn PET-CT nicht verfügbar) bzw. einer CT. Zur Bestätigung eines CR war eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Für Zeitpunkte, zu dem FDG-PET und CT verfügbar waren, wurde die FDG-PET bewertet.			
			<b>PET-basiert</b>	<b>CT-basiert</b>
	<b>CR</b>	Index-Läsionen	Punktwert von 1; 2 oder 3 auf einer 5-Punkteskala mit oder ohne Resttumor	Nodal: ≤ 1.5 cm im LDi
		Non-Index-Läsionen		Extranodal: Keine
		Milz		Keine
		Neue Läsionen	Keine	Verkleinerung auf Normalgröße (≤13 cm)
		Knochenmark	Keine FDG-Anreicherung Normale Biopsie	Keine
	<b>PR</b>	Index-Läsionen	Punktwert von 3; 4 oder 5 mit reduzierter Aufnahme (SUV-Intensität oder -Ausmaß) im Vergleich zu Beginn. Dies kann eine spezifische Stelle oder aber den ganzen Körper betreffen oder es kann von einem Resttumor ausgegangen werden.	≥50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen
		Non-Index-Läsionen		Kein Anstieg
		Milz		>50 % Verkleinerung des vergrößerten Anteils der Milz (>13 cm)
		Neue Läsionen	Keine	Keine
		Knochenmark	Restaufnahme höher als in normalem Knochenmark, aber geringer als zu Beginn  Persistierende fokale Veränderungen im Knochenmark bei gleichzeitigem Ansprechen in Lymphknoten	Nicht zutreffend



Endpunktkategorie	
	<p>CR: Complete Response [<i>Gesamtansprechen</i>]; FDG: Fluorodeoxyglukose; GTD: Greatest transverse diameter [<i>größter transverser Durchmesser</i>]; LDi: Longest transverse Diameter [<i>längster transverser Durchmesser</i>]; PD: Progressive disease [<i>Progressive Erkrankung</i>]; PPD: Product of perpendicular diameters [<i>Produkt der perpendicularen Durchmesser</i>]; PD: Progressive Disease [<i>Progressive Erkrankung</i>]; PR: Partial Response [<i>Teilansprechen</i>]; SD: Stable Disease [<i>stabile Erkrankung</i>]; SDi: Shortest axis perpendicular to LDi; SPD: um of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions [<i>Summe des Produkts der größten Durchmesser</i>]; SUV: Standardized uptake value [<i>Standardisierte Aktivitätskonzentration</i>].</p> <p>PET-5-Punkteskala: 1: Nicht mehr als Basalaufnahme; 2, Aufnahme im Mediastinum; 3, Aufnahme auch außerhalb des Mediastinums außer der Leber; 4, Moderate Aufnahme über die Leber hinaus; 5, Aufnahme deutlich höher als Leber oder neue Läsionen.</p> <p><i>Abbildung 2: Bewertung des Therapieansprechens ab Protokollversion 4 (entnommen aus Modul 4B des Dossiers [18])</i></p> <p>Gemäß der Protokollversionen 1–3 erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 [5], welche die Vorversion der Lugano-Klassifikation darstellen [4]. Grundlegende Unterschiede (Cheson, 2007 vs. Lugano, 2014) betrafen die Nutzung der PET-CT (nein vs. ja), Anzahl an Index-Läsionen (14 vs. 6), qualitative versus quantitative Bewertung der Milz(-vergrößerung), Berücksichtigung versus Nichtberücksichtigung einer Vergrößerung der Leber, Berücksichtigung versus Nichtberücksichtigung von B-Symptomen zur Unterscheidung von CR und PR.</p> <p>Ein unabhängiges Reviewkomitee wurde vom pU eingesetzt und bewertete die Aufnahmen verblindet. Entscheidungen über die Behandlung wurden vom lokalen Prüfarzt getroffen. Unklar ist, ob nach der Protokolländerung der Responsekriterien alle bereits bewerteten Patienten anhand der geänderten Kriterien neu bewertet wurden.</p> <p>Die Gesamtansprechrate ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder PR als bestes Ansprechen zwischen Infusion und einem Fortschreiten der Erkrankung (PD) bzw. einer neuen Behandlung.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte (Verfahren)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor der Infusion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Screening (CT/MRT)</li> <li>○ innerhalb von 4 Wochen vor Infusion (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT)</li> </ul> </li> <li>• Nach der Infusion (Zeitpunkt ab Infusion): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 28 Tage (CT/MRT)</li> <li>○ 3 Monate (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT)</li> <li>○ 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 Monate (jeweils anhand CT/MRT) bzw. am Ende der primären Nachbeobachtung</li> <li>○ zusätzliche Untersuchungen konnten vom Prüfarzt jederzeit durchgeführt werden. Ein Progress sollte durch ein PET-CT verifiziert werden.</li> </ul> </li> </ul> <p>Als primärer Endpunkt in der primären Analyse (Datenschnitt vom 08.03.2017) wurde die Gesamtansprechrate in der EAS-Population (EAS = Efficacy Analysis Set, alle Patienten, bei denen die Tisagenlecleucel-Infusion mindestens 3 Monate vor dem Datenschnitt erfolgte) der Hauptkohorte definiert und im Dossier dargestellt. Ein finales Update der Analyse soll laut Protokoll in der FAS-Population erfolgen, nachdem für alle Patienten mindestens 3 Monate zwischen dem Verabreichen der Infusion und dem Datenschnitt liegen. Dieses Update liegt nicht vor. Zusätzliche Analysen wurden innerhalb des Studienberichts für weitere Studienpopulationen, z. B. EAS und alle Patienten, welche vor Verabreichung der Prüfmedikation aus der Studie ausgeschieden sind, durchgeführt.</p>

Endpunktkategorie	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Aufgrund der Änderungen der Responsekriterien während der Studie ist unklar, wie viele Personen mit welchen Responsekriterien bewertet wurden. Die Operationalisierung ist daher nicht nachvollziehbar. Unklar ist weiterhin, wie der Punktwert 3 (Aufnahme auch außerhalb des Mediastinums außer der Leber) auf der PET-Skala bewertet wird, da dieser in allen Kategorien (komplettes Ansprechen, partielles Ansprechen, stabile Erkrankung, Progress) zur Bewertung des Therapieansprechens enthalten ist.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die Validität ist durch die Unklarheit bei der Änderung der Responsekriterien eingeschränkt. Ab der Protokollversion 4 erfolgte je nach Zeitpunkt die Auswertung des Ansprechens per PET-CT oder FDG-PET oder CT/MRT. Die PET-CT wurde innerhalb von 4 Wochen vor der Infusion mit dem Prüfmedikament und 3 Monate nach Verabreichung genutzt. Sollte zu diesen Zeitpunkten keine PET-CT verfügbar sein, wurde eine FDG-PET durchgeführt. Zu allen anderen Zeitpunkten erfolgte die Diagnostik per CT/MRT. Zur Bestätigung eines Progresses sollte eine PET-CT durchgeführt werden. Für PET-CT und CT wurden entsprechende Kriterien für das Ansprechen definiert. Es ist anzunehmen, dass es Unterschiede in der Sensitivität der unterschiedlichen Verfahren gibt. Es ist unklar, ob diese Unterschiede zu Änderungen in der Einstufung des Ansprechens führen.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Der Endpunkt Gesamtansprechrates wird als nicht patientenrelevant bewertet (siehe Abschnitt 2.5.1). Da es sich hierbei um den primären Endpunkt handelt, erfolgt eine ergänzende Darstellung dieses Endpunktes.</p>

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; FDG-PET: Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie; MRT: Magnetresonanztomographie; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; PR: Teilweises Ansprechen

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie	
Endpunkt	FACT-Lym
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mittels FACT-Lym (Version 4). Der FACT-Lym ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Lymphom-Patienten – daneben auch bei Neoplasmen, Immunsytemerkrankungen und hämatologischen Erkrankungen. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der FACT-Lym (Total) setzt sich aus den Skalen des FACT-LymS und des FACT-G zusammen. Der FACT-LymS, die lymphomspezifische Skala des FACT-Lym, wurde 2013 in einer Studie an 84 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert [12]. Der FACT-G (General) wurde 1993 für Patienten mit Krebs unter Therapie entwickelt [3].</p> <p>Der FACT-Lym umfasst folgende Subskalen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Körperliches Wohlbefinden (PWB, physical well-being): 7 Items</li> <li>2. Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB, social/family well-being): 7 Items</li> <li>3. Emotionales Wohlbefinden (EWB, emotional well-being): 6 Items</li> <li>4. Funktionelles Wohlbefinden (FWB, functional well-being), 7 Items</li> <li>5. Lymphom-spezifische Aspekte (FACT-LymS): 15 Items – Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor</li> </ol>

<b>Endpunktkategorie</b>	
	<p>Infektionen und neuen Symptomen, Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, Zukunftsplanung.</p> <p>Insgesamt werden 42 Items erhoben (FACT-G: 27 Items; FACT-LymS: 15 Items). Darüber hinaus lassen sich vier Scores berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT – General (FACT-G) = PWB + SWB + EWB + FWB; Skalenrange: 0–108 Punkte</li> <li>• FACT – Lymphoma Subscale (FACT-LymS) = Summe aller 15 Items dieser Subskala; Skalenrange: 0–60 Punkte</li> <li>• FACT – Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) = PWB + FWB + LymS; Skalenrange: 0–116 Punkte</li> <li>• FACT – Lymphoma (FACT-Lym (Total)) = FACT-LymS + FACT-G; Skalenrange 0–168 Punkte</li> </ul> <p>Patienten bewerten die Items hinsichtlich der Beeinträchtigung während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4 = sehr stark). Die Items werden ungewichtet addiert, um einen Score zu bilden. Ein höherer Wert verweist auf eine bessere Lebensqualität.</p> <p>Es werden die rohen Werte und die Änderungen zu Baseline berichtet. Weiterhin wurde für das Dossier der Anteil Patienten ermittelt (Responderanalyse), für die folgende präspezifizierte Kriterien einer minimalen relevanten klinischen Veränderung (MID) gegenüber dem Ausgangswert erfüllt waren:</p> <p>Verbesserung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• um <math>\geq 7</math> Punkte auf der FACT-G-Subskala</li> <li>• um <math>\geq 11</math> Punkte auf der FACT-Lym-TOI-Subskala</li> <li>• um <math>\geq 11,2</math> Punkte auf der FACT-Lym-Total-Subskala</li> </ul> <p>Bei fehlenden Werten einer Subskala wird der Skalenwert anhand des Scoring guides oder anhand folgender Formel berechnet: anteiliger Subskalens-Score = [Summe der Item-Scores] x [Anzahl an Items der Subskala] / [Anzahl der beantworteten Items]]. Eine anteilige Berechnung war möglich, wenn mehr als 50 % der Items beantwortet wurden. Der Total-Score wird anhand der ungewichteten Subskalenscores berechnet.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening, jeweils 3, 6, 12, 18 Monate nach der Infusion</li> <li>• Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist prinzipiell nachvollziehbar. Das Scoring wird allerdings nicht beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass es entsprechend der Originalpublikation [12] erfolgte. Allerdings ist unklar, wie sich die im Dossier beschriebene maximale Punktzahl von 88 für die FACT-Lym-Skala ergibt, welche aus 15 Fragen besteht, die jeweils mit 0–4 Punkten beantwortet werden kann (maximale Punktzahl = Anzahl der Fragen x maximale Punktzahl = 15 x 4 = 60).</p> <p>Die Erhebung erfolgt zum Zeitpunkt des Screenings sowie 3, 6, 12 und 18 Monate nach Verabreichung der Infusion. Das Zeitintervall zwischen der erstmaligen Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings und der nächsten 3 Monate nach der Infusion ist sehr lang (und auch patientenindividuell unterschiedlich lang) und der direkte und möglicherweise nur kurzfristige Effekt der Verabreichung der Infusion wird durch die gewählten Erhebungszeitpunkte nicht widerspiegelt. Weiterhin erfolgt keine Erhebung des FACT-Lym zum Ende der primären Nachbeobachtungsphase und somit keine Erhebung zum Zeitpunkt des Progresses oder bei Beendigung der primären Nachbeobachtung aus anderen Gründen. Durch die fehlende Erhebung des</p>

<b>Endpunktkategorie</b>	
	<p>Fragebogens zum Ende der primären Nachbeobachtung werden Patienten mit Progress systematisch von der Erhebung ausgeschlossen.</p> <p>Die Erhebung des FACT-Lym erfolgte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nur innerhalb von Patienten, welche die Infusion mit dem Prüfmedikament erhielten, und damit nicht in der ITT-Population. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.</p> <p>Die Operationalisierung des FACT-Lym wird kritisch gesehen.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zum FACT-Lym ist zu beachten, dass der FACT-Lym Total aus den Subskalen FACT-LymS und FACT-G besteht. Ferner bildet der FACT-Lym TOI Teilaspekte von FACT-G sowie FACT-LymS ab. Damit können die Ergebnisse der Skalen nicht als voneinander unabhängige Konstrukte und Messungen angesehen werden.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die Entwicklung der FACT-LymS-Skala erfolgte auf der Basis eines Literaturreviews und unter Beteiligung von 8 Experten (7 Onkologen und einem Krankenpfleger) aus den USA und Großbritannien. Patienten waren nicht beteiligt. Der FACT-G wurde hingegen 1993 unter maßgeblicher Patientenbeteiligung (teilstrukturierte Interviews mit 45 Patienten bereits bei der Item-Generierung) entwickelt. Die Inhaltsvalidität des FACT-Lym ist damit mit Einschränkungen gegeben.</p> <p><u>FACT – Lymphoma subscale (FACT-LymS)</u></p> <p>Die psychometrische Güte des FACT-LymS, der krankheitsspezifischen Skala für Lymphom-Patienten mit 15 Items, wurde an einer Population NHL-Patienten geprüft [12]. Die Konstruktvalidität wurde u. a. am ECOG-Status getestet; alle Subskalen zeigten signifikante Differenzen zwischen den Gruppen nach ECOG-Status. Hinsichtlich Patientengruppen verschiedener NHL-Grade (niedrig, mittel, hochgradig) unterschieden sich die Werte des FACT-Lym nicht voneinander. Weiterhin wurden Patientengruppen mit vs. ohne Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie) miteinander verglichen: Patienten ohne Therapie wiesen eine höhere Lebensqualität auf als Patienten mit Therapie.</p> <p>Der FACT-LymS weist eine gute Reliabilität auf. Die interne Konsistenz lag in der Studie Hlubocky et al. (2013) [12] durchgehend über alle 3 Messzeitpunkte (Abstand von 3 bis 7 Tagen) und Skalen bei einem Cronbachs alpha &gt; 0,7. Die Test-Retest-Reliabilität für die Skalen PWB und SWB liegt in einem moderaten Bereich (Intraclass Correlation Coefficient (ICC): 0,65 bis 0,61) und ist damit befriedigend. Die ICC aller anderen Skalen waren hoch (&gt; 0,77) und sind damit als gut einzuschätzen. Die Änderungssensitivität des FACT-LymS wurde mittels Patient's Global ratings of Change (GRC) über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten untersucht. Dabei konnten die Patienten zwischen 3 Gruppen (schlecht; unverändert; besser) mittels FACT-LymS signifikant differenziert werden.</p> <p><u>FACT – General (FACT-G)</u></p> <p>Der FACT-G, ursprünglich entwickelt für Patienten mit Krebs unter Therapie, wurde 1993 von Cella et al. [3] konzipiert. Die Skala wird von der FACIT-Organisation und ihrem FACT-System von PRO-Instrumenten als krebsartenübergreifendes Modul eingesetzt.</p> <p>In der prospektiven Kohortenstudie sind erwachsene Patienten mit NHL 2013 untersucht und der FACT-G für diese Patientengruppe validiert worden. Von 611 in die Studie eingeschlossenen Patienten wiesen 21,6 % ein aggressives NHL und 78,4 % ein indolentes NHL auf, wobei der ECOG-Status bei 70,7 % der Patienten bei 0 lag. Die Erhebung des FACT-G erfolgte jährlich über einen Zeitraum von 3 Jahren</p>

<b>Endpunktkategorie</b>	
	<p>(Baseline, 12, 24 und 36 Monate) [32]. Untersuchungen zur Reliabilität ergaben für die Subskalen als auch für die Gesamtskala ein Cronbachs alpha von 0,70 (Subskalen) und 0,90 (Gesamt). Die Validität, gemessen an 4 anderen Instrumenten zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Lebensqualität, lag für die getesteten Teilstichproben im moderaten Bereich (<math>r = 0,43</math> bis <math>0,63</math>). Bis auf wenige Ausnahmen konnte der FACT-G zwischen allen Krankheitsschweregraden in allen Messzeitpunkten differenzieren. EWB und SWB konnten nicht signifikant nach Krankheitsschwere differenzieren. Die Änderungssensitivität des FACT-G konnte anhand von zwei Instrumenten nachgewiesen werden. Zwei Subskalen (EWB, SWB) waren nicht zu allen Zeitpunkten änderungssensitiv, sodass die Autoren die Änderungssensitivität für diese Subskalen als nicht nachgewiesen ansehen [2,32].</p> <p>In einer Übersichtsarbeit zu den FACT-Scores wird für den FACT-G eine MID von 3–7 basierend auf 4 verschiedenen Studien angegeben [30]. In die Studie waren Patienten mit unterschiedlichsten Krebsformen (z. B. Brust-, Darm-, Kopf-/Hals-, Lungenkrebs) eingeschlossen. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Lymphom-Patienten kann aufgrund der Zielstellung des FACT-G ausgegangen werden, wenngleich keine Patienten mit malignen Lymphomen in die MID-Validierungsstudie eingeschlossen waren. In der Studie Yost et al. (2013) [32] ist die Änderungssensitivität des FACT-G bei NHL-Patienten untersucht, eine MID ist jedoch nicht ermittelt worden.</p> <p>Obwohl der FACT-G in andere Sprachen (Originalsprache Englisch) übersetzt wurde und in der PRO-Erhebung durchaus etabliert ist, fehlen Angaben zur kulturellen Übertragbarkeit und interkulturellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse.</p> <p><u>FACT – Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) / FACT – Lymphoma (FACT-Lym (Total))</u></p> <p>Die psychometrischen Eigenschaften des FACT-Lym TOI wurden für Patienten mit Mantelzell-Lymphom untersucht [1]. Die Ergebnisse wurden nur in einer Art Kurzbericht publiziert, bei welchem eine ausführliche Beschreibung der Methodik und Ergebnisse fehlt. In der Publikation wird anhand von Daten von 59 Patienten zu Baseline und 40 Patienten bei Fortschreiten der Erkrankung gezeigt, dass der Score zwischen Patienten mit unterschiedlichem ECOG-Status unterscheiden kann, nicht aber zwischen Patienten mit unterschiedlichem IPI. Weiterhin wurde Änderungssensitivität beim Fortschreiten der Erkrankung gezeigt. Als MID werden Werte von 5,5–11 für den TOI und von 6,5–11,2 für den Total-Score berichtet, allerdings ist unklar, mit welcher Methodik diese Werte ermittelt wurden. Die Validität der vom pU dargelegten Responseschwelle bleibt damit unklar.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>.“</p> <p>Der Endpunkt FACT-Lym wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>SF-36</b>
<b>Operationalisierung</b>	Zur Erhebung der Lebensqualität wurde die Version 2 des SF-36 (SF-36v2) eingesetzt. Der SF-36-Fragebogen beinhaltet 8 Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden sowie zwei Summenskalen (körperliche Summenskala (PCS) und mentale Summenskala (MCS)).

<b>Endpunktkategorie</b>	
	<p>Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein.</p> <p>Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand widerspiegelt.</p> <p>Es werden die rohen Werte und die Änderungen zu Baseline berichtet. Weiterhin wurde für das Dossier der Anteil Patienten ermittelt (Responderanalyse), für den eine minimale relevante klinische Veränderung (MID) von 3 gegenüber dem Ausgangswert erfüllt war.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening, jeweils 3, 6, 12, 18 Monate nach der Infusion und zum Ende der primären Nachbeobachtung</li> <li>• Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS-Population.</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar. Das Scoring erfolgt entsprechend dem Manual. Das Zeitintervall zwischen der erstmaligen Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings und der nächsten 3 Monate nach der Infusion ist sehr lang und der direkte und möglicherweise nur kurzfristige Effekt der Verabreichung der Infusion wird durch die gewählten Erhebungszeitpunkte nicht widerspiegelt.</p> <p>Die Erhebung des SF-36 erfolgte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nur innerhalb von Patienten, welche die Infusion mit dem Prüfmedikament erhielten, und damit nicht in der ITT-Population. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Der SF-36v2 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Studien zu einer indikationsspezifischen MID oder eine indikationsspezifische Validierungsstudie liegen nicht vor.</p> <p>Die Herleitung der vom pharmazeutischen Hersteller verwendeten Größenordnung der MID von 3 für die Responderauswertungen zum SF-36 (MCS und PCS) wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht hinreichend begründet und werden als zu niedrig eingeschätzt. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math> als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertsdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden. Die im Studienbericht vorliegenden Baselinedaten unterstützen die Wahl einer MID von 3 nicht. Insgesamt können die Responderauswertungen nicht berücksichtigt werden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Der Endpunkt SF-36 wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Abkürzungen: ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PRO: Patient reported outcomes; SF-36: Short-Form 36

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie unerwünschte Ereignisse

Endpunktkategorie	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als das Auftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen, welche nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung auftreten. Unerwünschte Ereignisse wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Authorities (MedDRA) Version 20.0 und der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03 mit der Ausnahme des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfasst. Für UE, für die keine CTCAE-Graduierung vorhanden ist, wird der Schweregrad von mild, moderat, schwer und lebensbedrohlich entsprechend den Graden 1–4 zugeordnet. Die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte nicht anhand des CTCAE-Systems, sondern anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS) [21]. Die Unterteilung erfolgt in 4 Schweregrade [19,21]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert. Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika</li> <li>• Grad 2: Moderate/mittelschwere Reaktion; Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfehlfunktionen bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des Zytokin-Freisetzungssyndroms</li> <li>• Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen erfordern</li> <li>• Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert.</li> </ul> <p>Der Schweregrad CTCAE-Grad 5 wird innerhalb der Studie nicht vergeben.</p> <p><u>Erfassung UE in Prä-Infusionsphase</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die vor dem Verabreichen der Studienmedikation (einschließlich Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) auftreten, werden nur dann erfasst, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Infektionen</li> <li>• Alle klinischen UE Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Alle klinisch signifikanten Laborwertveränderungen nach Einschätzung des Prüfarztes</li> <li>• Alle durch den Studienablauf bedingten UE</li> <li>• Alle UE, die zum Abbruch der Studie führen</li> </ul> <p><u>Erfassung UE nach Infusion bis Monat 12</u></p> <p>Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle neuen und sich verschlechternden UE, inklusive Laborwertveränderungen, erfasst, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant waren, unabhängig von der Kausalität.</p> <p><u>Erfassung UE von Monat 12 bis Monat 60 oder nach Ende der primären Nachbeobachtung</u></p> <p>Von Monat 12 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisse, die zum Tod führen</li> <li>• Durch den Studienablauf bedingte UE</li> </ul>

Endpunktkategorie	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedürfen anti-infektiöser Behandlung</li> <li>▪ Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung</li> <li>▪ Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen</li> <li>• Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung</li> <li>• Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen</li> <li>• Positives Testergebnis für replikationsfähige Lentiviren</li> <li>• Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens</li> <li>• Neue Malignität (T-Zell &amp; Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität</li> <li>• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie</li> <li>• Hepatitis-B-Reaktivierung</li> </ul> <p><b>Schwerwiegende UE</b></p> <p>Als schwerwiegende UE (SUE) wurden folgende UE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tödlich oder lebensbedrohend</li> <li>• Resultiert in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit</li> <li>• Führt zu einer angeborenen Fehlbildung oder einem Geburtsdefekt</li> <li>• Erforderte eine medizinische Behandlung oder einen operativen Eingriff, um oben gelistete Folgen zu vermeiden</li> <li>• Führt zu Hospitalisierung oder verlängert diese</li> <li>• Hospitalisierung aus folgenden Gründen sollte nicht als SUE berichtet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Routine-Behandlung oder Kontrolle des DLBCL, welche nicht mit einer Verschlechterung assoziiert ist</li> <li>○ Elektive oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits existierenden Erkrankung, welche nicht in Zusammenhang mit dem DLBCL steht und welche sich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat</li> <li>○ Soziale Gründe und Kurzzeitpflege ohne Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten</li> </ul> </li> <li>• Kein SUE ist die Behandlung in einer Notfallambulanz, welche nicht zu einer stationären Aufnahme führt und wobei die oben genannten Kriterien für ein SUE nicht erfüllt werden.</li> </ul> <p><u>Erfassung SUE in Prä-Infusionsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle SUE, die folgende Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ereignisse, die zum Tod führen</li> <li>○ Pulmonale oder kardiale Abnormalitäten</li> <li>○ Infektionen</li> <li>○ Durch den Studienablauf bedingte Ereignisse</li> <li>○ Alle UE, welche die Bedingungen für schwerwiegende UE erfüllen</li> <li>○ Veränderungen im Gesundheitszustand, die den Patienten von der weiteren Behandlung ausschließen</li> <li>○ Weitere Änderungen im Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des Prüfarztes einen potentiellen Einfluss auf die Lymphozytendepletion oder CAR-T-Zell-Behandlung haben</li> </ul> </li> </ul>



Endpunktkategorie	
	<p><u>Erfassung SUE nach Infusion bis Monat 12</u> Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle SUE unabhängig von der Kausalität erfasst.</p> <p><u>Erfassung SUE von Monat 12 bis Monat 60 oder Ende der primären Nachbeobachtung</u> Von Monat 12 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisse, die zum Tod führen</li> <li>• Durch den Studienablauf bedingte UE</li> <li>• Infektionen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bedürfen anti-infektiöser Behandlung ODER</li> <li>▪ Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung ODER</li> <li>▪ Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen</li> <li>• Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung</li> <li>• Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen</li> <li>• Positive RCL-Testergebnisse</li> <li>• Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens</li> <li>• Neue Malignität (T-Zell &amp; Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität</li> <li>• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)</li> <li>• Hepatitis-B-Reaktivierung</li> </ul> <p><u>Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. bei vorzeitigem Ausscheiden</u> Die Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. der End-of-Treatment-Visite (bei frühzeitigem Ausscheiden aus der Studie) erfolgte nur, wenn der Prüfarzt einen kausalen Zusammenhang mit dem Prüfmedikament vermutete. Die halbjährige und jährliche Evaluierung erfolgt innerhalb einer separaten Studie zur Langzeitnachbeobachtung gemäß den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden für 15 Jahre.</p> <p><b>UE von besonderem Interesse</b> Folgende UE von besonderem Interesse wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)</li> <li>• Febrile Neutropenie</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd)</li> <li>• Infektionen</li> <li>• Tumorlyse-Syndrom</li> <li>• Abfall der kardialen Ejektionsfraktion</li> <li>• Neurotoxizität</li> <li>• Hepatische Ereignisse (Laborwertveränderungen: ALT oder AST &gt; 3 x ULN, ALP &gt; 2 x ULN, TBL &gt; 1,5 x ULN)</li> </ul> <p>Eine Auswertung nach Group Term und Preferred Term war nur für die ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucelinfusion geplant.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE wurden zu allen Studienvisiten in unterschiedlichem Ausmaß (siehe oben) erfasst.</li> </ul>

Endpunktkategorie	
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 vollumfänglich und valide erhoben, sofern Patienten sich weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden. In der Studienphase vor Beginn der Therapie, ab Studienmonat 12 in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. Sicherheitsendpunkten in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: obere Grenze des Normalbereiches

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse der Wirksamkeitsempunkte berücksichtigt:

- Gesamtmortalität
- FACT-Lym
- SF-36
- Unerwünschte Ereignisse.

Der Endpunkt Gesamtansprechrates wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 9.

*Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie JULIET*

Studienvisite (Woche) Endpunkt	Screening (W -8 bis W -4)	Vorbehandlung (W -3 bis T -1)	28 T Post-Infusion	3 M Post-Infusion	6 M Post-Infusion	9 M Post-Infusion	12 M Post-Infusion	(60 M Post-Infusion oder) Ende der primären Nachbeobachtung
Gesamtansprechen <sup>1)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X

Studiervisite (Woche) Endpunkt	Screening (W -8 bis W -4)	Vorbehandlung (W -3 bis T -1)	28 T Post-Infusion	3 M Post-Infusion	6 M Post-Infusion	9 M Post-Infusion	12 M Post-Infusion	(60 M Post-Infusion oder) Ende der primären Nachbeobachtung
FACT-Lym	x			x	x	x	x	
SF-36	x			x	x		x	x

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphom; SF-36: Short-Form 36; W: Woche, T: Tag

### 2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der JULIET-Studie um eine einarmige, unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der pU legt einen historischen Vergleich mit der SCHOLAR-1- und der CORAL-Studie vor. Aufgrund der unter 3.2 dargelegten Unsicherheiten wird dieser Vergleich als hochgradig verzerrt und als nicht valide eingestuft und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt.

### 2.5.4 Statistische Methoden

Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf dem SAP 2.0 vom 23. Februar 2017. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der 08. März 2017. Nach dieser Zwischenauswertung erfolgten noch 2 weitere Anpassungen des SAP (Version 3.0 vom 01. Mai 2017 und Version 4.0 vom 20. September 2017). Der Einschluss des ersten Patienten in die Studie erfolgte am 29. Juni 2015.

Gemäß den Angaben im SAP 2.0 sind 3 Analysen geplant:

- Zwischenauswertung: Wenn 50 Patienten mit Tisagenlecleucel in der Hauptkohorte über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten behandelt wurden oder die Behandlung früher abgebrochen haben. Ein Studienbericht wird nicht verfasst.
- Primäre Analyse: Wenn 80 Patienten mit Tisagenlecleucel in der Hauptkohorte über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten behandelt wurden oder die Behandlung früher abgebrochen haben. Ein Studienbericht wird verfasst.
- Finale Analyse: Wenn alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, die Studie beendet oder früher abgebrochen haben.

### Statistische Hypothese und Fallzahlplanung

In zwei retrospektiven Studien mit r/r DLBCL-Patienten, die Zweit- und Drittlinien-Therapien erhalten haben, lag die beobachtete ORR bei 14 % bzw. 20 % [8,25]. In einer prospektiven Studie

mit Ibrutinib bei Patienten, die im Median 3 vorherige Therapielinien hatten, lag die ORR im ABC-Subtyp bei 40 % und im GCB-Subtyp bei 5 %, was eine Gesamt-ORR von 21,7 % ergibt [31].

Basierend auf der Nullhypothese  $ORR \leq 20\%$  und der Alternativhypothese  $\geq 20\%$  würden 80 Patienten in der primären Analyse eine kumulative Power von 94 % liefern, um mittels Lan-DeMets-Ansatz im sequentiellen Design mit O'Brien-Fleming-Grenzen und einem exakten Konfidenzintervall bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzniveau von 0,025 statistische Signifikanz zu zeigen, sofern die zugrunde liegende ORR 38 % beträgt. Unter Berücksichtigung der Zwischenauswertung gilt die Studie als erfolgreich, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95,28 % exakten Konfidenzintervalls für ORR größer als 20 % ist, sodass die Nullhypothese, dass die ORR kleiner oder gleich 20 % ist, abgelehnt werden kann.

Eine ORR von 30 % (24/80) wäre zur Zielerreichung erforderlich. Unter der Annahme, dass 20 % der eingeschlossenen Patienten aus Gründen wie z. B. Tisagenlecleucel-Produktionsproblemen oder einer Verschlechterung des Patientenzustandes keine Infusion erhalten, müssten ungefähr 100 Patienten eingeschlossen werden und in die primäre Analyse eingehen können.

### **Statistische Analysen**

Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung wird die letzte verfügbare Bewertung vor oder zum Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion als Baselinewert herangezogen.

#### Gesamtansprechen

Für die Analyse des Gesamtansprechens werden die Raten mit einem 2-seitigen 95% exakten Clopper-Pearson-KI zusammengefasst. Die Auswertung des Gesamtansprechens erfolgte auf Basis der EAS-Population.

#### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen der ersten Infusion mit der Prüfmedikation und dem Tod jedweder Ursache. Studienteilnehmer, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte auf Basis der FAS-Population. Die Verteilungsfunktion vom Gesamtüberleben wird mittels Kaplan-Meier-(KM)-Methode geschätzt. Das mediane Gesamtüberleben mit 95%-KI und der Anteil der Patienten nach 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monaten werden dargestellt.

#### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels Version 2 des SF-36 (SF-36v2) untersucht. Die Darstellung erfolgt deskriptiv anhand der Mediane und Mittelwerte und wird als Veränderung zu Baseline für die Summenscores der Domänen dargestellt. Die Auswertung der Lebensqualität erfolgte auf Basis der FAS-Population.

### **Interimsanalysen**

Eine Interimsanalyse wurde geplant, wenn etwa 50 der geplanten 80 Patienten (62,5 %) in der Hauptkohorte Tisagenlecleucel erhalten haben und der letzte Patient mindestens 3 Monate in der Studie war. Mittels ‚ $\alpha$ -spending function‘ nach Lan-DeMets (O'Brien-Fleming) wird die Irrtumswahrscheinlichkeit 1. Art (Anteil falsch-positiver Entscheidungen), die man bei jeder Zwischenauswertung annimmt, als Funktion des Anteils an der beobachteten Gesamtinformation

kontrolliert. Innerhalb der Interimsanalyse mit 50 Patienten muss die untere Grenze des zweiseitigen 99,08 % exakten Konfidenzintervalls für ORR größer als 20 % sein, um die statistische Signifikanz zu erfassen. Infolgedessen wird eine ORR von  $19/50 = 38\%$  benötigt, um den Erfolg der Zwischenauswertung zu belegen.

## **Analysezeitpunkte**

### Baseline

Der letzte verfügbare Messwert vor Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion.

### Erster Tag der Behandlung

Für Patienten, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bekommen, ist der erste Tag der Behandlung der erste Tag der Verabreichung dieser Chemotherapie. Für Patienten ohne Lymphozytendepletion ist der erste Tag der Behandlung der Tag der Infusion mit der Prüfmedikation.

## **Umgang mit fehlenden Werten**

Patienten, die ein unbekanntes klinisches Ansprechen haben, werden als Non-Responder gewertet. Andere fehlende Daten werden als fehlend in den entsprechenden Tabellen/Listen vermerkt. Die Überlebenszeitanalysen unterliegen entsprechenden Zensierungsregelungen, die unter den jeweiligen Abschnitten adressiert sind.

## **Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen werden explorativ für die Wirksamkeitsendpunkte (Ansprechen und Dauer des Ansprechens) und für die Sicherheit auf Basis der FAS-Population durchgeführt. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn mindestens 5 Patienten in jeder Subgruppe vorhanden sind. Die Darstellung erfolgte lediglich deskriptiv ohne Testung auf Interaktionseffekte.

## **Analysepopulation**

Die zu verwendenden Analysesets sind wie folgt definiert. Sofern nicht anders angegeben, wird das Efficacy Analysis Set (EAS) für die Auswertungen zum Gesamtansprechen (ORR) verwendet. Das Full Analysis Set (FAS) wird für Gesamtüberleben und Lebensqualität verwendet. Das Safety Set wird für alle Sicherheitsanalysen verwendet, sofern nicht anders angegeben.

### Screened Set

Alle Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben.

### Enrolled Set

Alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und dessen Aphereseprodukt von der Fertigungsstelle für die Herstellung der CAR-T-Zellen akzeptiert wurde. Im Fall von Protokollverletzungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien wird der Patient in das Enrolled Set eingeschlossen, wenn sein Aphereseprodukt von der Fertigungsstelle akzeptiert wurde. Das Enrolled Set entspricht der ITT-Population und wird im Folgenden für die Nutzenbewertung als solche bezeichnet.

### Full Analysis Set (FAS) / Safety Set

Alle Patienten, die die Infusion mit der Prüfmedikation erhalten haben.

### Efficacy Analysis Set (EAS)

Alle Patienten, die die Infusion mit der Prüfmedikation erhalten haben und für die zwischen Infusion und Datenschnitt mindestens 3 Monate (90 Tage) lagen.

## 2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Allgemeine Angaben zum Studienverlauf sind in Tabelle 10 zu finden. Bis zum Datenschnitt (8. März 2017) wurden 147 Patienten (135 in die Hauptkohorte und 12 in Kohorte A) eingeschlossen und bilden die ITT-Population (Tabelle 10). Zwischen dem Einschluss in die Studie und dem Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion lagen im Median 54 Tage (Tabelle 10). Ca. 30 % der Patienten (N = 43, 29,3 %, Anzahl Hauptkohorte und Kohorte A nicht berichtet) schieden bereits vor Erhalt der Infusion aus (Tabelle 10). Bei 5 Patienten (Anzahl Hauptkohorte und Kohorte A nicht berichtet) stand zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Infusion noch aus (Tabelle 10). Insgesamt 99 Patienten (Hauptkohorte: N = 92, Kohorte A: N = 7) wurden mit der Infusion behandelt und bilden die FAS- oder Safety-Population (Tabelle 10). Das Efficacy Analysis Set (EAS) umfasst 83 Patienten, bei welchen die Infusion mindestens 3 Monate vor dem Datenschnitt erfolgte (Tabelle 10). 81 der 83 Patienten des EAS gehören zur Hauptkohorte und bilden die Analysepopulation für das Ansprechen (Tabelle 10). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich von den 99 Patienten des FAS (Hauptkohorte und Kohorte A) 40,4 % in der primären Nachbeobachtung, 24,2 % in der sekundären Nachbeobachtung, 7,1 % in der Überlebensnachbeobachtung und 2 % in der Langzeitnachbeobachtungsstudie (Tabelle 10). Insgesamt 20,2 % des FAS (N = 20) waren bereits verstorben. Aufgrund der fehlenden Angaben des pU wird in dieser Nutzenbewertung angenommen, dass die verbleibenden 6,1 % des FAS ohne weitere Nachbeobachtung aus der Studie ausgeschieden sind.

Tabelle 10: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017)

<b>Studie JULIET</b>	
<b>Eingeschlossene Patienten (ITT), n (%)</b>	<b>147 (100)</b>
Hauptkohorte	135 (91,8)
Kohorte A	12 (8,2)
<b>Infusion ausstehend, n (%)</b>	<b>5 (3,4)</b>
Hauptkohorte	k. A.
Kohorte A	k. A.
<b>Studienabbruch vor Erhalt der Infusion, n (%)</b>	<b>43 (29,3)</b>
Hauptkohorte	k. A.
Kohorte A	k. A.
Grund für Abbruch	
Tod	16 (10,9)
Entscheidung des Arztes	12 (8,2)
Tisagenlecleucel-Herstellungsfehler	9 (6,1)
Entscheidung des Patienten	3 (2,0)

<b>Studie JULIET</b>	
UE	2 (1,4)
Protokollverletzung	1 (0,7)
<b>Patienten mit Infusion (FAS), n (%)</b>	<b>99 (67,3)</b>
Hauptkohorte	92 (62,6)
Kohorte A	7 (4,8)
<u>Primäre Nachbeobachtung</u> laufend, n (% FAS)	40 (40,4)
Primäre Nachbeobachtung abgebrochen, n (% FAS)	59 (59,6)
Grund für Abbruch der primären Nachbeobachtung, n (% FAS)	
Krankheitsprogression	45 (45,5)
Tod	10 (10,1)
Entscheidung des Patienten	2 (2,0)
Neue Therapie für Studienindikation	1 (1,0)
Entscheidung des Arztes	1 (1,0)
Eintritt in <u>sekundäre Nachbeobachtungsphase</u> , n (% FAS)	36 (36,4)
Sekundäre Nachbeobachtung laufend, n (% FAS)	24 (24,2)
Sekundäre Nachbeobachtung abgebrochen, n (% FAS)	12 (12,1)
Grund für Abbruch der sekundären Nachbeobachtung, n (% FAS)	
Tod	10 (10,1)
Entscheidung des Patienten	1 (1,0)
UE	1 (1,0)
Eintritt in <u>Überlebensnachbeobachtung</u> , n (% FAS)	7 (7,1)
Eintritt in <u>Langzeitnachbeobachtungsstudie</u> , n (% FAS)	2 (2,0)
<b>Patienten mit Infusion und mind. 3 Monaten zwischen Infusion und Datenschnitt (EAS), n (%)</b>	<b>83 (56,5)</b>
Hauptkohorte	81 (55,1)
Kohorte A	2 (1,4)
<u>Primäre Nachbeobachtung</u> laufend, n (% EAS)	30 (37,0)
Primäre Nachbeobachtung abgebrochen, n (% EAS)	51 (63,0)
Grund für Abbruch der primären Nachbeobachtung, n (% EAS)	
Krankheitsprogression	38 (46,9)
Tod	10 (12,3)
Entscheidung des Patienten	2 (2,5)
Entscheidung des Arztes	1 (1,2)
Eintritt in <u>sekundäre Nachbeobachtungsphase</u> , n (% EAS)	28 (34,6)
Sekundäre Nachbeobachtung laufend, n (% EAS)	16 (19,8)
Sekundäre Nachbeobachtung abgebrochen, n (% EAS)	12 (14,8)
Grund für Abbruch der sekundären Nachbeobachtung, n (% EAS)	
Tod	10 (12,3)
Entscheidung des Patienten	1 (1,2)
UE	1 (1,2)
Eintritt in <u>Überlebensnachbeobachtung</u> , n (% EAS)	7 (8,6)
Eintritt in <u>Langzeitnachbeobachtungsstudie</u> , n (% EAS)	2 (2,5)
Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion, Tage (Min; Max)	N = 99 119 (49; 396)
Zeit zwischen Einschluss und Tisagenlecleucel-Infusion, Tage (Min; Max)	N = 99 54 (30; 357)
Mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion, Monate (Min; Max) <sup>1)</sup>	N = 99 3,71 (0; 14,5)

<b>Studie JULIET</b>	
Mediane Dauer der Behandlung und der primären Nachbeobachtung, Monate (Min; Max)	N = 99 2,79 (0; 14,5)
Mediane Dauer der sekundären Nachbeobachtung, Monate (Min; Max)	N = 36 k. A.
Mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung, Monate (Min; Max)	N = 7 k. A.

<sup>1)</sup> Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Ausscheiden aus primärer und sekundärer Nachbeobachtung oder Datenschnitt bei andauernder Nachbeobachtung

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; ITT: alle eingeschlossenen Patienten; FAS: Full Analysis Set: alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden; EAS: Efficacy Analysis Set: alle Patienten, bei denen die Behandlung mit Tisagenlecleucel mindestens 3 Monate vor dem Datenschnitt erfolgte

Etwas mehr als die Hälfte (57,6 %) der Studienteilnehmer des FAS hatte mindestens eine Protokollverletzung (siehe Anhang: Tabelle 22). Angaben zu Protokollverletzungen in der ITT liegen nicht vor. Eine schwere Protokollverletzung wurde dokumentiert. Hierbei handelt es sich um einen Patienten, welcher nicht am DLBCL erkrankt war. Alle weiteren Protokollverletzungen waren minderschwer (siehe Anhang: Tabelle 22). Dazu gehören Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien, die Durchführung von Untersuchungen abweichend vom Protokoll, abweichende Dosierungen und die Gabe von unerlaubter Begleitmedikation.

Charakteristika der Studien- und Analysepopulation der JULIET-Studie sind in Tabelle 11 zu finden. In vielen Baseline-Charakteristika lässt sich ein Selektionseffekt in Richtung eines günstigeren Risikoprofils von der ITT-Population hin zur FAS/EAS-Population erkennen, beispielsweise an folgenden Merkmalen:

- Die FAS-Population ist tendenziell jünger als die ITT-Population (medianes Alter: FAS: 56 Jahre, ITT: 58 Jahre).
- In der FAS ist der Anteil an Studienteilnehmern mit einem ECOG-Status von 0 (54,5 %) höher als in der ITT (47,6 %).
- Es bestehen deutliche Unterschiede hinsichtlich günstigerer Risiken zwischen der ITT-Population (< 2 Risikofaktoren: 20,4 %) und der FAS (< 2 Risikofaktoren: 27,3 %) für den prognostischen Index (IPI).
- Es wurde ein höherer Anteil an Patienten mit Double oder Triple Hits in den Genen MYC, BCL2 und BCL6 in die Studie eingeschlossen (ITT: Double/Triple Hit: 16,3 %, Negativ: 38,8 %), als in der FAS enthalten ist (FAS: Double/Triple Hit: 15,2 %, Negativ: 42,4 %).
- Der Anteil an Protokollverletzern mit nur einer Vortherapie ist in der FAS höher und der Anteil an Patienten mit mehr als 5 vorangegangenen Therapielinien ist niedriger als in der ITT-Population (1 Vortherapie: FAS: 5,1 %, ITT: 4,1 %; > 5 Vortherapien: FAS: 5,0 %, ITT: 7,5 %).



Tabelle 11: Charakterisierung der Studienpopulation der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017)

Studie JULIET	ITT (N = 147)	FAS (N = 99)	Patienten der Hauptkohorte in EAS (N = 81)
<i>Alter (Jahre)</i>			
Mittelwert (SD)	55,7 (12,8)	54,0 (13,0)	54,2 (13,0)
Median (Min; Max)	58 (22; 76)	56 (22; 76)	57 (24; 75)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
Weiblich	55 (37,4)	36 (36,4)	29 (35,8)
<i>Abstammung, n (%)</i>			
Europäisch	130 (88,4)	90 (90,9)	73 (90,1)
Asiatisch	7 (4,8)	4 (4,0)	3 (3,7)
Afrikanisch	8 (5,4)	4 (4,0)	4 (4,9)
Andere	2 (1,4)	1 (1,0)	1 (1,2)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>			
0	70 (47,6)	54 (54,5)	41 (50,6)
1	77 (52,4)	45 (45,5)	40 (49,4)
<i>Vorwiegende Histologie/Zytologie, n (%)</i>			
DLBCL	114 (77,6)	79 (79,8)	66 (81,5)
Transformiertes follikuläres Lymphom	32 (21,8)	19 (19,2)	15 (18,5)
Andere	1 (0,7)	1 (1,0)	0
<i>Knochenmarksbeteiligung bei Studienbeginn, n (%)</i>			
Nein	136 (92,5)	92 (92,9)	75 (92,6)
Ja	11 (7,5)	7 (7,1)	6 (7,4)
<i>Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%)</i>			
I	8 (5,4)	7 (7,1)	5 (6,2)
II	23 (15,6)	16 (16,2)	14 (17,3)
III	35 (23,8)	21 (21,2)	16 (19,8)
IV	81 (55,1)	55 (55,6)	46 (56,8)
<i>IPI bei Studienbeginn, n (%)</i>			
< 2 Risikofaktoren	30 (20,4)	27 (27,3)	25 (30,9)
≥ 2 Risikofaktoren	117 (79,6)	72 (72,7)	56 (69,1)
<i>Molekularer Subtyp, n (%)</i>			
Keimzentrums-B-Zell-Typ (GCB)	80 (54,4)	51 (51,5)	41 (50,6)
Aktivierter B-Zell-Typ (ABC)	57 (38,8)	42 (42,4)	34 (42,0)
Nicht bestimmbar	8 (5,4)	6 (6,1)	6 (7,4)
Fehlt	2 (1,4)	0	0
<i>Double/Triple Hits in MYC/BCL2/BCL6-Genen, n (%)</i>			
CMYC+BCL2+BCL6	7 (4,8)	4 (4,0)	2 (2,5)
CMYC+BCL2	14 (9,5)	8 (8,1)	7 (8,6)
CMYC+BCL6	3 (2,0)	3 (3,0)	3 (3,7)
Negativ	57 (38,8)	42 (42,4)	33 (40,7)
Nicht bestimmt	54 (36,7)	36 (36,4)	30 (37,0)
Fehlt	12 (8,2)	6 (6,1)	6 (7,4)

<b>Studie JULIET</b>	<b>ITT (N = 147)</b>	<b>FAS (N = 99)</b>	<b>Patienten der Hauptkohorte in EAS (N = 81)</b>
<i>Krankheitsstatus, n (%)</i>			
Refraktär auf alle Linien inkl. SZT	6 (4,1)	4 (4,0)	3 (3,7)
Refraktär auf alle Linien ohne SZT	22 (15,0)	15 (15,2)	12 (14,8)
Refraktär auf letzte, aber nicht auf alle Linien inkl. SZT	23 (15,6)	15 (15,2)	10 (12,3)
Refraktär auf letzte, aber nicht auf alle Linien ohne SZT	32 (21,8)	17 (17,2)	13 (16,0)
Rezidiert auf letzte Linie inkl. SZT	36 (24,5)	28 (28,3)	25 (30,9)
Rezidiert auf letzte Linie ohne SZT	28 (19,0)	20 (20,2)	18 (22,2)
<i>Zeit seit letztem Rezidiv bzw. Progression bis zur Tisagenlecleucelinfusion in Monaten, Median (Min; Max)</i>	N = 99 5,4 (2,1; 21,5)	5,4 (2,1; 21,5)	5,4 (2,1; 13,6)
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>			
1	6 (4,1)	5 (5,1)	5 (6,2)
2	64 (43,5)	44 (44,4)	36 (44,4)
3	47 (32,0)	31 (31,3)	24 (29,6)
4	19 (12,9)	14 (14,1)	12 (14,8)
> 5	11 (7,5)	5 (5,0)	4 (4,9)
<i>Vorherige SZT, n (%)<sup>1)</sup></i>	65 (44,2)	47 (47,5)	38 (46,9)
<i>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</i>	53 (36,1)	32 (32,3)	28 (34,6)
<i>Antineoplastische Therapien vor Studienbeginn, n (%)<sup>2)</sup></i>			
Anthrazykline	141 (95,9)	95 (96,0)	78 (96,3)
Monoklonale Antikörper	144 (98,0)	96 (97,0)	80 (98,8)
Multiple ATC-Klassen			
Prednison	78 (53,1)	51 (51,5)	43 (53,1)
Dexamethason	58 (39,5)	39 (39,4)	31 (38,3)
Methotrexat	45 (30,6)	29 (29,3)	25 (30,9)
Prednisolon	33 (22,4)	27 (27,3)	21 (25,9)
Stickstofflost-Analoga	145 (98,6)	97 (98,0)	80 (98,8)
Nitrosoharnstoffe	51 (34,7)	38 (38,4)	31 (38,3)
Platin-haltige Verbindungen	121 (82,3)	83 (83,8)	70 (86,4)
Podophyllotoxin-Derivate	130 (88,4)	89 (89,9)	75 (92,6)
Pyrimidin-Analoga	116 (78,9)	77 (77,8)	63 (77,8)
Vinka-Alkaloide und Analoga	140 (95,2)	94 (94,9)	78 (96,3)

<sup>1)</sup> Alle SZT waren autologe SZT.

<sup>2)</sup> ATC-Klassen mit Häufigkeit > 10 % werden aufgeführt, bei Arzneimitteln mit mehreren ATC-Klassen werden die Arzneimittel mit einer Häufigkeit > 10 % aufgeführt

Abkürzungen: ITT: alle eingeschlossenen Patienten; FAS: Full Analysis Set: alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden; EAS: Efficacy Analysis Set: alle Patienten, bei denen die Behandlung mit Tisagenlecleucel mindestens 3 Monate vor dem Datenschnitt erfolgte; ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch

### Dosierung, Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation

98 von 99 Patienten erhielten die Tisagenlecleucel-Infusion gemäß der in der Fachinformation angegebenen Dosierung [19]. Ein Patient erhielt eine geringere Dosierung.

Ca. 90 % der FAS erhielt zur Überbrückung der Wartezeit auf die Tisagenlecleucel-Infusion eine oder mehrere Brückenchemotherapie(n). Die häufigsten Therapien waren Rituximab (54,5 %), Gemcitabin (38,4 %), Dexamethason (25,3 %), Etoposide (22,2 %), Cytarabin (19,2 %), Cisplatin (18,2 %) und Cyclophosphamide (15,2 %) (vergleiche auch Tabelle 23 im Anhang). Der Anteil an Patienten der ITT, der eine Brückenchemotherapie erhalten hat, ist unbekannt. 95 Patienten der

ITT erhielten eine Lymphozytendepletion als Vorbehandlung für die Tisagenlecleucel-Infusion. Angaben zur Art der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion liegen nur für 92 der 95 vorbehandelten Patienten vor, welche auch die Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (siehe Anhang: Tabelle 23). 73 der 92 Patienten erhielten eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin und 19 Patienten eine Therapie mit Bendamustin.

Nach der Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten 97 von 99 Patienten Begleitmedikationen (siehe Anhang: Tabelle 23). Die am häufigsten verabreichten Begleitmedikationen nach ATC-Wirkstoffklasse waren Anilide (57,6 % der Patienten), Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren (41,4 % der Patienten) und natürliche Opiumalkaloide (34,3 % der Patienten). Die am häufigsten verabreichte antineoplastische Begleitmedikation (ATC-Wirkstoffklasse) nach Tisagenlecleucel-Infusion waren monoklonale Antikörper (22,2 % der Patienten).

## 2.6.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Gesamtüberleben wurde in der Hauptkohorte und Kohorte A gemeinsam analysiert. Auswertungen für die ITT-Population liegen nicht vor. Es wird angenommen, dass zum Zeitpunkt des Datenschnitts 58 von 147 Teilnehmern der ITT-Population (39,4 %) verstorben sind (Tabelle 12). Aufgrund der kurzen medianen Nachbeobachtungszeit (3,6 Monate) wird der KM-Schätzer für das Gesamtüberleben innerhalb des FAS nur für die Studienmonate 3 und 6 angegeben. Die Wahrscheinlichkeit, zu diesen Zeitpunkten am Leben zu sein, lag bei 81,8 % (95%-KI: [71,9; 88,4]) zu Monat 3 und bei 64,5 % (95%-KI: [51,5; 74,8]) zu Monat 6 nach Tisagenlecleucel-Infusion. Die mediane Überlebensdauer kann nicht geschätzt werden.

Tabelle 12: Gesamtüberleben in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017)

Studie Juliet	ITT N = 147	FAS N = 99
Tod, n (%)	58 (39,4) <sup>1)</sup>	29 (29,3)
Zensurierungen, n (%)	k. A.	70 (70,7)
Lebend		k. A.
Keine Nachbeobachtung möglich		k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	3,58
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	k. A.	n. b. [6,5; n. b.]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>3)</sup>	k. A.	81,8 [71,9; 88,4]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>3)</sup>	k. A.	64,5 [51,5; 74,8]

<sup>1)</sup> Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet. Insgesamt verstarben 29 der 43 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angabe selbst berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N = 29) und Anzahl der Todesfälle in der FAS (N = 29)

<sup>2)</sup> Berechnet anhand des PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982)

<sup>3)</sup> Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Berechnung des Konfidenzintervalls für den KM-Schätzer anhand der Greenwood-Formel. Die Schätzer für 9 und 12 Monate werden nicht berichtet, da die Anzahl an Personen unter Risiko (N = 9 bei 9 Monaten, N = 2 bei 12 Monaten) zu gering ist.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; n. b.: nicht bestimmbar; KM: Kaplan Meier; ITT: alle eingeschlossenen Patienten; FAS: Full Analysis Set: alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden,

## 2.6.3 Morbidität

### Gesamtansprechen

Bestes Gesamtansprechen ist primärer Endpunkt der Studie JULIET und wird daher trotz fehlender Patientenrelevanz ergänzend dargestellt (Tabelle 13). Die primäre Analyse war für Patienten der Hauptkohorte (Herstellung von Tisagenlecleucel in den USA) im EAS geplant, d. h. für Patienten, bei denen die Behandlung mit Tisagenlecleucel mindestens 3 Monate vor dem Datenschnitt erfolgte. Die Analyse, bei der Patienten der Hauptkohorte im EAS und eingeschlossene, aber nicht infundierte Patienten der Hauptkohorte berücksichtigt wurden, entspricht am ehesten dem ITT-Prinzip. In dieser Population betrug die Ansprechrate [95%-KI] 34,4 % [26,1; 43,4]. 32 von 43 Teilnehmern (74,4 %) mit Ansprechen wiesen ein CR auf, 11 von 43 (25,6 %) ein PR.

*Tabelle 13: Bestes Gesamtansprechen (ORR) gemäß IRC-Bewertung in der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017)*

Studie JULIET	Patienten der Hauptkohorte in EAS + eingeschlossene, aber nicht infundierte Patienten der Hauptkohorte (N = 125) <sup>1)</sup>	Patienten der Hauptkohorte in EAS N = 81
Bestes Ansprechen (CR/PR), n (%)	43 (34,4)	43 (53,1)
CR	32 (25,6)	32 (39,5)
PR	11 (8,8)	11 (13,6)
Ansprechrate (CR/PR) [95%-KI] <sup>2)</sup>	34,4 [26,1; 43,4]	53,1 [41,7; 64,3]

<sup>1)</sup> Die Anzahl an Patienten in dieser Analyse ist nicht nachvollziehbar. Diese sollte sich aus den 81 Patienten der Hauptkohorte in EAS und maximal 43 Personen (Tabelle 10), welche vor Infusion ausgeschieden sind, zusammensetzen. Die angegebene Gesamtanzahl (N = 125) liegt aber über der so berechneten von 124.

<sup>2)</sup> 95%-KI sind exakte Clopper-Pearson-KI

Abkürzungen: EAS: Efficacy Analysis Set: alle Patienten, bei denen die Behandlung mit Tisagenlecleucel mindestens 3 Monate vor dem Datenschnitt erfolgte

Die Ansprechrate bei Patienten der Hauptkohorte im EAS betrug 53,1 % [41,7; 64,3]. Eine Sensitivitätsanalyse bei Patienten der Hauptkohorte im EAS unter Ausschluss von 6 Patienten, welche nach der Brückenchemotherapie und vor Gabe der Infusion krankheitsfrei im Sinne eines CR waren, ergab eine Ansprechrate von 49,3 % (N = 37/75, ORR = 49,3 %; 95%-KI: [37,6; 61,1]) im EAS und von 31,1 % (N = 37/119) unter Berücksichtigung der vor der Infusion ausgeschiedenen Patienten.

## 2.6.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mit Hilfe des FACT-Lym und des SF-36 erhoben. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit erfolgte die Erhebung lediglich in der FAS-Population. Für den verwendeten Datenschnitt liegen im Studienbericht nur Analysen für die Hauptkohorte vor.

## FACT-Lym

Tabelle 14: Rücklaufquoten des FACT-Lym in der Hauptkohorte der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017)

Zeitpunkt	Fragebogen erwartet (n)	Fragebogen erhalten (n)	Rücklaufquote (%)
Baseline (Screening)	135 <sup>1)</sup>	75	55,5
3 Monate	58 <sup>2)</sup>	31 <sup>4)</sup>	53,4
6 Monate	24 <sup>2)</sup>	16 <sup>4)</sup>	66,7
Ende der primären Nachbeobachtung	41 <sup>3)</sup>	0 <sup>5)</sup>	0

<sup>1)</sup> Alle Patienten der Hauptkohorte

<sup>2)</sup> Alle Patienten, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden sind. Eine Erhebung nach Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtungsphase war nicht geplant.

<sup>3)</sup> Zum Datenschnitt hatten 51 Studienteilnehmer die primäre Nachbeobachtung beendet (siehe Tabelle 10), 10 Patienten beendeten die primäre Nachbeobachtung aufgrund von Tod. Erwartete Anzahl = 51 - 10 = 41

<sup>4)</sup> Es werden nur die Patienten berücksichtigt, für die auch zu Baseline ein Fragebogen vorlag.

<sup>5)</sup> Eine Erhebung des FACT-Lym zum Ende der primären Nachbeobachtung war nicht geplant.

Aufgrund der geringen Rücklaufquoten (< 70 %, Tabelle 14) werden die Ergebnisse zum FACT-Lym nicht dargestellt.

## SF-36

Tabelle 15: Rücklaufquoten des SF-36 in der Hauptkohorte der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017)

Zeitpunkt	Fragebogen erwartet (n)	Fragebogen erhalten (n)	Rücklaufquote (%)
Baseline (Screening)	135 <sup>1)</sup>	76	56,3
3 Monate	58 <sup>2)</sup>	32 <sup>4)</sup>	55,2
6 Monate	24 <sup>2)</sup>	16 <sup>4)</sup>	66,7
Ende der primären Nachbeobachtung	41 <sup>3)</sup>	14	34,1

<sup>1)</sup> Alle Patienten der Hauptkohorte

<sup>2)</sup> Alle Patienten, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden sind. Die Daten wurden der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben in der FAS-Population entnommen. Eine Erhebung nach Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtungsphase war nicht geplant.

<sup>3)</sup> Zum Datenschnitt hatten 51 Studienteilnehmer die primäre Nachbeobachtung beendet (siehe Tabelle 10), 10 Patienten beendeten die primäre Nachbeobachtung aufgrund von Tod. Erwartete Anzahl = 51 - 10 = 41

<sup>4)</sup> Es werden nur die Patienten berücksichtigt, für die auch zu Baseline ein Fragebogen vorlag.

Wegen des geringen Rücklaufs (< 70 %, Tabelle 15) werden die Ergebnisse zum SF-36 nicht dargestellt.

### 2.6.5 Sicherheit

Die Häufigkeiten für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen sind in *Tabelle 16* zusammengefasst und in *Tabelle 17* nach MedDRA SOC und PT aufgelistet. Für die Interpretation der beobachteten Inzidenzen in den Studienabschnitten ist zu beachten, dass gemäß der Operationalisierung nur das Neuauftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen erfasst wird. Daher können bis zur Woche 8 aufgetretene UE auch nach der Woche 8 weiterbestehen, ohne dass sie erneut

erfasst werden, solange sie sich in ihrem Ausmaß nicht verschlimmern. Angaben über die zugrunde liegende Nachbeobachtungsdauer für die UE liegen nicht vor.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion trat bei 80 % der Patienten mindestens ein UE auf, bei 43 % ein UE mit dem Schweregrad 3 oder 4. Der Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben. Innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel wurde bei 99 % der Studienteilnehmer ein UE erfasst, bei 83 % mindestens ein UE mit dem Schweregrad 3 oder 4. Ab Studienwoche 8 bis 12 Monate nach Infusion trat bei 68 % der Teilnehmer mindestens ein UE auf, bei 39 % mindestens ein UE des Schweregrades 3 oder 4.

*Tabelle 16: Zusammenfassung der UE in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017)*

<b>Patienten mit mindestens einem ..., n (%)</b>	<b>Chemotherapie Lymphozytendepletion  N = 95</b>	<b>Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8  N = 99</b>	<b>Studienwoche 9 – Studienmonat 12  N = 78</b>
UE	76 (80,0)	98 (99,0)	53 (67,9)
UE CTCAE-Grad 3/4 <sup>1)</sup>	41 (43,2)	82 (82,8)	30 (38,5)
SUE	7 (7,4)	50 (50,5)	18 (23,1)

<sup>1)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU. Die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome.

Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 17: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  und UE Grad 3/4 mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017)

MedDRA Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 95		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 99		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 78	
	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems</b>	<b>27 (28,4)</b>	<b>21 (22,1)</b>	<b>59 (59,6)</b>	<b>51 (51,5)</b>	<b>12 (15,4)</b>	<b>11 (14,1)</b>
Anämie	19 (20,0)	14 (14,7)	41 (41,4)	33 (33,3)	-	6 (7,7)
Neutropenie	-	5 (5,3)	18 (18,2)	18 (18,2)	-	5 (6,4)
Febrile Neutropenie	-	-	13 (13,1)	13 (13,1)	-	-
Thrombozytopenie	-	5 (5,3)	10 (10,1)	9 (9,1)	-	5 (6,4)
<b>Herzerkrankungen</b>	-	-	<b>21 (21,2)</b>	<b>6 (6,1)</b>	-	-
Tachykardie	-	-	10 (10,1)	-	-	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>32 (33,7)</b>	-	<b>58 (58,6)</b>	<b>9 (9,1)</b>	<b>15 (19,2)</b>	-
Nausea	19 (20,0)	-	24 (24,2)	-	-	-
Diarrhö	-	-	27 (27,3)	-	-	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>25 (26,3)</b>	-	<b>63 (63,6)</b>	<b>11 (11,1)</b>	<b>15 (19,2)</b>	-
Pyrexie	11 (11,6)	-	26 (26,3)	-	-	-
Fatigue	-	-	21 (21,2)	5 (5,1)	-	-
Schüttelfrost	-	-	13 (13,1)	-	-	-
peripheres Ödem	-	-	13 (13,1)	-	-	-

MedDRA Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 95		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 99		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 78	
	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	-	<b>58 (58,6)</b>	<b>24 (24,2)</b>	-	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	57 (57,6)	23 (23,2)	-	-
<b>Infektionen und Infestationen</b>	<b>13 (13,7)</b>	-	<b>34 (34,3)</b>	<b>20 (20,2)</b>	<b>26 (33,3)</b>	<b>10 (12,8)</b>
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	8 (10,3)	-
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	-	-	<b>10 (10,1)</b>	-	-	-
<b>Untersuchungen</b>	<b>29 (30,5)</b>	<b>22 (23,2)</b>	<b>62 (62,6)</b>	<b>50 (50,5)</b>	<b>17 (21,8)</b>	<b>11 (14,1)</b>
Leukozytenzahl vermindert	12 (12,6)	12 (12,6)	27 (27,3)	26 (26,3)	-	-
Neutrophilenzahl vermindert	12 (12,6)	12 (12,6)	30 (30,3)	29 (29,3)	8 (10,3)	8 (10,3)
Thrombozytenzahl vermindert	-	-	30 (30,3)	26 (26,3)	-	4 (5,1)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>12 (12,6)</b>	<b>6 (6,3)</b>	<b>41 (41,4)</b>	<b>24 (24,2)</b>	-	-
Hypokaliämie	-	-	16 (16,2)	-	-	-
Hypophosphatämie	-	-	15 (15,2)	12 (12,1)	-	-
Hypomagnesiämie	-	-	16 (16,2)	-	-	-
Hyponatriämie	-	-	-	5 (5,0)	-	-
<b>Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes</b>	-	-	<b>26 (26,3)</b>	-	<b>12 (15,4)</b>	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	-	-	<b>43 (43,4)</b>	<b>11 (11,1)</b>	-	-
Kopfschmerz	-	-	19 (19,2)	-	-	-
Schwindel	-	-	11 (11,1)	-	-	-



MedDRA Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 95		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 99		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 78	
	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	-	-	<b>23 (23,2)</b>	<b>8 (8,1)</b>	-	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	<b>15 (15,2)</b>	<b>6 (6,1)</b>	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>10 (10,5)</b>	-	<b>31 (31,3)</b>	<b>11 (11,1)</b>	<b>11 (14,1)</b>	-
Dyspnoe	-	-	14 (14,1)	-	-	-
<b>Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes</b>	-	-	<b>30 (30,3)</b>	-	-	-
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	-	-	<b>27 (27,3)</b>	<b>9 (9,1)</b>	-	-
Hypotonie	-	-	23 (23,2)	8 (8,1)	-	-

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten SOC wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC gezählt.

<sup>2)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU. Die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome. Der Grad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10 % für UE bzw. Inzidenz < 5 % für UE Grad 3/4; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) jedweden Schweregrades während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion waren Anämie, Nausea, Fieber und eine verminderte Leukozyten- und Neutrophilenzahl. Anämie und verminderte Leukozyten- und Neutrophilenzahl erreichten bei einem Teil der Studienteilnehmer einen Schweregrad von 3 oder 4.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) jedweden Schweregrades innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion waren Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Trombozytopenie, Tachykardie, Nausea, Diarrhö, Fieber, Fatigue, Schüttelfrost, peripheres Ödem, Zytokin-Freisetzungssyndrom, verminderte Leukozytenzahl, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspnoe und Hypotonie. Zu den häufigsten UE des Grades 3 oder 4 zählen Anämie, Neutropenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie eine verminderte Leukozyten- und Thrombozytenzahl.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) jedweden Schweregrades, welche nach Studienwoche 8 bis zum Studienmonat 12 nach Tisagenlecleucel-Infusion auftraten, waren Infektionen der oberen Atemwege und eine verminderte Neutrophilenzahl. Alle neu aufgetretenen Fälle einer verminderten Neutrophilenzahl in dieser Studienperiode hatten einen CTCAE-Grad 3 oder 4.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende UE traten bei 7 % der Studienteilnehmer während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bei 51 % innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion und bei 23 % zwischen Studienwoche 8 und einem Jahr auf (Tabelle 16). Häufigstes schwerwiegendes UE war das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Tabelle 18).

Tabelle 18: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017)

MedDRA Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term, n (%)	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 95	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 99	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 78
<b>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems</b>	-	<b>11 (11,1)</b>	-
Febrile Neutropenie	-	7 (7,1)	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	-	<b>8 (8,1)</b>	<b>4 (5,1)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	<b>29 (29,3)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	29 (29,3)	-
<b>Infektionen und Infestationen</b>	-	<b>6 (6,1)</b>	<b>8 (10,3)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	-	<b>5 (5,1)</b>	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	<b>5 (5,1)</b>	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	-	<b>5 (5,1)</b>	-

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen eines Studienteilnehmers in einer bestimmten SOC wurde dies als einmaliges Ereignis in der SOC gezählt.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 %; SUE: schwerwiegende UE

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden vom pU Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), febrile Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie mit Fortbestehen am Tag 28, Infektionen, neurologische Ereignisse, Tumorlyse-Syndrom, Abfall der kardialen Ejektionsfraktion, Neurotoxizität und hepatische Ereignisse im Protokoll definiert. Innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 57,6 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten das Zytokin-Freisetzungssyndrom, bei 36,4 % hämatologische Zytopenien mit Fortbestehen am Tag 28, bei 34,3 % Infektionen, bei 21,2 % neurologische Ereignisse, bei 13,1 % febrile Neutropenien und bei 1 % das Tumorlyse-Syndrom auf. Auswertungen zu hepatischen Ereignissen und Abfall der kardialen Ejektionsfraktion lagen im Studienbericht nicht vor.

Tabelle 19: UE von besonderem Interesse in der Studie JULIET (inklusive Preferred Terms mit einer Inzidenz  $\geq 5$ , Datenschnitt 08.03.2017)

Group Term <sup>1)</sup> Preferred Term, n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 99	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 <sup>2)</sup> N = 78
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>	<b>57 (57,6)</b>	<b>0</b>
<b>Tumorlyse-Syndrom</b>	<b>1 (1,0)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Febrile Neutropenie</b>	<b>13 (13,1)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Infektionen</b>	<b>34 (34,3)</b>	<b>26 (33,3)</b>
Infektionen der oberen Atemwege	-	8 (10,3)
Harnwegsinfekt	-	4 (5,1)
<b>Neurologische Ereignisse</b>	<b>21 (21,2)</b>	<b>3 (3,8)</b>
Verwirrtheit	8 (8,1)	-
Enzephalopathie	6 (6,1)	-
<b>Hämatopoetische Zytopenie mit Fortbestehen an Tag 28<sup>3)</sup></b>	<b>36 (36,4)</b>	<b>-</b>
Verminderte Thrombozytenzahl	18 (18,2)	-
Anämie	14 (14,1)	-
Verminderte Leukozytenzahl	8 (8,1)	-
Verminderte Neutrophilenzahl	7 (7,1)	-
Thrombozytopenie	6 (6,1)	-
<b>Abfall der kardialen Ejektionsfraktion</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>
<b>Hepatische Ereignisse</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>

<sup>1)</sup> Ein Patient mit mehreren UE wird nur einmal pro UE-Kategorie gezählt. UE von besonderem Interesse wurden nur ab Infusion mit Tisagenlecleucel erhoben.

<sup>2)</sup> Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant. Im Studienbericht liegen Angaben für Infektionen und neurologische Ereignisse im Studienabschnitt von Woche 9 bis Studienmonat 12 vor.

<sup>3)</sup> Zytopenien mit Fortbestehen am Tag 28 können gemäß der Operationalisierung (Fortbestehen am Tag 28) nicht im Studienabschnitt von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; UE: unerwünschtes Ereignis

Häufigstes SUE mit einer Inzidenz von 29,3 % (Tabelle 18) und häufigstes UE von besonderem Interesse (57,6 %, Tabelle 19) ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Weitere Informationen über Dauer und Schweregradeinteilung befinden sich in Tabelle 20.

*Tabelle 20: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie JULIET (Datenschnitt 08.03.2017)*

<b>Studie JULIET</b>	<b>Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom N = 57</b>
Maximaler Schweregrad, n (%) <sup>1)</sup>	
1	11 (19,3)
2	23 (40,4)
3	15 (26,3)
4	8 (14,0)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen, Median (Min; Max) <sup>2)</sup>	3 (1; 51)
Dauer in Tagen, Median (Min; Max)	7 (2; 30)
Behandlung auf der Intensivstation, n (%)	25 (43,9)
Dauer der Behandlung in Tagen, Median (Min; Max)	6 (2; 34)
Systemische Antizytokin-Therapie, n (%)	16 (28,1)
Tocilizumab	15 (26,3)
Kortikosteroide	11 (19,3)

<sup>1)</sup> Einteilung erfolgte gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom)

<sup>2)</sup> Zeit ab Infusion mit Tisagenlecleucel

### **3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen**

#### **3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel in der Indikation DLBCL**

Tisagenlecleucel ist zugelassen für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die Studienpopulation spiegelt die Zulassungspopulation nur zum Teil wider. In die Studienpopulation eingeschlossen wurden nur Patienten, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Für Patienten, die ab der dritten Therapielinie für eine Stammzelltransplantation geeignet sind, kann Tisagenlecleucel unter Umständen eine Alternative zur Stammzelltransplantation sein. Diese Studienpopulation wurde in der Studie JULIET nicht untersucht.

Das mittlere Erkrankungsalter für DLBCL liegt bei ca. 70 Jahren. Das mediane Alter der Studienpopulation (58 Jahre) ist deutlich niedriger, was den in klinischen Studien üblichen Effekt einer jüngeren und fitteren Population widerspiegelt. Ältere Patienten sind damit in der Studienpopulation unterrepräsentiert [9]. Weiterhin wurden nur Patienten mit einem ECOG-Status von 0 und 1 in die Studienpopulation eingeschlossen. Allerdings können auch Patienten mit schlechterem ECOG-Status mit Tisagenlecleucel behandelt werden, wobei unklar ist, inwieweit dies in der Praxis getan wird.

Weiterhin wurde in die Studie auch ein kleiner Teil von Patienten (4,1 %) mit nur einer Vortherapie, welche außerhalb des Anwendungsgebietes liegt, eingeschlossen.

Innerhalb des Zulassungsprozesses durch die EMA wurden 2 abweichende Positionen in Bezug auf den Zulassungsstatus geäußert, welche die Wirksamkeit in der Indikation des diffus großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) als nicht ausreichend belegt ansehen [9]. Als Begründung dafür wird ein Selektionsbias durch den hohen Ausfall von Patienten mit schlechter Prognose, Unzulänglichkeiten der historischen Kontrollen, die kurze Nachbeobachtungszeit, keine überzeugenden Ergebnisse auf Basis der ITT-Population und das substantielle Risiko von unerwünschten Ereignissen, wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologischen Ereignissen, angeführt.

Tisagenlecleucel wurde ohne Besonderheiten zugelassen, jedoch wurden seitens der Zulassungsbehörde weitere Untersuchungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gefordert: Für die JULIET-Studie sollen Daten zur Langzeitwirksamkeit (24 Monate) und periodische Sicherheitsupdates vorgelegt werden, das erste innerhalb von 6 Monaten nach Zulassung. Weiterhin soll der finale Studienbericht nach Beendigung der Studie mit einer Nachbeobachtung von 5 Jahren vorgelegt (August 2023) werden. Darüber hinaus soll die Wirksamkeit innerhalb einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patienten mit r/r DLBCL auf Basis von Registerdaten durchgeführt werden (Fälligkeit: Juni 2022). Zudem müssen Ergebnisse einer open-label Phase-III-Studie (CCTL019H2301) von Tisagenlecleucel versus „standard of care“ bei erwachsenen Patienten mit r/r aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom im Juni 2022 vorgelegt werden.

### 3.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die noch laufende unkontrollierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie JULIET. Grundlage dieser Bewertung sind Auswertungen des Datenschnitts vom 8. März 2017. Für die Nutzenbewertung wurden weiterhin Auswertungen von ungeplanten Datenschnitten (06.09.2017, 08.12.2017 und 21.05.2018) mit längerer Nachbeobachtungszeit vorgelegt. Auswertungen mit einer längeren Nachbeobachtung sind generell wünschenswert. Für die vorgelegten Datenschnitte lagen allerdings keine Studienberichte vor und die durchgeführten Zusatzanalysen waren unvollständig und erlaubten keinen vollständigen Überblick über den Studienverlauf und den Patientenfluss bis zum Datenschnitt. Weiterhin fehlten Angaben zur Begleitmedikation (z. B. Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion), Angaben zur Nachbeobachtungszeit für die UE und eine Übersicht über Protokollverletzungen. Darüber hinaus sind Protokolländerungen lediglich innerhalb des einen vorliegenden Studienberichts zum ersten Datenschnitt vom 8. März 2017 dokumentiert. Ob weitere Protokolländerungen vor den darauffolgenden Datenschnitten stattfanden, ist unbekannt. In der Gesamtschau wurde daraufhin die Aussagesicherheit der vorgelegten Analysen außer denen zum ersten Datenschnitt als zu gering eingeschätzt und Auswertungen wurden daher in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Ziel der Studie JULIET ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel in der Indikation DLBCL. Es wurden Patienten mit r/r DLBCL nach 2 oder mehr Chemotherapielinien (inklusive Rituximab und Anthrazyklin), die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind oder dieser nicht zustimmen, untersucht. Die Tisagenlecleucel-Infusion wird für jeden Patienten aus körpereigenen T-Zellen hergestellt und einmalig verabreicht. Durch den Herstellungsprozess bedingt kommt es zu einer Wartezeit zwischen dem Einschluss in die Studie und der Verabreichung der Infusion, welche Auswirkungen auf das Studiendesign und die Datenauswertung haben. Die Studie gliederte sich vor der Infusion in folgende Phasen: Screening-, Prä-Infusions- und Lymphozytendepletionsphase. An die einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel schlossen sich primäre, sekundäre und Überlebens-Nachbeobachtungsphasen an. Weiterhin konnten Studienteilnehmer nach Ende der primären Nachbeobachtung in eine Studie zur Langzeitbeobachtung eingeschlossen werden. Der Verlauf der Studie ist größtenteils, aber nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Zur medianen Dauer der sekundären und Überlebens-Nachbeobachtungsphase liegen im Studienbericht keine Angaben vor. Es bestehen grundlegende Unterschiede in der Erhebung von PRO-Instrumenten und UE sowie der Begleitmedikation zwischen primärer und sekundärer Nachbeobachtungsphase bzw. Überlebensnachbeobachtungsphase. So geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, inwieweit Ergebnisse aus der sekundären Nachbeobachtungsphase in die Analyse zu UE eingingen.

Insgesamt wurden 147 Patienten bis zum Datenschnitt vom 08.03.2017 in die Studie eingeschlossen. Zwischen dem Einschluss in die Studie und der Gabe der Infusion lagen im Median 54 Tage (Spanne: 30–357 Tage). Die Zeit zwischen der Apherese zur Entnahme der T-Zellen zum Zeitpunkt des Screenings und der Infusion war etwa doppelt so lange, nämlich 119 Tage (Spanne: 49–396 Tage). Ca. 30 % der Studienpopulation (N = 43, 29,3 %) schied bereits vor Erhalt der Infusion aus der Studie aus. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts stand bei 5 Patienten (3,4 %) die Infusion noch aus. Die lange Wartezeit auf die Infusion innerhalb der Studie JULIET bedingt eine gewisse Selektion von Patienten, welche die Infusion erhalten. Diese als FAS-Population bezeichnete Teilpopulation (N = 99) ist tendenziell jünger als die ITT-Population (medianes Alter: FAS: 56 Jahre, ITT: 58 Jahre) und weniger stark erkrankt, erkennbar z. B. an

einem höheren Anteil an Patienten mit einem ECOG-Status von 0 (FAS: 54,5 %, ITT: 47,6 %), mit weniger als 2 Risikofaktoren für den prognostischen Index IPI (FAS: 27,3 %, ITT: 20,4 %) sowie einem niedrigeren Anteil an Patienten mit Double oder Triple Hits in den Genen MYC, BCL2 und BCL6 (ITT: Double/Triple Hit: 16,3 %, Negativ: 38,8 %; FAS: Double/Triple Hit: 15,2 %, Negativ: 42,4 %). Weiterhin ist auch der Anteil der Patienten mit nur einer Vortherapie in der FAS höher und der Anteil an Patienten mit mehr als 5 vorangegangenen Therapielinien ist niedriger als in der eingeschlossenen Studienpopulation (1 Vortherapie: FAS: 5,1 %, ITT: 4,1 %; > 5 Vortherapien: FAS: 5,0 %, ITT: 7,5 %). Ein wichtiger Aspekt dieser verzerrenden Selektion ist dadurch bedingt, dass Patienten der ITT-Population die Zeitspanne vom Einschluss in die Studie bis zur Gabe der Infusion überlebt haben müssen, um überhaupt den vom pU zugrunde gelegten Analysepopulationen (FAS bzw. EAS) anzugehören.

Von den 99 Patienten der FAS befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts 40 in der primären Nachbeobachtung, 24 in der sekundären Nachbeobachtung, 7 in der Überlebensnachbeobachtung und 2 in der Studie zur Langzeitnachbeobachtung. 83 Patienten wiesen die Mindestnachbeobachtungszeit von 3 Monaten auf.

Der pU wertet die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zumeist auf Basis der FAS-Population aus. Dies entspricht nicht dem ITT-Prinzip und ist aufgrund des zuvor beschriebenen Selektionseffekts für die FAS-Population stark verzerrt. Die lange Zeit bis zur Verfügbarkeit der Infusion verstärkt den Selektionseffekt. Ferner wird bei Auswertungen für Wirksamkeitsendpunkte innerhalb der FAS-Population vernachlässigt, dass ein Teil der Population, der sich für die Therapie mit Tisagenlecleucel entscheidet, diese nicht erhält, z. B. weil die Infusion aus den körpereigenen Zellen nicht hergestellt werden kann, weil der Patient während des Herstellungsprozesses verstirbt oder sich sein Gesundheitszustand verschlechtert. Dies ist ein inhärenter Teil der Therapie mit Tisagenlecleucel und muss in den Analysen zur Wirksamkeit berücksichtigt werden. Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens nur Auswertungen mit Bezug zur ITT-Population berücksichtigt.

### **Daten zu historischen Kontrollen**

Zum Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel legt der pU ergänzend Daten von historischen Kontrollen vor. Dieser Vergleich war a priori im Studienprotokoll nicht geplant. Hierzu wurde vom pU eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. 3 Publikationen aus 2 Studien (SCHOLAR-1, CORAL) wurden identifiziert und dargestellt. Datengrundlagen bilden dabei lediglich die publizierten Daten. Studienberichte dieser Studien legt der pU nicht vor. Die Studiendaten werden im Dossier als unadjustierter naiver Vergleich vorgelegt. Zusätzlich legte der pU ein Dokument mit einem Matching-adjustierten indirekten Vergleich vor.

In die SCHOLAR-1-Studie wurden Patienten mit DLBCL aus Phase III und Beobachtungsstudien, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren (siehe Anhang: Tabelle 24), und Patienten mit Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation innerhalb der ersten 12 Monate eingeschlossen. Patienten mit rezidiviertem DLBCL ohne Stammzelltransplantation waren nicht Bestandteil der Studienpopulation, sind aber Bestandteil des Anwendungsgebietes. Die Gruppe an Patienten nach Primärtherapie umfasst 28 % der gesamten Studienpopulation von SCHOLAR-1 und liegt außerhalb des Anwendungsgebietes von Tisagenlecleucel. Innerhalb der Studie wurden zwar Subgruppenanalysen nach der Anzahl der Vortherapien durchgeführt, allerdings fehlen für diese Subgruppen stratifizierte Baseline-Patientencharakteristika, sodass eine hinreichende Ähnlichkeit der Patientencharakteristika mit

denen der JULIET-Studie nicht nachgewiesen werden konnte. Vielmehr gibt es Hinweise auf mögliche Unterschiede, da beispielsweise der Anteil an Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 bei 73 % liegt, während er in der JULIET-Studie bei 100 % liegt. 14 % der Studienpopulation von SCHOLAR-1 wiesen einen ECOG-Status von 2–4 auf und für 13 % war der ECOG-Status unbekannt. Aus den aufgeführten Gründen wird der historische Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Die CORAL-Studie ist eine Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit zweier unterschiedlicher Zweitlinienchemotherapieregimen für das DLBCL [10] und der Wirksamkeit und Sicherheit einer Rituximab-Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation im Vergleich zum beobachteten Abwarten (siehe Anhang: Tabelle 25) [11]. Als historische Kontrollen werden Daten von post-hoc durchgeführten Analysen der Drittlinientherapie bei Studienteilnehmern der CORAL-Studie mit Versagen auf die Zweitlinien-Chemotherapie [29] oder mit Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation [28] verwendet, welche separat publiziert wurden. Die somit definierten Patientenpopulationen liegen im Anwendungsgebiet für Tisagenlecleucel. Prinzipielle Unterschiede bestehen hinsichtlich der Eignung zur Stammzelltransplantation. Während Teilnehmer der CORAL-Studie nach der Erstlinientherapie prinzipiell geeignet für eine Stammzelltransplantation sein mussten, war keine Eignung oder Einwilligung zur Stammzelltransplantation ein Einschlusskriterium der JULIET-Studie. Auch wenn es sich bei der CORAL-Studie um eine Phase-III-Studie handelt, so wurden die Daten zur Drittlinientherapie retrospektiv nach einem Protokollamendment erhoben. Erhebungsmethodik und Erhebungszeitpunkt sind unklar. Die für den historischen Vergleich relevanten Ergebnisse zur Drittlinientherapie wurden in den Jahren 2016 und 2017 und damit 8 bzw. 9 Jahre nach dem offiziellen Ende der Studie zur Zweitlinientherapie im Juni 2008 publiziert. Es ist unklar, wie viel Zeit zwischen dem Auftreten der Ereignisse und deren Dokumentation lag, welche Anstrengungen unternommen wurden, um Datenvollständigkeit zu erreichen, und wie Zensierungen vorgenommen wurden. Dadurch ist das Vertrauen in die Validität der vorliegenden Ergebnisse eingeschränkt. Weiterhin bestehen Unterschiede hinsichtlich der Patientencharakteristika und der Dauer der Nachbeobachtung. Beispielsweise sind in der CORAL-Studie nur Patienten mit 2 vorangegangenen Therapielinien enthalten, während in der Studie JULIET nur 43,5 % der eingeschlossenen Studienpopulation 2 vorangegangene Therapielinien und 52,4 % 3 oder mehr vorangegangene Therapielinien erhalten haben. Für die Studienpopulation der CORAL-Studie mit Patienten nach Versagen der autologen Stammzelltransplantation und der JULIET-Studie bestehen ferner Unterschiede hinsichtlich des IPI: Zu Studienbeginn weisen 27,3 % der ITT-Population der JULIET-Studie einen IPI kleiner 2 auf, während dieser Anteil in der Studienpopulation mit Versagen der autologen Stammzelltransplantation der CORAL-Studie bei 71,6 % liegt. Die mediane Nachbeobachtungszeit in den beiden Auswertungen der CORAL-Studie lag bei 32,8 bzw. 30,1 Monaten. Die mediane Nachbeobachtungszeit war mit 3,71 Monaten in der JULIET-Studie dagegen deutlich kürzer. In der Gesamtschau konnte die Vergleichbarkeit der beiden CORAL-Studien mit der JULIET-Studie hinsichtlich Patientencharakteristika, Erhebungsmethodik und Nachbeobachtungszeit nicht nachgewiesen werden und die Daten der CORAL-Studien können somit nicht für den historischen Vergleich herangezogen werden.

Für die Ergebnisse der JULIET-Studie steht somit keine Studienpopulation für einen historischen Vergleich zur Verfügung. Die Ergebnisse können somit nur deskriptiv und nicht vergleichend ausgewertet werden.



### 3.3 Wirksamkeit

Zur Beurteilung der Wirksamkeit anhand patientenrelevanter Endpunkte liegen ausschließlich Daten zur Mortalität vor. Innerhalb der ITT-Population verstarben 58 von 147 Patienten (39,4 %). Angaben zur medianen Überlebensdauer und zur Wahrscheinlichkeit für das Überleben eines spezifischen Zeitraums, z. B. Gesamtüberleben nach 6 Monaten, liegen für die ITT-Population nicht vor. Daten zum Langzeitüberleben liegen aufgrund der insgesamt kurzen Nachbeobachtungszeit nicht vor. Die vom pU vorgelegten Analysen auf Basis der FAS-Population sind verzerrt, da sie einen Teil der Beobachtungszeit (Prä-Infusion) und einen Teil der Studienpopulation (Teilnehmer, welche die Infusion nicht erhalten) nicht berücksichtigen. Von 43 Patienten, welche vor Infusion aus der Studie ausschieden, verstarben 29 (67,4 %). Innerhalb der FAS verstarben ebenfalls 29 Studienteilnehmer (29 von 99, 29,3 %) bis zum Datenschnitt. Die Analyse auf Basis der FAS-Population berücksichtigt somit nur 50 % der bis zum Datenschnitt aufgetretenen Todesfälle und basiert auf einer Studienpopulation mit deutlich besserem Risikoprofil (siehe oben). Die Analysen innerhalb der FAS-Population können somit für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit**

Innerhalb der ITT-Population verstarben 58 von 147 Patienten (39,4 %). Die Wirksamkeit kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

### 3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mit Hilfe des FACT-Lym und des SF-36 erhoben. Die Erhebung über den Baselinewert hinaus erfolgte lediglich innerhalb der FAS-Population. Aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der niedrigen Rücklaufquoten, welche zu Baseline und nach 3 Monaten bereits unter 70 % lagen, werden die Auswertungen für den FACT-Lym und den SF-36 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

### 3.5 Sicherheit

Das Auftreten unerwünschter Ereignisse wurde innerhalb der JULIET-Studie von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis 1 Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion oder bis zum Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtung (wenn diese kürzer als ein Jahr ist) vollumfänglich erfasst. Die Darstellung der UE wird daher auf diesen Zeitraum beschränkt. Darüber hinaus gibt es nur 2 Studienteilnehmer mit einer Beobachtungsdauer von über einem Jahr. Der Erfassungszeitraum wurde in 3 Abschnitte untergliedert: Zeitraum der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis zur Studienwoche 8, Studienwoche 9 bis zum Studienmonat 12. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer innerhalb der Studienphasen liegen nicht vor und erschweren damit die Einschätzung des Sicherheitsprofils. Aufgrund der insgesamt kurzen medianen Nachbeobachtungszeit innerhalb der Studie ist anzunehmen, dass viele der 78 Studienteilnehmer, für welche Angaben in der Studienphase ab Studienwoche 9 vorliegen, nicht bis zu einem Jahr nachbeobachtet wurden. Weiterhin ist unklar,

in welcher Nachbeobachtungsphase die aufgetretenen UE stattfanden und inwieweit die Nachbeobachtung innerhalb der sekundären Nachbeobachtungsphase stattfand, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.

Bei der Interpretation der UE ist weiterhin zu beachten, dass unerwünschte Ereignisse und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurde bei 80 % der Patienten mindestens ein UE, bei 43 % ein UE mit dem Schweregrad 3 oder 4 berichtet. Der Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben. Innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel wurde bei 99 % der Studienteilnehmer ein UE erfasst, bei 83 % mindestens ein UE mit dem Schweregrad 3 oder 4. Ab Studienwoche 9 bis 12 Monate nach Infusion wurde bei 68 % der Teilnehmer mindestens ein UE, bei 39 % mindestens ein UE des Schweregrades 3 oder 4 angegeben. Für die Interpretation der beobachteten Inzidenzen in den Studienabschnitten ist zu beachten, dass gemäß der Operationalisierung nur das Neuauftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen erfasst wird. Daher können während der Lymphozytendepletion bzw. bis zur Woche 8 aufgetretene UE auch bis bzw. nach Woche 8 weiterbestehen, ohne dass sie erneut erfasst werden, solange sie sich in ihrem Ausmaß nicht verschlimmern.

Schwerwiegende UE wurden bei 7 % der Studienteilnehmer während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bei 51 % innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion und bei 23 % zwischen Studienwoche 9 und einem Jahr angegeben.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  %) jedweden Schweregrades während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion waren Anämie, Nausea, Fieber und eine verminderte Leukozyten- und Neutrophilenzahl. Anämie und verminderte Leukozyten- und Neutrophilenzahl erreichten bei einem Teil der Studienteilnehmer einen Schweregrad von 3 oder 4.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  %) jedweden Schweregrades innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion waren Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Trombozytopenie, Tachykardie, Nausea, Diarrhö, Fieber, Fatigue, Schüttelfrost, peripheres Ödem, Zytokin-Freisetzungssyndrom, verminderte Leukozytenzahl, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspnoe und Hypotonie. Zu den häufigsten UE des Grades 3 oder 4 zählen Anämie, Neutropenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom sowie eine verminderte Leukozyten- und Thrombozytenzahl.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  %) jedweden Schweregrades, welche ab Studienwoche 9 bis zum Studienmonat 12 nach Tisagenlecleucel-Infusion berichtet wurden, waren Infektionen der oberen Atemwege und eine verminderte Neutrophilenzahl. Alle neu aufgetretenen Fälle einer verminderten Neutrophilenzahl in dieser Studienperiode hatten einen CTCAE-Grad 3 oder 4.

Als UE von besonderem Interesse wurden vom pU das Zytokin-Freisetzungssyndrom, febrile Neutropenie, hämatopoetische Zytopenie (mit Fortbestehen am Tag 28), Infektionen, neurologische Ereignisse / Neurotoxizität, Tumorlyse-Syndrom, Abfall der kardialen Ejektionsfraktion, hepatische Ereignisse a priori definiert. Auswertungen zu hepatischen Ereignissen und Abfall der kardialen Ejektionsfraktion wurden im Studienbericht nicht angegeben. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 57,6 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten auf, hämatologische Zytopenien mit Fortbestehen am Tag 28 bei 36,4 %, Infektionen bei 34,3 %, neurologische Ereignisse bei 21,2 %, febrile Neutropenien bei 13,1 % und das Tumorlyse-Syndrom

bei 1 % innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion. Die Mehrheit der neurologischen Ereignisse trat während eines Zytokin-Freisetzungssyndroms auf. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist das häufigste SUE (29,3 %) und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 (23,3 %). Die Einteilung des Schweregrades wurde nicht anhand des CTCAE, sondern anhand der PGS-CRS vorgenommen. Die PGS-CRS wurde speziell zur Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach Tisagenlecleucel-Infusion entwickelt, da für das CTCAE-System Schwächen hinsichtlich der Graduierung nach Behandlung mit CAR-T-Zellen bekannt sind [21]. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Schweregrades 3 (schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern) trat bei 15 Patienten (15,2 %) auf. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Schweregrades 4 (lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern) trat bei 8 Patienten (8,1 %) auf. Todesfälle aufgrund des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurden innerhalb der Studie nicht verzeichnet. Im Median trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom 3 (Spanne: 1–51) Tage nach Tisagenlecleucelinfusion auf und dauerte 7 (Spanne: 2–30) Tage an. Eine systemische Antizytokin-Therapie war bei 16 Studienteilnehmern erforderlich.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

UE traten bei nahezu allen Patienten auf. Insbesondere in den ersten 8 Wochen nach der Infusion ist die Inzidenz von UE, UE der Schweregrade 3/4 und SUE hoch. Das häufigste SUE und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Weiterhin treten häufig hämatopoetische Zytopenien auf, welche zum Teil längerfristig andauern.

Veränderungen im Auftreten unerwünschter Ereignisse durch Tisagenlecleucel bei Patienten mit DLBCL sind aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht abschätzbar.

## 4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Tisagenlecleucel muss an einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden. Die Qualifikation des Behandlungszentrums ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers im Einklang mit dem vereinbarten kontrollierten Distributionsprogramm sicherzustellen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tisagenlecleucel soll durch in der Therapie von Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen. Die Therapie sollte zudem unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das für die Anwendung von Tisagenlecleucel und das Management von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, geschult ist.

Vor der Infusion von Tisagenlecleucel müssen mindestens 4 Dosen Tocilizumab zur Anwendung beim Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) und eine Notfallausrüstung verfügbar sein.

Die Patienten sollten die ersten 10 Tage nach der Infusion täglich auf Anzeichen und Symptome eines möglichen CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden. Während der ersten 10 Tage nach der Infusion oder bei den ersten Anzeichen/Symptomen eines CRS und/oder von neurologischen Ereignissen sollten Ärzte eine Hospitalisierung in Betracht ziehen.

Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, bis mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe einer qualifizierten klinischen Einrichtung zu bleiben.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und eine Patienten-Notfallkarte zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für sämtliches medizinisches Fachpersonal, welches Tisagenlecleucel verschreiben, abgeben und verabreichen soll, enthält Anweisungen zur Identifizierung, Behandlung und Überwachung des CRS und neurologischer Nebenwirkungen. Darüber hinaus beinhaltet es Anweisungen zum Auftauvorgang der Zellen, zur Verfügbarkeit von 4 Dosen Tocilizumab am Behandlungsort, zur Bereitstellung relevanter Informationen für die Patienten und zur vollständigen und angemessenen Berichterstattung von Nebenwirkungen.

Das Schulungsprogramm für Patienten soll über die Risiken des CRS und schwerwiegender neurologischer Nebenwirkungen aufklären sowie die Notwendigkeit, die Symptome sofort dem behandelnden Arzt zu melden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Tisagenlecleucel in der Nähe des Behandlungszentrums zu bleiben und die Patienten-Notfallkarte immer bei sich zu tragen, erklären.

## 5 Zusammenfassung der Bewertung

Tisagenlecleucel ist zugelassen für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel basiert auf der zulassungs begründenden Studie JULIET (CTL019C2201). Es handelt sich bei der Studie JULIET um eine unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Die Aussagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens gering.

Die vom pU vorgelegten Daten zu indirekten Vergleichen mit der SCHOLAR-1- und der CORAL-Studie wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie JULIET werden in folgender Tabelle zusammengefasst:

*Tabelle 21: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JULIET*

Endpunkt	JULIET (n = 147)
<b>Mortalität</b>	
Todesfälle, n (%) <sup>1)</sup>	58 (39,4)
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI]	k. A.
<b>Sicherheit</b>	<b>n = 99 / n = 78<sup>2)</sup></b>
UE des CTCAE-Grades 3/4, n (%) <sup>3)</sup>	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	82 (82,8)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	30 (38,5)
Schwerwiegende UE, n (%)	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	50 (50,5)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	18 (23,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%) <sup>4)</sup>	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	57 (57,6)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	0
Hämatopoetische Zytopenie mit Fortbestehen am Tag 28, n (%) <sup>4,5)</sup>	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	36 (36,4)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	-
Neurologische Ereignisse, n (%) <sup>4)</sup>	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	21 (21,2)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	3 (3,8)
Febrile Neutropenie, n (%) <sup>5)</sup>	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	13 (13,2)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	k. A.
Tumorlyse-Syndrom, n (%) <sup>4)</sup>	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	1 (1,0)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	k. A.

Endpunkt	JULIET (n = 147)
Infektionen, n (%) <sup>4)</sup>	
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	34 (34,3)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	26 (33,3)

<sup>1)</sup> Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet. Insgesamt verstarben 29 der 43 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angabe selbst berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N = 29) und Anzahl der Todesfälle in der FAS (N = 29)

<sup>2)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population, n = 99 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 78 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12

<sup>3)</sup> Der pU stellt UE der Schweregrade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der Schweregrade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU. Die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome. Der Grad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben.

<sup>4)</sup> UE von besonderem Interesse

<sup>5)</sup> Zytopenien mit Fortbestehen am Tag 28 können gemäß der Operationalisierung (Fortbestehen am Tag 28) nicht im Studienabschnitt von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

## Referenzen

1. **Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, Morschhauser F.** Validation of the functional assessment of cancer therapy-lymphoma (FACT-LYM) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2008;112(11):2376.
2. **Cella D, Hahn EA, Dineen K.** Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002;11(3):207-221.
3. **Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al.** The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
4. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: the lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
5. **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):579-586.
6. **Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al.** Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800-1808.
7. **Dührsen U, Fridrik MA, Schmitz N.** Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. November 2014. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO); 2014. [Zugriff: 15.11.2018]. (Onkopedia Leitlinien). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom>.
8. **Elstrom RL, Martin P, Ostrow K, Barrientos J, Chadburn A, Furman R, et al.** Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(3):192-196.
9. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah: European public assessment report; EMEA/H/C/004090/0000 [online]. 28.06.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 21.09.2018]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004090/WC500255532.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004090/WC500255532.pdf).
10. **Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al.** Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28(27):4184-4190.
11. **Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, et al.** Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20+ diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4462-4469.

12. **Hlubocky FJ, Webster K, Cashy J, Beaumont J, Cella D.** The development and validation of a measure of health-related quality of life for non-hodgkin's lymphoma: the functional assessment of cancer therapy-lymphoma (FACT-Lym). *Lymphoma* 2013;2013:147176.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden; Version 5.0 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 14.11.2018]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
14. **Li S, Young KH, Medeiros LJ.** Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology* 2018;50(1):74-87.
15. **Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, et al.** Utility of progression-free survival at 24 months (PFS24) to predict subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials: findings from a surrogate endpoint in aggressive lymphoma (SEAL) analysis of individual patient data from 5853 patients. *Blood* 2016;128(22):3027-3027.
16. **Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS.** Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood* 2006;107(1):265-276.
17. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 2; Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete [unveröffentlicht]. 12.09.2018.
18. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 4 B; Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 12.09.2018.
19. **Novartis.** Kymriah 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen; Infusionsdispersion [online]. 08.2018. [Zugriff: 17.09.2018]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
20. **Novartis.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); Tisagenlecleucel (CCTL019C2201); Interim Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.
21. **Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA.** Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* 2018;11:35.
22. **Robert Koch-Institut, Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD).** Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom: Inzidenz, Altersstandardisierte Rate (1999 - 2014) [online]. In: Zentrum für Krebsregisterdaten. 29.11.2017. [Zugriff: 18.09.2018]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
23. **Sarkozy C, Sehn LH.** Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Pract Res Clin Haematol* 2018;31(3):209-216.



24. **Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, et al.** Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377(26):2545-2554.
25. **Seshadri T, Stakiw J, Pintilie M, Keating A, Crump M, Kuruvilla J.** Utility of subsequent conventional dose chemotherapy in relapsed/refractory transplant-eligible patients with diffuse large B-cell lymphoma failing platinum-based salvage chemotherapy. *Hematology* 2008;13(5):261-266.
26. **Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al.** The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127(20):2375-2390.
27. **U.S. Food and Drug Administration (FDA).** Summary basis for regulatory action - KYMRIAH [online]. 13.04.2018. Silver Spring (USA): FDA. [Zugriff: 18.09.2018]. (Supporting Documents). URL: <https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/UCM606836.pdf>.
28. **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al.** Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(2):216-221.
29. **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al.** Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(1):51-57.
30. **Webster K, Cella D, Yost K.** The functional assessment of chronic illness therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003;1:79.
31. **Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A, De Vos S, Kenkre VP, Barr PM, et al.** The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), has preferential activity in the ABC subtype of relapsed/refractory de novo diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): interim results of a multicenter, open-label, phase 2 study. *Blood* 2012;120(21):686.
32. **Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, Allmer C, Ehlers SL, Habermann TM, et al.** The functional assessment of cancer therapy - general (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54:290-297.

## Anhang

Tabelle 22: wesentliche Protokollverletzungen innerhalb der JULIET-Studie (Datenschnitt 08.03.2017)

Protokollverletzung <sup>1)</sup>	FAS N = 99 n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>57 (57,6)</b>
<b>Schwere Protokollverletzung</b>	<b>1 (1,0)</b>
keine Bestätigung, dass der Patient ein histologisch bestätigtes DLBCL gemäß Einschlusskriterien hat	1 (1,0)
<b>Minderschwere Protokollverletzung</b>	<b>57 (57,6)</b>
Keine Wiederholung der Untersuchungen vor Infusion gemäß Protokoll	10 (10,1)
Fehlende Einverständniserklärung vor jeglicher Studienprozedur	10 (10,1)
GCP nicht gefolgt	8 (8,1)
Abweichende Dosierung	7 (7,1)
Untersuchung auf das Ansprechen nicht gemäß Protokoll	7 (7,1)
Kein Rezidiv oder nicht refraktär nach $\geq 2$ Chemotherapielinien, inkl. Rituximab und Anthrazykline und entweder Rezidiv nach autologer SZT oder nicht geeignet oder keine Zustimmung zu autologer SZT	7 (7,1)
Keine adäquate Knochenmarksreserve	4 (4,0)
Keine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (trotz WBC > 1000 Zellen/ $\mu$ l)	3 (3,0)
Untersuchungen zur Sicherheit nicht gemäß Protokoll	3 (3,0)
Antikörper-Therapie (inkl. CD20-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion (oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit)	2 (2,0)
Aktive Hepatitis C per Amendment 3	2 (2,0)
CAR-T-Zellen wurden nicht gemäß Protokoll hergestellt, gelagert, transportiert und/oder verabreicht	1 (1,0)
Patient ist nicht geeignet für oder stimmt der autologen SZT nicht zu	1 (1,0)
CRS-Management nicht laut Protokoll	1 (1,0)
Anwendung eines anderen Prüfmedikamentes 30 Tage vor Screening	1 (1,0)
Steroide innerhalb von 72 Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion	1 (1,0)
Untersuchung zur Überprüfung der Einschlusskriterien nicht vor Einschluss abgeschlossen	1 (1,0)

<sup>1)</sup> Ein Patient konnte mehrere Protokollverletzungen haben.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; WBC: White blood cells (weiße Blutzellen); SZT: Stammzelltransplantation

*Tabelle 23: ATC-Klassen der verwendeten Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$  (Datenschnitt 08.03.2017)*

<b>Begleitmedikation</b>	<b>ITT (N = 147)</b> n (%)	<b>FAS N = 99</b> n (%)
<b>Brückenchemotherapie vor Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>k. A.</b>	<b>89 (89,9)</b>
Monoklonale Antikörper		61 (61,6)
Pyrimidin-Analoga		54 (54,5)
Stickstofflost-Analoga		43 (43,4)
Platinhaltige Verbindungen		36 (36,4)
Podophyllotoxin-Derivate		26 (26,3)
Vinka-Alkaloide und Analoga		23 (23,2)
Anthrazykline		15 (15,2)
Proteinkinase-Inhibitoren		10 (10,1)
Multiple ATC-Klassen <sup>1)</sup>		
Dexamethason		25 (25,3)
Methotrexat		12 (12,1)
Prednisolon		10 (10,1)
<b>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</b>	<b>95 (64,6)</b>	<b>92 (92,99)</b>
Stickstofflost-Analoga	k. A.	92 (92,9)
Purin-Analoga	k. A.	73 (73,7)
<b>Begleitmedikation nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>-</b>	<b>97 (98,0)</b>
Anilide		57 (57,6)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren		41 (41,4)
Natürliche Opium-Alkaloide		34 (34,3)
Koloniestimulierende Faktoren		28 (28,3)
Urikostatika		27 (27,3)
Heparin-Gruppe		25 (25,3)
Sulfonamide		23 (23,2)
Protonenpumpenhemmer		22 (22,2)
Serotonin-5HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten		21 (21,2)
Cephalosporine der 4. Generation		21 (21,2)
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate		19 (19,2)
Benzodiazepin-Derivate		17 (17,2)
Histamin-H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten		16 (16,2)

<b>Begleitmedikation</b>	<b>ITT (N = 147)</b> n (%)	<b>FAS N = 99</b> n (%)
Interleukin-Inhibitoren		15 (15,2)
Motilitätshemmer		15 (15,2)
Cephalosporine der 3. Generation		15 (15,2)
Adrenerge und dopaminerge Mittel		14 (14,1)
Carbapeneme		14 (14,1)
Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase		13 (13,1)
Phenylpiperidin-Derivate		13 (13,1)
Andere Antimykotika zur systemischen Anwendung		11 (11,1)
Immunglobuline		10 (10,1)
Prokinetika		10 (10,1)
Multiple ATC-Klassen <sup>1)</sup>		
Vancomycin		27 (27,3)
Kaliumchlorid		26 (26,3)
Magnesiumsulfat		21 (21,2)
Aciclovir		18 (18,2)
Levofloxacin		18 (18,2)
Fluconazol		17 (17,2)
Diphenhydramin		14 (14,1)
Ibuprofen		13 (13,1)
Lorazepam		13 (13,1)
Methylprednisolon		13 (13,1)
Natriumchlorid		13 (13,1)
Fentanyl		12 (12,1)
Metronidazol		12 (12,1)
Ciprofloxacin		10 (10,1)
Lactulose		10 (10,1)
<b>Antineoplastische Therapie nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>-</b>	<b>33 (33,3)</b>
Monoklonale Antikörper		22 (22,2)
Multiple ATC-Klassen <sup>1)</sup>		11 (11,1)

<sup>1)</sup> Bei Arzneimitteln mit mehreren ATC-Klassen werden die Arzneimittel mit einer Häufigkeit > 10 % aufgeführt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; ITT: alle eingeschlossenen Patienten; FAS: Full Analysis Set: alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden; EAS: Efficacy Analysis Set: alle Patienten, bei denen die Behandlung mit Tisagenlecleucel mindestens 3 Monate vor dem Datenschnitt erfolgte

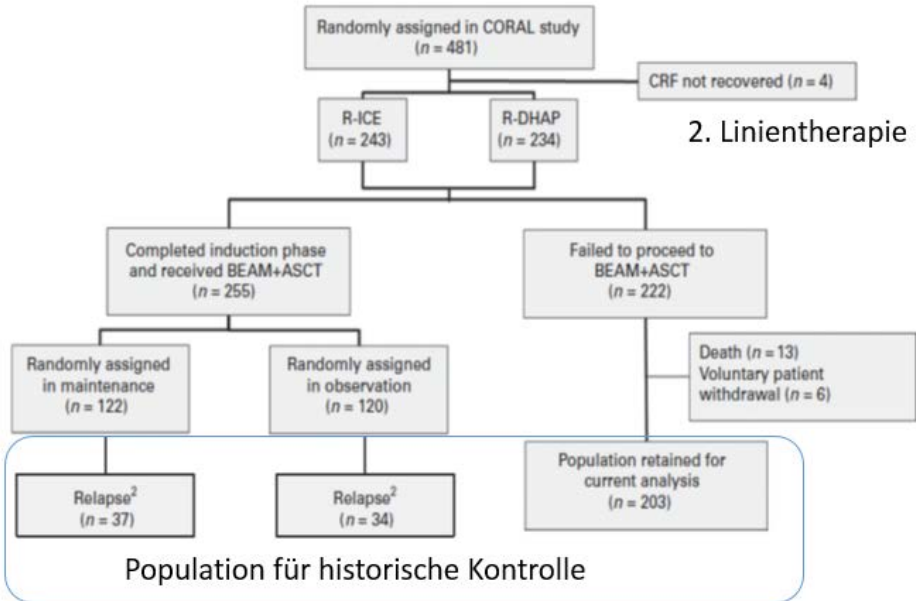
Tabelle 24: Charakterisierung der SCHOLAR-1-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die SCHOLAR-1-Studie ist eine internationale, retrospektive Studie, welche Patientendaten aus 4 verschiedenen Studien einschloss. Zwei der eingeschlossenen Studien waren Beobachtungsstudien. Bei den beiden anderen Studien handelt es sich um die Follow-up-Phase von RCT. Patientendaten von folgenden Studien wurden in SCHOLAR-1 eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte des MD Anderson Cancer Center (MDACC): Einschluss von rezidivierten bzw. refraktären Patienten mit DLBCL und TFL nach 2 Therapielinien (1. Linie: Rituximab-haltige Chemotherapie, 2. Linie: Salvage-Platin-haltige Chemotherapie)</li> <li>• Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa/Mayo Clinic Lymphome Specialized Program of Research Excellence (IA/MC): Einschluss von neu diagnostizierten Patienten mit Lymphom mit prospektiver Dokumentation von Behandlung und Therapieerfolg</li> <li>• Canadian Cancer Research Trials Group study LY.12: Einschluss von Patienten mit einem Rezidiv nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie und Randomisierung auf eines von zwei Salvage-Chemotherapie-Regimen</li> <li>• Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL): Einschluss von Patienten mit DLBCL im ersten Rezidiv nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie und Randomisierung auf eines von zwei Salvage-Chemotherapie-Regimen mit dem Ziel einer konsolidierenden autologen Stammzelltransplantation. Nach der Stammzelltransplantation erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder Erhaltungstherapie mit Rituximab.</li> </ul>
<b>Population</b>	<p>Aus den oben beschriebenen Studien wurden Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllten, in die Analyse eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refraktäres DLBCL, inklusive der Subtypen PMBCL und TFL</li> <li>• Erstlinientherapie beinhaltete Anti-CD20 monoklonale Antikörper und Anthrazyklin</li> <li>• Progress als bestes Ansprechen in jedweder Therapielinie, oder</li> <li>• Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen auf <math>\geq 4</math> Zyklen Erstlinientherapie, oder</li> <li>• Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen auf 2 Zyklen Zweitlinientherapie oder spätere Therapielinie, oder</li> <li>• Rezidiv innerhalb von <math>\leq 12</math> Monaten nach autologer Stammzelltransplantation.</li> </ul> <p>Therapie und Therapieerfolg nach dem refraktären Status wurde im Rahmen der Studie untersucht. Aus den Studien IA/MC, LY.12 und CORAL wurden Patienten zu dem Zeitpunkt eingeschlossen, zu dem sie erstmalig refraktär waren. Aus der MDACC-Studie wurden Patienten erst dann eingeschlossen, wenn sie refraktär auf die Zweitlinientherapie waren.</p>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>N = 636 Es erfolgte keine Beschreibung der verabreichten Chemotherapien.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	k. A.
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechrage</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
Subgruppenanalysen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Status der Refraktärität</li> </ul>

Tabelle 25: Charakterisierung der CORAL-Studie

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL) ist eine internationale, multizentrische, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie. Innerhalb der Studie erfolgte eine Randomisierung auf eines von zwei Salvage-Chemotherapie-Regimen (R-ICE oder R-DHAP) innerhalb einer Zweitlinientherapie mit dem Ziel einer konsolidierenden autologen Stammzelltransplantation. Nach der Stammzelltransplantation erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder Erhaltungstherapie mit Rituximab. Das Follow-up beinhaltete eine körperliche Untersuchung alle 3 Monate innerhalb des ersten Jahres und alle 6 Monate im 2. Jahr. Für den historischen Vergleich wurden Studienteilnehmer mit Versagen auf die Zweitlinien-Chemotherapie oder Rezidiv nach der autologen Stammzelltransplantation berücksichtigt. Die Erhebung der Daten zur Drittlinientherapie erfolgte retrospektiv nach einem Protokollamendment.</p>
<b>Population</b>	<p>Die CORAL-Studie schloss Patienten mit aggressivem CD20<sup>+</sup>-DLBCL im ersten Rezidiv nach Anthrazyklin-haltiger Standard-Chemotherapie (CHOP) ein.</p> <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien (laut Protokoll vom 18.06.2007 (Amendment 3))</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit CD20-positivem DLBCL, histologische Bestätigung im Fall von Rezidiv oder teilweisem Ansprechen notwendig</li> <li>• Alter 18–65 Jahre</li> <li>• Erstes Rezidiv nach vollständigem Ansprechen (CR), weniger als teilweises Ansprechen oder teilweises Ansprechen auf die Erstlinientherapie ohne dokumentiertes oder bestätigtes vollständiges Ansprechen</li> <li>• Eignung für Transplantation</li> <li>• Vorangegangene Chemotherapie-Regimen mit Anthrazyklinen mit oder ohne Rituximab</li> <li>• ECOG-Status &lt; 2</li> <li>• Minimale Lebenserwartung von 3 Monaten</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien (laut Protokoll vom 18.06.2007 (Amendment 3))</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burkitt-, Mantelzell- und T-Zell-Lymphom</li> <li>• HIV- und HBV-Infektion</li> <li>• ZNS oder meningeale Beteiligung des Lymphoms</li> <li>• Vorangegangene Transplantation</li> <li>• Jegliche ernste aktive Erkrankung oder Komorbidität (Entscheidung des Prüfarztes nach Informationen im IDB)</li> <li>• Eingeschränkte Nierenfunktion (Kreatinine &gt; 150 mmol/l), eingeschränkte Leberfunktion (Gesamtbilirubin &gt; 30 mmol/l, Transaminase &gt; 2,5 maximum normal level), sofern diese Abnormalitäten nicht durch das Lymphom bedingt sind</li> <li>• Eingeschränkte Knochenmarksreserve definiert über Neutrophile &lt; 1,5 Giga/l oder Thrombozyten &lt; 100 Giga/l, sofern nicht durch Knochenmarksbefall bedingt</li> <li>• Vorangegangene Krebserkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre mit Ausnahme von nichtmelanomischem Hautkrebs oder Zervixkarzinom in Situ</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Behandlung mit Prüfmedikation innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten 1. Zyklus</li> </ul> <p><b>Für den historischen Vergleich wurden Studienteilnehmer mit Versagen auf die Zweitlinien-Chemotherapie oder Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation berücksichtigt.</b></p>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>Insgesamt wurden 481 Patienten in die CORAL-Studie eingeschlossen.</p>  <p><b>2. Linientherapie</b></p> <p><b>Population für historische Kontrolle</b></p> <p><i>Abbildung 3: Schematischer Ablauf der CORAL-Studie</i></p> <p>Für die historischen Kontrollen sind folgende Patientenpopulationen von Interesse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>222 Studienteilnehmer wurden gemäß Protokoll mit „Versagen der Zweitlinientherapie“ nicht zur Stammzelltransplantation zugelassen. Von diesen verstarben 13 und 6 zogen ihre Einverständniserklärung zurück. Für 166 der 203 verbleibenden Patienten waren Daten für eine Drittlinienchemotherapie verfügbar.</li> <li>Insgesamt 255 Patienten mit Ansprechen auf die Zweitlinienchemotherapie erhielten eine autologe Stammzelltransplantation. 75 Patienten hatten nach der Stammzelltransplantation ein Rezidiv und wurden in die Analyse eingeschlossen.</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p>Zeitraum: Juli 2003 – Juni 2008</p> <p>Ort: Studienzentren in USA, Australien, Belgien, Tschechische Republik, Finnland, Deutschland, Israel, Schweden, Schweiz, Großbritannien</p>
<b>Endpunkte</b>	<p><b>Primäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Teil 1: Mobilisations-adjustierte Ansprechrate der Zweitlinientherapie nach 3 Monaten</li> <li>Teil 2: Ereignisfreies Überleben 2 Jahre nach Transplantation</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Progressionsfreies Überleben</li> </ul>

Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eignung für Transplantation</li> <li>• Mobilisation von CD34-positiven Zellen</li> <li>• Krankheitsfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul> <p><b>Post-hoc definierte Endpunkte für historische Vergleiche</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechrate der Drittlinientherapie</li> <li>• Gesamtüberleben ab Zeitpunkt des Rezidivs bzw. Versagens auf Zweitlinientherapie</li> </ul>
<b>Subgruppen- analysen</b>	<p><b>Post-hoc definiert (relevant für Drittlinientherapie)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPI</li> <li>• Drittlinien-Immunotherapie</li> <li>• Ansprechen auf Drittlinientherapie</li> <li>• Transplantation</li> <li>• molekularer Subtyp</li> </ul>