

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 (ALL)

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2020

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	10
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien	12
2.3 Endpunkte.....	33
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	33
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	36
2.4 Statistische Methoden	56
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	61
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	63
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	63
3.2 Mortalität	70
3.2.1 Gesamtüberleben.....	70
3.3 Morbidität	72
3.3.1 Ansprechen	72
3.3.2 Rezidivfreies Überleben (RFS)	73
3.3.3 Minimale Resterkrankung (MRD-Negativität)	74
3.3.4 EQ-5D VAS	74
3.4 Lebensqualität	75
3.4.1 PedsQL.....	75
3.5 Sicherheit.....	75
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	92
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel	92
4.2 Design und Methodik der Studien	92
4.3 Mortalität	97
4.4 Morbidität	98
4.5 Lebensqualität	99
4.6 Sicherheit.....	99
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	103
Referenzen	105

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Übersicht über die Studienbasis.....	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Studie ELIANA (B2202)	12
Tabelle 3:	Protokolländerungen in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 01.07.2019	17
Tabelle 4:	Charakterisierung der Intervention der Studie ELIANA (B2202) basierend auf dem Studienprotokoll vom 21. März 2019.....	19
Tabelle 5:	Charakterisierung der Studie ENSIGN (B2205J)	21
Tabelle 6:	Protokolländerungen in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24.05.2019	25
Tabelle 7:	Charakterisierung der Intervention der Studie ENSIGN (B2205J) basierend auf dem Studienprotokoll vom 28. April 2016.....	26
Tabelle 8:	Charakterisierung der Studie MT103-205 [7].....	28
Tabelle 9:	Charakterisierung der Intervention in der Phase II der Studie MT103-205 [7]	32
Tabelle 10:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien ELIANA (B2202), ENSIGN (B2205J) und MT103-205	33
Tabelle 11:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	36
Tabelle 12:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	38
Tabelle 13:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	46
Tabelle 14:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	48
Tabelle 15:	Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studien ELIANA (B2202) mit Datenschnitt 1. Juli 2019 und der Studie ENSIGN (B2205J) mit finalem Datenschnitt 24. Mai 2019	63
Tabelle 16:	Charakterisierung der Studienpopulationen bei Einschluss in die Studie ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)	67
Tabelle 17:	Angaben zur Begleitmedikation der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)	69
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019	70
Tabelle 19:	Ansprechen ¹⁾ (CR/CRi) nach Infusion mit Tisagenlecleucel in den Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 01. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019	73
Tabelle 20:	Rezidivfreies Überleben (RFS) in der Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019	73
Tabelle 21:	MRD-negativ-Status in den Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019.....	74
Tabelle 22:	Rücklauf der EQ-5D VAS ¹⁾ in der Studie ELIANA (B2202)	74
Tabelle 23:	Rücklauf des PedsQL ¹⁾ in der Studie ELIANA (B2202)	75
Tabelle 24:	Zusammenfassung der UE in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019.....	76
Tabelle 25:	Zusammenfassung der UE in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019	77
Tabelle 26:	UE ¹⁾ mit Inzidenz ≥ 10 % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019.....	79

Tabelle 27: UE ¹) mit Inzidenz ≥ 10 % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019	83
Tabelle 28: SUE ¹) mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019	87
Tabelle 29: SUE ¹) mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019 ...	88
Tabelle 30: UE ¹) von besonderem Interesse in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019	89
Tabelle 31: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019	89
Tabelle 32: UE ¹) von besonderem Interesse der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019	90
Tabelle 33: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019	91
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design der Studie ELIANA (B2202) [20]	17
Abbildung 2: Design der Studie ENSIGN (B2205J) [22]	25
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 [25]	65
Abbildung 4: Flussdiagramm der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019 [25]	66
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 [20]	71
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019 [22]	72

Abkürzungsverzeichnis

ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CR	Complete response (komplettes Ansprechen)
CRF	Case report form (Fallberichtsbogen)
CRI	Complete response with incomplete hematologic recovery (komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung)
CRS	Cytokine release syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse)
DOR	Duration of remission (Remissionsdauer)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free survival (ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	EuroQol-5-Dimensions
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GvHD	Graft versus Host Disease
HLT	High level term
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.v.	Intravenös
ITT	Intention-To-Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matched-adjusted indirect comparison
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference
MRD	Minimal residual disease (minimale Resterkrankung)

N	Anzahl
ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrte)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PedsQL	Pediatric Quality of Life
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome
PT	Preferred Term/s
PRO	Patient reported outcomes
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RFS	Relapse-free survival (rezidivfreies Überleben)
r/r	Rezidiert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SMQ	Standardized MedDRA query/queries
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System organ class (Systemorganklasse/n)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper limit of normal (Obere Grenze des Normalbereichs)
UPenn	University of Pennsylvania
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
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 23. Juni 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 17. März 2020 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-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 01. Juli 2020 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 drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

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 Patientinnen und Patienten mit folgender Indikation eingeschlossen:

- Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU ein- gereicht	Studie vom pU als rele- vant für Ab- leitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für NB	Gründe, warum Studie nicht relevant für NB
<i>Studien zu Tisagenlecleucel</i>				
ELIANA (CCTL019B2202) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
ENSIGN (CCTL019B2205J) ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-
PEDICAR (CCTL019B2101J)	Ja	Nein	Nein	Unterschiede zw. Studien- und Zulassungspopulation [8] Dosis und Anzahl Infusionen weichen von Fachinformation ab [26]
Prospektive Studie basierend auf CIBMTR-Register [11]	Ja	Ja	Nein	Datengrundlage des CIBMTR- Registers unzureichend beschrieben ²⁾ Keine Auswertungen bezogen auf die ITT-Population ³⁾ Keine Studiendokumente vorgelegt ⁴⁾
CTL019B2001X ⁵⁾	Ja	Nein	Nein	Studienprotokoll und SAP liegen vor, jedoch keine Ergebnisdarstellungen verfügbar
<i>Studien zu externen Kontrollen</i>				
MT103-205 [7,10,33]	Ja	Ja	Ja	-
Clofarabin/Etoposid/ Cyclophosphamid (CEC) [12]	Ja	Ja	Nein	Studienpopulation teilweise außerhalb des AWG ⁶⁾ Population hinsichtlich vorheriger SZT eingeschränkt ⁷⁾ Relevante und prognostische Charakteristika der Studienpopulation nicht verfügbar ⁸⁾

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR

²⁾ Es liegen keine detaillierten Informationen zum CIBMTR-Register vor, die eine Einschätzung der Datengrundlage (Vollständigkeit, Vollzähligkeit) und Datenerfassung ermöglichen.

³⁾ Auswertungen beziehen sich auf Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (FAS-Population). Informationen zu Patientinnen und Patienten, die für die Therapie mit Tisagenlecleucel vorgesehen waren, jedoch diese wegen verschiedener Gründe (Herstellungsprobleme, Tod, ...) nicht erhielten, sind nicht verfügbar.

⁴⁾ Dokumente, die die Planung und Durchführung der prospektiven Studie basierend auf dem CIBMTR-Register beschreiben, wurden nicht vorgelegt.

⁵⁾ Diese Studie der Phase IIIb ermöglicht pädiatrischen und adoleszenten Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Tisagenlecleucel, nachdem die zulassungsbegründende Studie ELIANA (B2202) abgeschlossen ist und bis Tisagenlecleucel als Therapie regulär verfügbar ist.

⁶⁾ Für n = 3 (12 %) Patientinnen und Patienten ist der Immunphänotyp der ALL unbekannt und n = 1 (4 %) litt an T-Zell-ALL.

⁷⁾ Eine vorherige SZT wurde im Amendment des Studienprotokolls als Ausschlusskriterium formuliert. Die untersuchte Population in Hijjiya et al. 2011 [12] ist demnach im Vergleich zur Studien- und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel stark eingeschränkt.

⁸⁾ Die Studienpopulation in Hijjiya et al. 2011 [12] unterscheidet sich von den Studienpopulationen der Studien ENSIGN und ELIANA hinsichtlich des Immunphänotyps der ALL, der Anzahl der Vortherapien, dem Anteil Patientinnen und Patienten mit vorheriger SZT. Für relevante und teils prognostische Charakteristika (MRD-Status, Vorliegen extramedullärer Erkrankung, Dauer der 1. Remission, Zeit zwischen jüngstem Rezidiv und Start der Studienintervention) liegen keine Informationen für die Population beschrieben in Hijjiya et al. 2011 [12] vor. Die Vergleichbarkeit zwischen den Populationen behandelt mit CEC und Tisagenlecleucel (ELIANA, ENSIGN) wurde nicht hinreichend sicher belegt und kann deshalb nicht abschließend beurteilt werden.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; FI: Fachinformation; pU: pharmazeutischer Unternehmer; AWG: Anwendungsgebiet; CEC: Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid; NB: Nutzenbewertung

Zur Studie CTL019B2001X sind das Studienprotokoll und der SAP, aber kein Ergebnisbericht verfügbar. Die Studie wird deshalb nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die prospektive Beobachtungsstudie [11] basiert auf dem CIBMTR-Register. Die Datengrundlage, das CIBMTR-Register, ist in den vorgelegten Unterlagen unzureichend beschrieben. Zudem liegen keine Auswertungen zur ITT-Population, sondern lediglich zu infundierten Patientinnen und Patienten vor. Studiendokumente, die Planung, Analyse und Bericht der prospektiven Studie beschreiben, sind ebenfalls nicht verfügbar. Die Information zu dieser Studie beschränkt sich auf ein Kongressposter, was keine ausreichende Grundlage zur methodischen Bewertung darstellt. In der Gesamtschau ist diese prospektive Studie zu Tisagenlecleucel nicht geeignet, um daraus verlässliche Schlüsse für die Nutzenbewertung abzuleiten.

Die externe Kontrolle publiziert von Hijjiya et al. 2011 [12] für die mit CEC (Clofarabin/Etoposid/Cyclophosphamid) therapierte Population, lag bereits zur Erstbewertung von Tisagenlecleucel vor [8]. Es wurden keine neuen oder weiteren Informationen durch den pU vorgelegt. Die Einschätzung, dass die externe Kontrollpopulation in Hijjiya et al. 2011 nicht geeignet ist, um einen validen Vergleich zu den Studienpopulationen ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) zu ermöglichen, bleibt bestehen. Vorrangige Gründe sind, dass ein Teil der Studienpopulation in Hijjiya et al. 2011 außerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel liegt und dass keine ausreichenden Informationen zu Patientencharakteristika vorliegen, um die Ähnlichkeit zwischen den Studienpopulationen der Studien zu Tisagenlecleucel und CEC mit hinreichender Sicherheit zu bewerten.

Zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel wurden folgende Studien und Publikationen herangezogen:

- Herstellerdossier zu Tisagenlecleucel [2]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht [20] inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan und Zusatzanalysen [19] der Studie ELIANA
- Studienbericht [22] inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan und Zusatzanalysen [21] der Studie ENSIGN
- Nutzenbewertung von Blinatumomab [7], Publikation von Stackelberg et al. 2016 [33], Publikation von Gore et al. 2018 [10] und zugehörige Ergebnisberichte der indirekten Vergleiche [17,18,23] der externen Kontrollstudie MT103-205
- Maude et al. 2018 [15]: "Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia"

2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studien

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet basieren auf den Zulassungsstudien ELIANA (CCTL019B2202) und ENSIGN (CCTL019B2205J), im Folgenden ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) genannt, sowie auf der externen Kontrollstudie MT103-205 (Blinatumomab). Die Studien und die in den Studien durchgeführten Intervention werden in den Tabellen 2 bis 9 charakterisiert.

Studie ELIANA (B2202)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ELIANA (B2202)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie ELIANA (B2202) ist eine einarmige, multizentrische, internationale Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Zell-ALL. Mit dem Amendment 6¹ des Studienprotokolls wurde zudem die Untersuchung zweier Teilpopulationen (1. Patientinnen und Patienten mit hohem Risiko, ein 1. Rezidiv zu erleiden; 2. Patientinnen und Patienten, die ein Rezidiv nach einer allogenen SZT erlitten, welche nicht länger als 6 Monate zurückliegt) festgelegt. Die Studie gliedert sich in folgende Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (lymphozytendepletierende Chemotherapie und Herstellung des Zellprodukts), Behandlung mit dem Zellprodukt und primäres Follow-up, sekundäres Follow-up, wenn primäres Follow-up vorzeitig beendet wurde, und Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben (OS) (siehe Abbildung 1). Die primäre Nachbeobachtungsphase war für eine Dauer von 5 Jahren geplant. Der Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte, wenn vor Abschluss der primären Nachbeobachtung Patientinnen und Patienten ein Rezidiv nach Remission zeigten, mangelnde Wirksamkeit der Behandlung absehbar war, SZT nach Erreichen einer Remission erfolgte oder wenn die Patientinnen und Patienten die Teilnahme an der primären Nachbeobachtung zurückzogen. Im Unterschied zur primären Nachbeobachtung lagen in der sekundären Nachbeobachtung längere Zeitintervalle zwischen den Erhebungen der Endpunkte. Zudem wurden in der sekundären Nachbeobachtung lediglich Vitalstatus, selektiv Begleitmedikation und Sicherheitsendpunkte erhoben und der Krankheitsstatus ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit CR/CRi erfasst. Patientinnen und Patienten, die vorzeitig die primäre bzw. sekundäre Nachbeobachtungsphase abbrachen, traten in die Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben ein, in welcher der Vitalstatus alle 3 Monate erhoben wird.</p> <p>Die Gesamtdauer der Studie umfasst 5 Jahre ab dem Zeitpunkt der Infusion des Zellprodukts (Tisagenlecleucel).</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist das Ansprechen (CR/CRi) innerhalb der ersten 3 Monate nach Infusion von Tisagenlecleucel. Es wurde der Datenschnitt zum 1. Juli 2019 für die Nutzenbewertung vorgelegt. Die Studie läuft noch und die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten wurde wiederaufgenommen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidierte oder refraktäre pädiatrische B-Zell-ALL <ul style="list-style-type: none"> ○ Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv ODER ○ Knochenmarkrezidiv nach allogener SZT und die SZT muss mind. 6 Monate vor der ersten Tisagenlecleucelinfusion erfolgt sein ODER

Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Primär refraktär definiert als Nichterreichen einer CR nach 2 Zyklen eines Standard-Chemotherapieregimes oder chemorefraktär definiert als Nichterreichen einer CR nach 1 Zyklus Standard-Chemotherapieregime bei rezidivierter Leukämie ODER ○ Patientinnen und Patienten mit Ph+-ALL, die intolerant sind oder auf zwei TKI-Behandlungen nicht angesprochen haben oder für die eine TKI-Behandlung kontraindiziert ist ODER ○ Patientinnen und Patienten, die für eine allogene SZT nicht geeignet sind aufgrund von Komorbiditäten, andere Kontraindikationen gegenüber SZT, Fehlen eines passenden Spenders, vorangegangener SZT oder Ablehnen einer SZT als therapeutische Option nach einer dokumentierten Diskussion des Stellenwerts einer SZT mit ärztlichem Personal außerhalb des Studienteams. <ul style="list-style-type: none"> • Rezidierte Patientinnen und Patienten: CD19-Expression im Knochenmark oder peripheren Blut gemessen mittels Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss • Angemessene Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenfunktion beurteilt anhand von alters- und geschlechtsspezifischen maximalen Serumkreatininspiegeln ○ ALT $\leq 5 \times$ ULN für das entsprechende Alter ○ Bilirubin $< 2,0$ mg/dl ○ Minimale Lungenfunktion definiert als \leq Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung > 91 % bei Raumluft ○ Linksventrikuläre systolische Funktion (LVSF) ≥ 28 % bestätigt durch Echokardiogramm oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ≥ 45 % bestätigt durch Echokardiogramm oder Multiple Uptake Gated Acquisition (MUGA) innerhalb von 7 Tagen vor Screening • Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening • Lebenserwartung > 12 Wochen • Alter von 3 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) • Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter < 16 Jahre) ≥ 50 zum Zeitpunkt des Screenings • Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung • Erfüllung aller Kriterien der jeweiligen Institution, um eine Leukapherese durchzuführen oder Vorhandensein eines angemessenen Leukaphereseprodukts <p><i>Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte das Leukaphereseprodukt mit immobilen Zellen erhalten und akzeptiert haben.</i></p> <p><i>Amendment 6¹⁾ des Studienprotokolls: Rekrutierung weiterer Patientinnen und Patienten, die zusätzlich folgende Kriterien erfüllen mussten:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Screening: ≤ 25 Jahre • Teilpopulation 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hohes Rezidivrisiko definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Rezidiv und hypodiploide Zytogenetik: weniger als 44 Chromosomen und/oder DNA-Index $< 0,81$ oder Vorliegen eines anderen hypodiploiden Klons ODER ▪ 1. Rezidiv und t(17;19) mit definierter TCF3-HLF Fusion ODER

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1. Rezidiv mit jeglicher Zytogenetik, die zu einem Rezidiv innerhalb von 36 Monaten nach Diagnose geführt hat UND MRD nach Abschluss der Reinduktionstherapie $\geq 0,01$ % bestimmt mittels Durchflusszytometrie • Teilpopulation 2: <ul style="list-style-type: none"> ○ Rezidiv nach allogener SZT UND Zeit zwischen allogener SZT und Infusion mit Tisagenlecleucel < 6 Monate <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung • Patientinnen und Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom) • Patientinnen und Patienten mit Burkitt-Lymphom/Leukämie • Vorherige maligne Erkrankung außer Karzinome in situ der Haut oder der Zervix, die kurativ therapiert wurden und bei denen keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung besteht • Vorherige Behandlung mit einem anderen gentherapeutischen Produkt • Vorherige Behandlung mit Anti-CD19/Anti-CD3-Therapien oder jegliche andere Anti-CD19-Therapie • Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis-C-Infektion (Test innerhalb 8 Wochen vor Screening) oder jegliche unkontrollierte Infektion zu Screening • Positiver HIV-Test innerhalb 8 Wochen vor Screening • Vorhandensein einer akuten Grad-2- bis Grad-4- oder extensiven chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) • Aktive ZNS-Beteiligung durch die maligne Erkrankung (definiert als ZNS-3 gemäß NCCN-Leitlinie); Patientinnen und Patienten mit zurückliegender ZNS-Erkrankung, die effektiv behandelt wurden, sind für die Studienteilnahme geeignet. • Therapie mit einer anderen Prüfmedikation in den vergangenen 30 Tagen vor Screening • Behandlung mit folgenden Medikamenten ist untersagt: Steroide, allogene Zelltherapie, GvHD-Therapie, Chemotherapie, ZNS-Prophylaxe, Radiotherapie, Anti-T-Zell-Antikörper
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p><u>Datenschnitt: 01.07.2019</u></p> <p>Es wurden 113 Patientinnen und Patienten gescreent, davon wurden 97 Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen. 79 Patientinnen und Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung</p> <p>23 Studienzentren in 11 Ländern: Australien (n = 1), Österreich (n = 1), Belgien (n = 1), Kanada (n = 2), Frankreich (n = 2), Deutschland (n = 1), Italien (n = 1), Japan (n = 1), Norwegen (n = 1), Spanien (n = 1), USA (n = 11)²⁾</p> <p>Studiendauer</p> <p>Geplante Studiendauer: 5 Jahre. Voraussichtliches Ende der Studie: November 2022 [25]</p> <p>Die Studie läuft noch, die Patientenrekrutierung war laut Amendment 5 (4. April 2017) des Studienprotokolls abgeschlossen. Im Amendment 6 (21.03.2019) des Studienprotokolls wurde die Rekrutierung von weiteren Patientinnen und Patienten mit besonderen Charakteristika geplant (Teilpopulation 1 und 2; siehe oben und Tabelle 3).</p> <p><u>Datenschnitt: 01.07.2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste/r Patientin/Patient: 8. April 2015

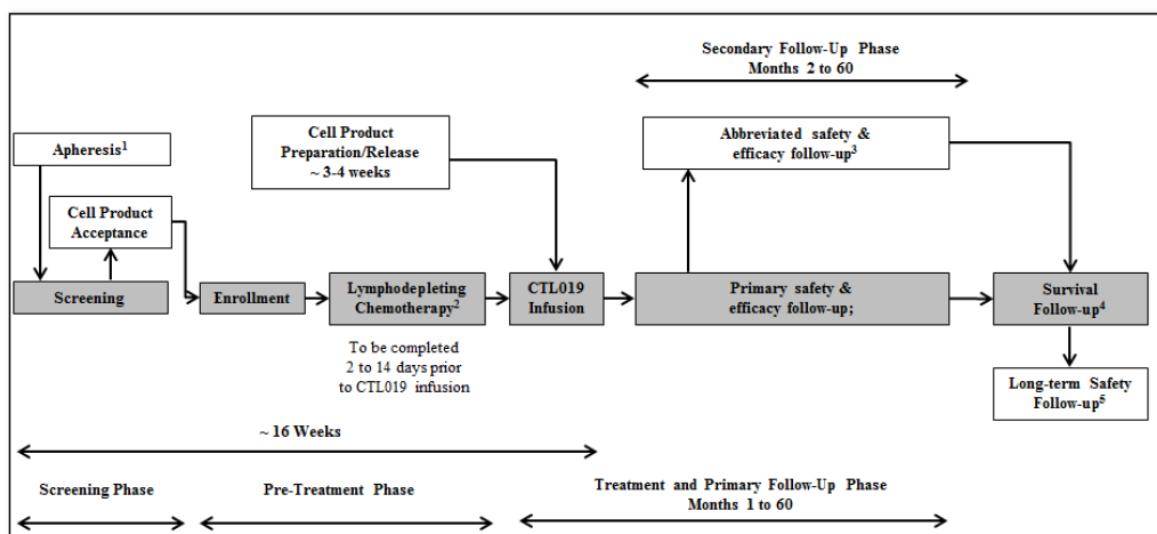
Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite letzte/r Patientin/Patient: 25. Juli 2017 • Infusion erste/r Patientin/Patient: 12. Mai 2015 • Infusion letzte/r Patientin/Patient: 28. November 2017 <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befinden sich 24 Patientinnen und Patienten in der primären Nachbeobachtungsphase, 16 Patientinnen und Patienten in der sekundären Nachbeobachtungsphase, 3 Patientinnen und Patienten in der Langzeitnachbeobachtung (Sicherheit und Wirksamkeit) und 14 Patientinnen und Patienten unter OS-Nachbeobachtung.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucelinfusion (ORR) bei allen Patientinnen und Patienten außer für Teilpopulation 2 • Machbarkeit und Sicherheit der Verabreichung von Tisagenlecleucel innerhalb von 6 Monaten nach SZT bei Patientinnen und Patienten der Teilpopulation 2 <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucelinfusion aller Patientinnen und Patienten, die mit Zellprodukten der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden außer für Teilpopulationen 1 und 2 • Remission (MRD-negativ im Knochenmark) aller Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucelinfusion • Remission (MRD-negativ im Knochenmark) aller Patientinnen und Patienten innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucelinfusion, die mit Zellprodukten der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden • Anteil Patientinnen und Patienten (%), die CR oder CRi zu Monat 6 ohne zwischenzeitliche SZT erreicht haben • Anteil Patientinnen und Patienten (%), die CR oder CRi erreichten und eine SZT erhielten, während sie in Remission waren vor Studienmonat 6 • Remissionsdauer (DOR) • Rezidivfreies Überleben (RFS) außer Teilpopulationen 1 und 2 • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Gesamtüberleben (OS) • PedsQL • EQ-5D • Ansprechen an Tag 28 +/- 4 Tage • Einfluss der Tumorlast zu Baseline auf das Ansprechen • Qualität des Ansprechens mittels MRD-Bestimmung • Wirksamkeit, Sicherheit und Tisagenlecleucel-Pharmakokinetik bei Patientinnen und Patienten, die das Zellprodukt des Fraunhofer Instituts erhielten bei allen Patientinnen und Patienten außer für Teilpopulationen 1 und 2 • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Pharmakokinetik • Teilpopulationen 1 und 2: relativer Anteil Patientinnen und Patienten mit ORR und MRD-negativer Remission <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker • Tisagenlecleucel-Produktcharakteristika • Zytokin-Freisetzungssyndrom

Charakteris- tikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> Inanspruchnahme von Gesundheitsversorgung
Subgruppen- analysen	<p>Alle Subgruppenanalysen wurden im Studienprotokoll a priori geplant.</p> <p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre Geschlecht: männlich, weiblich Ethnizität (genetisch): weiß, asiatisch, andere Ethnizität: hispanic oder lateinamerikanisch, andere Ansprechstatus zu Baseline: primär refraktär, chemorefraktär, Rezidiv SZT vor Baseline: ja, nein Eignung für SZT: geeignet, nicht geeignet Tumorlast im Knochenmark zu Baseline: niedrig, hoch Extramedulläre Erkrankung zu Baseline: ja, nein Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL: positiv, negativ Mixed-Lineage-Leukämie (MLL): ja, nein Hypoploidie: ja, nein BCR-ABL1-like: ja, nein komplexe Karyotype (≥ 5 nicht assoziierte Abnormalitäten): ja, nein Down-Syndrom: ja, nein <p>Sicherheitsendpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre Geschlecht: männlich, weiblich Ethnizität (genetisch): weiß, asiatisch, andere Ethnizität: hispanic oder lateinamerikanisch, andere Ansprechstatus zu Baseline: primär refraktär, chemorefraktär, Rezidiv SZT vor Baseline: ja, nein Down-Syndrom: ja, nein

¹⁾ Amendment 6 des Studienprotokolls erfolgte am 21.03.2019.

²⁾ Diskrepanz zum Datenschnitt 24.04.2017 [8]. In den USA waren zum früheren Zeitpunkt 13 Studienzentren genannt.

Abkürzungen: SZT: Stammzelltherapie; MRD: Minimale Resterkrankung; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor, ALT: Alanin-Aminotransferase

Figure 9-1 Study design

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.

Abbildung 1: Design der Studie ELIANA (B2202) [20]

Das Originalprotokoll der Studie ELIANA (B2202) wurde am 26. August 2014 erstellt. Insgesamt wurden 6 Amendments des Studienprotokolls vorgenommen. Die Angaben zur Studie ELIANA (B2202) in Tabelle 2 beziehen sich auf das Protokoll Version 6 mit dem Datum 21.03.2019. In der folgenden Tabelle sind die Amendments und deren für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen aufgeführt.

Tabelle 3: Protokolländerungen in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 01.07.2019

Datum N eingeschlossen N behandelt	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ELIANA (B2202)	Implikationen
Amendment 1 4. Februar 2015 Eingeschlossen: N = 0 Behandelt: N = 0	keine	
Amendment 2 22. Mai 2015 Eingeschlossen: N = 3 Behandelt: N = 1	Die Datenerhebung mittels PedsQL bei Kindern im Alter von 5–7 Jahren ist nicht länger vorgesehen.	Keine Aussagen für Patientinnen und Patienten im Alter von 5–7 Jahren zu diesem Endpunkt möglich.
Amendment 3 13. April 2016 Eingeschlossen: N = 69 Behandelt: N = 41	Dosis Die Dosis von Tisagenlecleucel wurde verändert von: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0	Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg kann ab diesem Zeitpunkt eine Maximaldosis von 1,0 bis 2,5 x 10 ⁸ Zellen statt einer bisherigen

Datum N eingeschlossen N behandelt	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ELIANA (B2202)	Implikationen
	bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel“ auf: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: $2,0$ bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patientinnen und Patienten ≤ 50 kg) oder $1,0$ bis $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel (für Patientinnen und Patienten > 50 kg).“	Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Zellen verabreicht werden. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 125 kg oder mehr können nach dem Amendment eine Dosis gemäß den Vorgaben erhalten, was bislang aufgrund des Bezugs auf das Körpergewicht mit gleichzeitiger Formulierung einer Maximaldosis nicht möglich war. Für Patientinnen und Patienten unter 50 kg Körpergewicht hat die Dosisänderung keine Auswirkungen.
	MRD-Status-Bestimmung Die Methode zur Bestimmung des MRD-Status im Knochenmark wurde von der PCR auf die Durchflusszytometrie umgestellt. Grund ist hierfür die „suboptimale“ Sensitivität der PCR.	Es geht nicht hervor, in welchen Parametern Unterschiede zwischen den beiden Methoden zur Bestimmung des MRD-Status vorliegen. Zudem ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten die Messung mittels PCR bzw. Durchflusszytometrie erfolgte.
	Sekundäre Nachbeobachtungsphase In der sekundären Nachbeobachtungsphase wurden Follow-up-Untersuchungen durch lokales medizinisches Personal erlaubt. Zudem war ab diesem Zeitpunkt im sekundären Follow-up eine verkürzte Erhebung der Begleitmedikation und der UE vorgesehen.	Es kann zu Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Untersuchungen, insbesondere der körperlichen Untersuchung zur Bestimmung des Ansprechens kommen. Die Erhebung der Begleitmedikation und UE erfolgte ab diesem Zeitpunkt verkürzt und bildet lediglich einen Teil des vor dem Amendment erhobenen Sicherheitsprofils und der Begleitmedikation im sekundären Follow-up ab.
Amendment 4 14. Juni 2016 Eingeschlossen: N = 76 Behandelt: N = 54	keine	
Amendment 5 04. April 2017 Eingeschlossen: N = 92 Behandelt: N = 75 Rekrutierung abgeschlossen	keine	
Amendment 6 21. März 2019 Eingeschlossen: N = k. A. Behandelt: N = k. A.	Rekrutierung weiterer Patientinnen und Patienten Screening von ca. 20 weiteren Betroffenen zur Untersuchung zweier Teilpopulationen, von denen	Formulierung neuer Kriterien zum Einschluss in die Studie, welche für Teilpopulation 1 vom vorliegenden AWG abweichen.

Datum N eingeschlossen N behandelt	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ELIANA (B2202)	Implikationen
	mindestens 15 mit Tisagenlecleucel behandelt werden: <ul style="list-style-type: none"> • Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko¹⁾ • Patientinnen und Patienten, die in den vergangenen 6 Monaten eine allogene SZT erhalten haben und danach ein Rezidiv erlitten. 	Zum Datenschnitt 13.04.2018 waren bereits n = 113 Patientinnen und Patienten gescreent und n = 97 in die Studien eingeschlossen. Die Aufnahme weiterer Patientinnen und Patienten erfolgte nach Amendment 5 und vor Amendment 6. Es wird angenommen, dass mit Amendment 6 des Studienprotokolls entgegen GCP-Richtlinien nicht ausschließlich prospektive Änderungen für die Studiendurchführung beschrieben wurden, sondern dass bereits stattgefundenen Änderungen im Amendment 6 nachträglich dokumentiert wurden. Wann die beschriebenen Änderungen tatsächlich eintraten, ist damit unklar. Damit ergibt sich eine deutliche Unsicherheit hinsichtlich der Studiendurchführung.
	Änderung der Schweregradeinteilung des CRS (Zytokin-Freisetzungssyndroms) von PGS-CRS (4 Schweregrade) zu einer modifizierten Einteilung nach CTCAE (5 Schweregrade)	Vergleichbarkeit der Schweregradeinteilung vor und nach Amendment 6 ist möglicherweise eingeschränkt.

¹⁾ Zytogenetische Eigenschaften, die mit hohem Risiko verbunden sind: a) 1. Rezidiv und hypodiploide Zytogenetik (weniger als 44 Chromosomen und/oder DNA-Index < 0,81, oder Vorliegen eines anderen hypodiploiden Klon) ODER b) 1. Rezidiv und t(17;19) mit definierter TCF3-HLF Fusion ODER c) 1. Rezidiv mit jeglicher Zytogenetik, die zu einem Rezidiv innerhalb von 36 Monaten nach Diagnose geführt hat und MRD nach Abschluss der Reinduktionstherapie $\geq 0,01$ % bestimmt mittels Durchflusszytometrie

Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung; CR: Komplettes Ansprechen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); k. A.: keine Angabe; SZT: Stammzelltransplantation

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention der Studie ELIANA (B2202) basierend auf dem Studienprotokoll vom 21. März 2019

Intervention
<p>Die Behandlung erfolgt mit Tisagenlecleucel, einem individuell hergestellten Zellprodukt aus autologen, mit einem CD19-TCR-ζ/4-1BB-Vektor transduzierten T-Zellen. Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: $2,0$ bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patientinnen und Patienten ≤ 50 kg) oder $1,0$ bis $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel (für Patientinnen und Patienten > 50 kg)¹⁾. Die Behandlung für die Patientinnen und Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Dosisänderungen waren in der Studie nicht vorgesehen.</p> <p><u>Vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel</u> ist eine Konditionierung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fludarabin (täglich 30 mg/m^2 i.v. über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m^2 i.v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Intervention

Wenn es bei Patienten oder Patientinnen früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder sie auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprachen, ist wie folgt vorzugehen:

- Cytarabin (täglich 500 mg/m² i.v. über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m² i.v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).

Liegt die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eine Woche vor Infusion von Tisagenlecleucel bei ≤ 1.000 Zellen/ μ l, ist eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion nicht notwendig.

Nicht erlaubte Begleitmedikation

- Begleitmedikationen mit systemischen Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten sind nicht erlaubt, außer diese werden als physiologische Ersatztherapie für Hydrokortison oder im Falle eines lebensbedrohlichen Notfalls eingesetzt.
- Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)
- Kurzwirksame Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sollten nicht innerhalb von 72 Stunden nach Infusion von Tisagenlecleucel verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist; langwirksame Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sollten nicht innerhalb von 10 Tagen nach Infusion von Tisagenlecleucel verabreicht werden oder nachdem Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) überwunden ist.
- Steroide: Innerhalb von 72 Stunden vor Infusion mit Tisagenlecleucel musste die Steroidtherapie beendet werden, eine physiologische Steroidersatztherapie mit < 12 mg/m²/Tag war erlaubt.
- Allogene Zelltherapie: Mind. 6 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel musste die allogene Zelltherapie abgeschlossen sein.
- Therapie gegen GvHD: Jegliche systemische Therapie gegen GvHD muss mind. 4 Wochen vor der Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden, um sicherzustellen, dass GvHD nicht erneut auftritt.
- Chemotherapie:
 - Tyrosinkinaseinhibitoren und Hydroxyurea müssen mind. 72 Stunden vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden.
 - Folgende Medikamente dürfen nicht gleichzeitig mit der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion angewendet werden bzw. müssen mind. eine Woche vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden: Vincristin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Methotrexat < 25 mg/m², Cytosin-Arabinosid < 100 mg/m²/Tag, Asparaginase (nicht-pegyliert).
 - Asparaginase (pegyliert) muss mind. 4 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden.
 - Folgende Medikamente müssen mind. 2 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden: Salvage-Chemotherapie (z. B. Clofarabin, Cytosin-Arabinosid > 100 mg/m²/Tag, Anthrazykline, Cyclophosphamide, Methotrexat ≥ 25 mg/m²).
- ZNS-Erkrankungsprophylaxe soll mind. eine Woche vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet sein.
- Radiotherapie: Beendigung mind. 2 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel mit Ausnahme Radiotherapie des ZNS, welche bereits 8 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden muss
- Anti-T-Zell-Antikörper: Jegliche Gabe innerhalb 8 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel ist nicht erlaubt.

Erlaubte Begleitmedikation

- Tocilizumab bei moderaten bis schweren Anzeichen oder Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms

¹⁾ Die Dosierung des Zellprodukts vor dem Amendment 3, veröffentlicht am 13.04.2016, entsprach nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation (FI). Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg war in der Studie ELIANA (B2202) eine Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Zellen statt laut FI 1,0 bis $2,5 \times 10^8$ Zellen vorgesehen. Auf die FI-konforme Dosis wurde im 3. Amendment des Studienprotokolls umgestellt. Bis zur Veröffentlichung des Amendments 3 wurden bereits 41 Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt.

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem; MRD: Minimale Resterkrankung; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung

Studie ENSIGN (B2205J)

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ENSIGN (B2205J)

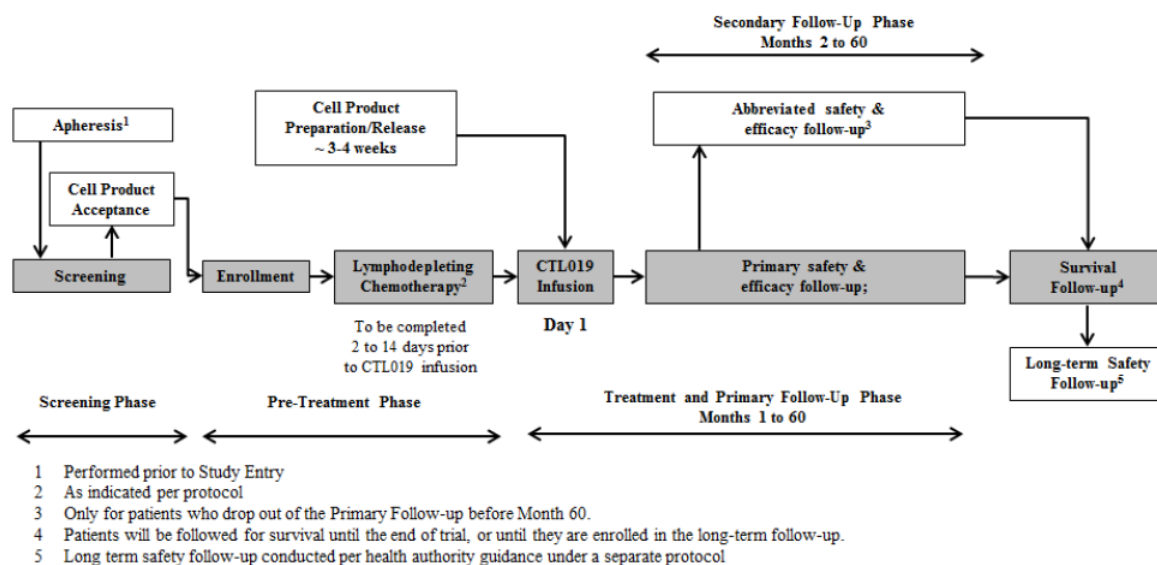
Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie ENSIGN (B2205J) ist eine in den USA durchgeführte, einarmige, multizentrische Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom. Sie gliedert sich in folgende aufeinanderfolgende Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (lymphozytendepletierende Chemotherapie und Herstellung des Zellprodukts), Behandlung mit dem Zellprodukt und primäres Follow-up, sekundäres Follow-up, wenn primäres Follow-up vorzeitig beendet wurde, und Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben (OS). Die primäre Nachbeobachtungsphase war für eine Dauer von 5 Jahren geplant. Der Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte, wenn vor Abschluss der primären Nachbeobachtung Patientinnen und Patienten ein Rezidiv zeigten, mangelnde Wirksamkeit der Behandlung absehbar war, SZT nach Erreichen einer Remission aufwiesen oder wenn die Patientinnen und Patienten die Teilnahme an der primären Nachbeobachtung zurückzogen. Im Unterschied zur primären Nachbeobachtung lagen in der sekundären Nachbeobachtung längere Zeitintervalle zwischen den Erhebungen der Endpunkte. Zudem wurden in der sekundären Nachbeobachtung lediglich Vitalstatus, selektiv Begleitmedikation und Sicherheitsendpunkte erhoben und der Krankheitsstatus ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit CR/CRi erfasst. Patientinnen und Patienten, die vorzeitig die primäre bzw. sekundäre Nachbeobachtungsphase abbrachen, traten in die Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben ein, in welcher der Vitalstatus alle 3 Monate erhoben wird.</p> <p>Die Gesamtdauer der Studie umfasst 5 Jahre ab dem Zeitpunkt der Infusion des Zellprodukts (Tisagenlecleucel). Der primäre Endpunkt der Studie ist die Gesamtansprechrate (ORR) innerhalb der ersten 6 Monate nach Infusion von Tisagenlecleucel.</p> <p>Im Verlauf der Studie wurde die Verantwortlichkeit von der University of Pennsylvania (UPenn) auf den pU übertragen. Eine Interimsanalyse war geplant, wenn all jene ALL-Patientinnen und -Patienten, die nach dem UPenn-Herstellungsprozess Tisagenlecleucel erhalten hatten und 6 Monate Nachbeobachtungszeit nach Infusion erreicht hatten oder die Studie vor Studienmonat 6 beendet hatten.</p> <p>Es wurde der finale Datenschnitt vom 24. Mai 2019 für die Nutzenbewertung vorgelegt. Die Studie ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidierte oder refraktäre pädiatrische B-Zell-ALL oder lymphoblastisches Lymphom <ul style="list-style-type: none"> ○ Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv ODER ○ Knochenmarkrezidiv nach allogener SZT und die SZT muss mind. 6 Monate vor der ersten Tisagenlecleucelinfusion erfolgt sein ODER ○ Primär refraktär definiert als Nichterreichen einer CR nach 2 Zyklen eines Standard-Chemotherapieregimes oder chemorefraktär definiert als Nichterreichen einer CR nach 1 Zyklus Standard-Chemotherapieregime bei rezidivierter Leukämie ODER ○ Patientinnen und Patienten mit Ph+-ALL, die intolerant sind oder auf zwei TKI-Behandlungen nicht angesprochen haben oder für die eine TKI-Behandlung kontraindiziert ist ODER

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Patientinnen und Patienten, die für eine allogene SZT nicht geeignet sind aufgrund von Komorbiditäten, andere Kontraindikationen gegenüber SZT, Fehlen eines passenden Spenders, vorangegangener SZT oder Ablehnen einer SZT als therapeutische Option nach einer dokumentierten Diskussion des Stellenwerts einer SZT mit ärztlichem Personal außerhalb des Studienteams. ● Rezidierte Patientinnen und Patienten: CD19-Expression im Knochenmark oder peripheren Blut gemessen mittels Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss ● Angemessene Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenfunktion beurteilt anhand Kreatinin-Clearance, GFR oder anhand von alters- und geschlechtsspezifischen maximalen Serumkreatininspiegeln ○ ALT $\leq 5 \times$ ULN für das entsprechende Alter ○ Bilirubin $< 2,0$ mg/dl ○ Minimale Lungenfunktion definiert als \leq Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung > 91 % bei Raumluft ○ LVSF ≥ 28 % bestätigt durch Echokardiogramm, oder LVEF ≥ 45 % bestätigt durch Echokardiogramm oder Multiple Uptake Gated Acquisition (MUGA) innerhalb von 7 Tagen vor Screening ● Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening ● Lebenserwartung > 12 Wochen ● Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter < 16 Jahre) ≥ 50 zum Zeitpunkt des Screenings ● Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung ● Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte das Leukaphereseprodukt mit immobilisierten Zellen erhalten und akzeptiert haben. ● Alter von 3 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) ● Patientinnen und Patienten mit ZNS-Beteiligung der ALL, definiert als ZNS-3-Status, können in die Studien eingeschlossen werden. Die Gabe von Tisagenlecleucel kann jedoch erst erfolgen, wenn die betreffenden Patientinnen und Patienten einen ZNS-Status 1 oder 2 aufweisen. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung ● Patientinnen und Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom) ● Patientinnen und Patienten mit Burkitt-Lymphom/Leukämie ● Vorherige maligne Erkrankung außer Karzinome in situ der Haut oder der Zervix, die kurativ therapiert wurden und bei denen keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung besteht ● Vorherige Behandlung mit einem anderen gentherapeutischen Produkt ● Vorherige Behandlung mit Anti-CD19/Anti-CD3-Therapien oder jegliche andere Anti-CD19-Therapie ● Vorhandensein einer akuten Grad-2- bis Grad-4- oder extensiven chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) ● Therapie mit einer anderen Prüfmedikation in den vergangenen 30 Tagen vor Screening

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis-C-Infektion (Test innerhalb 8 Wochen vor Screening) oder jegliche unkontrollierte Infektion zu Screening • Positiver HIV-Test innerhalb 8 Wochen vor Screening
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p><u>Datenschnitt 24. Mai 2019</u></p> <p>Es wurden 85 Patientinnen und Patienten gescreent und 75 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. 64 Patientinnen und Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung USA an 9 Studienzentren</p> <p>Studiendauer Die Studie ist abgeschlossen und es liegt der finale Studienbericht vor.</p> <p><u>Datenschnitt 24. Mai 2019</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite erste/r Patientin/Patient: 14. August 2014 • Erste Visite letzte/r Patientin/Patient: 22. September 2017 • Infusion erste/r Patientin/Patient: 23. September 2014 • Infusion letzte/r Patientin/Patient: 5. Dezember 2017 • Letzte Visite letzte/r Patientin/Patient: 24. Mai 2019 <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich keine Patientinnen und Patienten in der primären oder in der sekundären Nachbeobachtungsphase. 31 Patientinnen und Patienten waren in der Langzeitnachbeobachtung und 20 Patientinnen und Patienten in der OS-Nachbeobachtung eingeschlossen.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten nach Gabe von Tisagenlecleucel (ORR) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patientinnen und Patienten mit CR oder CRi zu Monat 6 ohne SZT zwischen Tisagenlecleucelinfusion und Bewertung des Ansprechens zu Monat 6 • Anteil Patientinnen und Patienten mit CR oder CRi, die eine SZT während der Remission vor Bewertung des Ansprechens zu Monat 6 erhielten • Remissionsdauer (DOR) • CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Gesamtüberleben (OS) • Ansprechen an Tag 28 +/- 4 Tage • Einfluss der Gesamttumorlast zu Baseline auf das Ansprechen • Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Abweichungen von Laborparametern ○ Immunogenität ○ Ableitung eines Prädiktionsscores zur Vorhersage des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) ○ Lösliche Immunfaktoren ○ B-Zell- und T-Zell-Spiegel

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik Explorative Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker • Tisagenlecleucel-Produktcharakteristika • Zytokin-Freisetzungssyndrom
Subgruppenanalysen	<p>Alle Subgruppenanalysen wurden im Studienprotokoll a priori geplant.</p> Primärer Endpunkt <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 15 Jahre, ≥ 15 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnizität (genetisch): weiß, asiatisch, schwarz, kaukasisch, nativ amerikanisch, Bewohner pazifischer Inseln, andere • Ethnizität: hispanic, lateinamerikanisch, chinesisches, indisch, japanisch, gemischt, andere • Ansprechstatus zu Baseline: primär refraktär, Rezidiv (mit/ohne SZT) • Eignung für SZT: geeignet, nicht geeignet • Tumorlast im Knochenmark zu Baseline: niedrig, hoch • Extramedulläre Erkrankung zu Baseline: ja, nein • Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL: positiv, negativ • Mixed-Lineage-Leukämie (MLL): ja, nein • Hypoploidie: ja, nein • BCR-ABL1-like: ja, nein • komplexe Karyotype (≥ 5 nicht assoziierte Abnormalitäten): ja, nein Sicherheitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 15 Jahre, ≥ 15 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnizität (genetisch): weiß, asiatisch, schwarz, kaukasisch, nativ amerikanisch, Bewohner pazifischer Inseln, andere • Ethnizität: hispanic, lateinamerikanisch, chinesisches, indisch, japanisch, gemischt, andere • Ansprechstatus zu Baseline: primär refraktär, Rezidiv (mit/ohne SZT) • Vorherige SZT

Abkürzungen: SZT: Stammzelltherapie; MRD: Minimale Resterkrankung; CR: Komplettes Ansprechen; CRI: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor; ALT: Alanin-Aminotransferase

Figure 4-1 Study design*Abbildung 2: Design der Studie ENSIGN (B2205J) [22]*

Das Originalprotokoll der Studie ENSIGN (B2205J) wurde am 13. Juni 2014 erstellt. Bis zum Abschluss der Studie wurden 3 Amendments des Studienprotokolls vorgenommen. Die Angaben zur Studie ENSIGN (B2205J) in Tabelle 5 beziehen sich auf das Protokoll Version 3 mit dem Datum 28. April 2016. In der folgenden Tabelle sind die Amendments und deren für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen aufgeführt.

Tabelle 6: Protokolländerungen in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24.05.2019

Datum N eingeschlossen N behandelt	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ENSIGN (B2205J)	Implikationen
Amendment 1 14. August 2014 Eingeschlossen: N = 0 Behandelt: N = 0	keine	
Amendment 2 28. August 2015 Eingeschlossen: N = 33 Behandelt: N = 27	Herstellungsprozess Umstellung des Herstellungsprozesses von Tisagenlecleucel von den Prozessen der University of Pennsylvania auf die CMC-(Chemistry/Manufacturing/Control)-Herstellungsprozesse des pU	keine
	Nachbeobachtungsdauer Verlängerung der Dauer der Nachbeobachtung im primären Follow-up von 1 auf 5 Jahre und Anpassung der Kriterien für den Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase	keine

Datum N eingeschlossen N behandelt	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ENSIGN (B2205J)	Implikationen
Amendment 3 28. April 2016 Eingeschlossen: N = 35 Behandelt: N = 29	Dosis Die Dosis von Tisagenlecleucel wurde verändert von: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 × 10 ⁶ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 2,5 × 10 ⁸ Tisagenlecleucel“ auf: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 × 10 ⁶ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patientinnen und Patienten ≤ 50 kg) oder 1,0 bis 2,5 × 10 ⁸ Tisagenlecleucel (für Patientinnen und Patienten > 50 kg).“	Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg kann ab diesem Zeitpunkt eine Maximaldosis von 1,0 bis 2,5 × 10 ⁸ Zellen statt einer bisherigen Maximaldosis von 2,5 × 10 ⁸ Zellen verabreicht werden. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 125 kg oder mehr können nach dem Amendment eine Dosis gemäß den Vorgaben erhalten, was bislang aufgrund des Bezugs auf das Körpergewicht mit gleichzeitiger Formulierung einer Maximaldosis nicht möglich war. Für Patientinnen und Patienten unter 50 kg Körpergewicht hat die Dosisänderung keine Auswirkungen.
	Sekundäre Nachbeobachtungsphase In der sekundären Nachbeobachtungsphase wurden Follow-up-Untersuchungen durch lokales medizinisches Personal erlaubt. Zudem war ab diesem Zeitpunkt im sekundären Follow-up eine verkürzte Erhebung der Begleitmedikation und der UE vorgesehen.	Es kann zu Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Untersuchungen, insbesondere der körperlichen Untersuchung zur Bestimmung des Ansprechens kommen. Die Erhebung der Begleitmedikation und UE erfolgte ab diesem Zeitpunkt verkürzt, was wahrscheinlich mit einer selektiven Erhebung gleichzusetzen ist. Somit erfolgte ab diesem Zeitpunkt keine vollständige Erfassung der Sicherheitsereignisse und der Begleitmedikation im sekundären Follow-up.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se); k. A.: keine Angabe

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention der Studie ENSIGN (B2205J) basierend auf dem Studienprotokoll vom 28. April 2016

Intervention
<p>Die Behandlung erfolgt mit Tisagenlecleucel, einem individuell hergestelltem Zellprodukt aus autologen, mit einem CD19-TCR-ζ (oder CD3-ζ)/4-1BB-Vektor transduzierten T-Zellen. Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 × 10⁶ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 50 kg) und 1,0 bis 2,5 × 10⁸ Tisagenlecleucel für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 50 kg). Folgende Dosis kann verabreicht werden, wenn jegliche Sicherheitskriterien erfüllt sind: 0,2 bis 5,0 × 10⁶ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patientinnen und Patienten ≤ 50 kg) oder 0,1 bis 2,5 × 10⁸ Tisagenlecleucel (für Patientinnen und Patienten > 50 kg)¹.</p> <p>Die Behandlung für die Patientinnen und Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Dosisänderungen waren in der Studie nicht vorgesehen.</p>

Intervention
<p><u>Vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel</u> ist eine Konditionierung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fludarabin (täglich 30 mg/m² i.v. über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² i.v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis). <p>Wenn es bei Patientinnen und Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder sie auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprachen, ist wie folgt vorzugehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin (täglich 500 mg/m² i.v. über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m² i.v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis). <p>Liegt die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eine Woche vor Infusion von Tisagenlecleucel bei ≤ 1.000 Zellen/μl, ist eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion nicht notwendig.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikationen mit systemischen Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten sind nicht vor oder nach der Infusion mit Tisagenlecleucel erlaubt, außer diese werden als physiologische Ersatztherapie für Hydrokortison oder im Falle eines lebensbedrohlichen Notfalls eingesetzt. • Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) • Kurzwirksame Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sollten nicht innerhalb von 72 Stunden nach Infusion von Tisagenlecleucel verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist; langwirksame Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sollten nicht innerhalb von 10 Tagen nach Infusion von Tisagenlecleucel verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist. • Steroide: Innerhalb von 72 Stunden vor Infusion mit Tisagenlecleucel muss die Steroidtherapie beendet werden, eine physiologische Steroidersatztherapie mit < 12 mg/m²/Tag war erlaubt. • Allogene Zelltherapie: Mind. 6 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel muss die allogene Zelltherapie abgeschlossen sein. • Therapie gegen GvHD: Jegliche systemische Therapie gegen GvHD muss mind. 4 Wochen vor der Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden, um sicherzustellen, dass GvHD nicht erneut auftritt. • Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Folgende Medikamente dürfen nicht gleichzeitig mit der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion angewendet werden bzw. müssen mind. eine Woche vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden: Vincristin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Methotrexat < 25 mg/m², Cytosin-Arabinosid < 100 mg/m²/Tag, Asparaginase (nicht-pegyliert). Tyrosinkinaseinhibitoren und Hydroxyurea müssen mind. 72 Stunden vor Tisagenlecleucelgabe eingestellt werden. ○ Asparaginase (pegyliert) muss mind. 4 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden. ○ Folgende Medikamente müssen mind. 2 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden: Salvage-Chemotherapie (z. B. Clofarabin, Cytosin-Arabinosid > 100 mg/m²/Tag, Anthrazykline, Cyclophosphamide, Methotrexat ≥ 25 mg/m²). • ZNS-Erkrankungsprophylaxe soll mind. eine Woche vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet sein. • Strahlentherapie: Strahlentherapie, die nicht auf ZNS gerichtet ist, muss mind. 2 Wochen vor Tisagenlecleucelgabe beendet sein, ZNS gerichtete Strahlentherapie muss mind. 8 Wochen vor Tisagenlecleucelgabe beendet sein. • Anti-T-Zell-Antikörper: Jegliche Gabe innerhalb 8 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel ist nicht erlaubt. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab bei moderaten bis schweren Anzeichen oder Symptomen eines CRS

¹⁾ Die Dosierung des Zellprodukts entsprach bis Amendment 3 des Studienprotokolls (28. April 2016) nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation (FI). Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg war in der Studie ENSIGN (B2205J) eine Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Zellen statt laut FI $1,0$ bis $2,5 \times 10^8$ Zellen vorgesehen. Bis zum Amendment 3 wurden $n = 29$ Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt.

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem; MRD: Minimale Resterkrankung; GvHD: Graft-versus-Host-Erkrankung; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom

Studie MT103-205 (externe Kontrolle)

Tabelle 8: Charakterisierung der Studie MT103-205 [7]

Charakteristikum	Beschreibung
Design	<p>Die Studie MT103-205 ist eine unkontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Blinatumomab bei pädiatrischen und jugendlichen Patientinnen und Patienten mit rezidivierender/refraktärer B-Vorläuferzell-ALL. Die Studie umfasst 2 Phasen: Phase I dient der Untersuchung unterschiedlicher Dosen Blinatumomab (Dosis-Findungs-Studie), von denen eine Dosis Blinatumomab in der darauffolgenden Phase II der Studie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit untersucht wurde. Die Phase II entsprach einem Zwei-Stufen-Design, in dem in der ersten Stufe die Wirksamkeit an mind. 2 von 21 Patientinnen und Patienten gezeigt werden musste, bevor weitere 19 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und untersucht werden konnten.</p> <p>Die Studie MT103-205 umfasst die Core-Studie und eine anschließende Nachbeobachtungsphase von bis zu 24 Monaten nach Therapiebeginn. Die Core-Studie besteht aus Screening-, Behandlungs- sowie einer Nachbeobachtungsphase von 30 Tagen nach letzter verabreichter Dosis Blinatumomab bzw. vor Start einer anschließenden nicht-protokollkonformen Therapie. Ein Therapiezyklus dauert 6 Wochen, wobei in den ersten 4 Wochen Blinatumomab kontinuierlich i.v. verabreicht wurde und sich daran 2 Wochen Therapiepause anschlossen. Erreichten Patientinnen und Patienten nach 2 Behandlungszyklen (Induktionstherapie) eine Komplettremission, konnten 3 weitere Behandlungszyklen als Konsolidierungstherapie verabreicht werden. Alternativ bestand die Möglichkeit, die Therapie abubrechen und statt einer Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab eine allogene SZT (alloSZT) oder eine Chemotherapie zu erhalten. Eine Re-Therapie mit Blinatumomab konnte bei Patientinnen und Patienten erfolgen, die nach mehr als 3 Monaten nach Abschluss der ersten Therapie mit Blinatumomab ein Rezidiv aufwiesen.</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studienphase I ist die maximale tolerierbare Dosis (MTD) und primärer Endpunkt der Studienphase II ist Komplettremission während Induktionstherapie (2 Zyklen Blinatumomab). Die primäre Analyse wurde nach Abschluss der Core-Studie durchgeführt (Datenschnitt: 12. Januar 2015). Die Studie ist abgeschlossen (letzte Visite 24. Mai 2016).</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen morphologischer und immunophänotypischer Evidenz einer B-Vorläuferzell-ALL (pro-B-, prä-B-, common ALL) mit > 25 % Blasten im Knochenmark (M3) zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses • Alter < 18 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Alter zwischen 2 und 17 Jahren vor der Identifizierung der empfohlenen Dosierung für Phase II) • Patientinnen und Patienten mit r/r B-Vorläuferzell-ALL, die eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv ○ jegliches Knochenmarkrezidiv nach einer alloSZT ○ refraktär auf andere Behandlungen: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten im ersten Rezidiv ohne Erreichen einer CR nach einer vollständigen Standard-Reinduktionstherapie mit Chemotherapie von mindestens 4 Wochen Dauer ▪ Patientinnen und Patienten ohne Erstremission mit Versagen einer vollständigen Standard-Induktionstherapie • Karnofsky-Performance-Status ≥ 50 % für Patientinnen und Patienten ≥ 16 Jahre und Lansky-Performance-Status ≥ 50 % für Patientinnen und Patienten < 16 Jahre

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min/1,73 m² ODER ein normaler Serum-Kreatinin-Wert gemäß Alter bzw. Geschlecht vor Tag 1 der Studie • Adäquate Leberfunktion entsprechend der folgenden Definition: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin \leq dem 1,5-fachen der oberen Grenze des Normalwertes (ULN) gemäß Alter ODER ein Wert des direkten Bilirubins $\leq 1,5$ mg/dl vor Tag 1 der Studie ○ Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) ≤ 135 IU/l mindestens zu einem Zeitpunkt während des Screenings • Patientin/Patient oder Vormund war in der Lage, die Einverständniserklärung zu verstehen und bereit, diese zu unterzeichnen. • Schriftliche und datierte Einverständniserklärung des Patienten / der Patientin lag vor. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede aktive akute oder komplexe Graft-versus-Host-Disease (GvHD) • Immunsuppressive Behandlung zur Vorbeugung oder Therapie der GvHD innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Nachweis eines bestehenden Befalls des Zentralnervensystems (ZNS) (Patientinnen und Patienten mit einem ZNS-Rezidiv zum Zeitpunkt eines Knochenmarkrezidivs (M3) sind nicht für die Phase I der Studie, aber für die Phase II geeignet, wenn das ZNS-Rezidiv erfolgreich vor dem Studieneinschluss behandelt wurde.) <ul style="list-style-type: none"> ○ ZNS 2 [Leukozytenzahl ≤ 5 pro μl in der Zerebrospinalflüssigkeit mit Nachweis von Blasten im Zytospin] ○ ZNS 3 [Leukozytenzahl > 5 pro μl in der Zerebrospinalflüssigkeit mit Nachweis von Blasten im Zytospin] oder Hodenbefall • Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des ZNS, wie Krampfanfälle, Parese, Aphasie, zerebrovaskuläre Ischämie/Blutung, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Kleinhirnerkrankungen, organisches Psychosyndrom, Psychose oder Koordinations- oder Bewegungsstörungen • Anamnestisch bekannte oder bestehende Autoimmunerkrankung mit potentieller ZNS-Beteiligung • Hämatopoetische SZT innerhalb von 3 Monaten vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab (mit Ausnahme von intrathekaler Chemotherapie und/oder niedrig dosierter Erhaltungstherapie mit Vinca-Alkaloiden, Mercaptopurin, Methotrexat, Glucokortikoiden) • Toxizität aufgrund von Chemotherapie, die sich nicht bis auf mindestens Grad 2 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verbessert hat • Immuntherapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von 6 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Blinatumomab • Andere experimentelle Behandlungen innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn • Vorherige Behandlung mit Blinatumomab • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobulin oder einen der Inhaltsstoffe des Prüfpräparats • Vorliegen einer humanen anti-murinen Antikörper-(HAMA)-Reaktivität (bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Exposition gegenüber murinen Antikörpern oder Proteinen)

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Aktive maligne Erkrankung außer ALL • Symptome und/oder klinische Anzeichen und/oder radiologische und/oder sonographische Anzeichen, die auf eine akute oder unkontrollierte Infektion hinweisen, jede andere Begleiterkrankung oder Beschwerden, die sich durch die Behandlung verschlimmern oder ernsthaft die Übereinstimmung mit dem Protokoll gefährden könnten • Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (Anti-HCV positiv) • Schwangere oder stillende Frauen im gebärfähigen Alter • Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine effektive Verhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie und mindestens 3 Monate danach anzuwenden sowie männliche Patienten, die nicht bereit sind, eine effektive Verhütungsmethode während der Teilnahme an der Studie und mindestens 3 Monate danach sicherzustellen • Unterbringung in einer stationären Einrichtung auf richterlichen oder behördlichen Beschluss
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	<p>Phase I Screening: n = 64 Eingeschlossen: n = 49¹⁾ Von den 49 eingeschlossenen Kindern und Jugendlichen wurden 23 zur Dosisfindung untersucht (4 Dosen Blinatumomab: 5/15/30/60 µg/m²/Tag geplant, 5/15/30/15–30 µg/m²/Tag verabreicht). Ein Data Review Committee bewertete eine Dosierung von 5–15 µg/m²/Tag Blinatumomab als geeignet zur weiteren Untersuchung. Daraufhin wurden 26 weitere Kinder und Jugendliche mit der Dosierung 5–15 µg/m²/Tag Blinatumomab in der Phase I untersucht. FAS Phase I: n = 26 (Dosierung 5–15 µg/m²/Tag Blinatumomab)</p> <p>Phase II Screening: n = 59 Eingeschlossen: n = 44¹⁾ FAS Phase II: n = 44</p> <p>Gepoolte FAS Phase I/II n = 70</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung 26 Studienzentren in Deutschland, Frankreich, Italien, Niederlande, Großbritannien und USA Die Rekrutierung der Studienpopulation der Phase I war beschränkt auf Studienzentren mit Zertifizierung für Pharmakokinetik.</p> <p>Studiendauer Studienbeginn: Erste Visite Screening am 31. Januar 2012; Einschluss/Therapie erste(r) Patient/in am 22. Februar 2012 Studienende: Letzte Nachbeobachtung am 24. Mai 2016</p> <p>Es liegen die Nutzenbewertung von Blinatumomab [7] und zwei Publikationen zur Studie MT103-205 zur finalen Analyse nach Abschluss der Studie am 24. Mai 2016 vor. In der Publikation von Stackelberg et al 2016 [33] werden Ergebnisse aggregiert auf Studienpopulationsebene berichtet. In der Publikation von Gore et al. 2018 [10] werden neben aggregierten Informationen zum Gesamtüberleben auch die individuellen Informationen auf Patientenebene berichtet.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Phase I</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • MTD, definiert als ≤ 1 von 6 Patientinnen und Patienten, die eine dosislimitierende Toxizität erleiden, oder mit maximal verabreichter Dosis <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE • Quantifizierung und Charakterisierung pharmakokinetischer Parameter während des Studienzeitraums • Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab • Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Remissionsdauer) • Dauer der CR • Gesamtüberleben (OS) • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Anteil an Patientinnen und Patienten, die zu jeglichem Zeitpunkt ADA (Anti-Drug-Antibody) entwickeln • Quantifizierung und Charakterisierung von Zytokinserumkonzentrationen <p>Phase II</p> <p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der CR innerhalb von 2 Behandlungszyklen mit Blinatumomab <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtinzidenz und Schweregrad der UE • Anteil an Patientinnen und Patienten, die nach der Behandlung mit Blinatumomab eine allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) erhalten haben • Dauer bis zum hämatologischen Rezidiv (Remissionsdauer) • Dauer der CR • OS • RFS • Anteil an Patientinnen und Patienten, die zu jeglichem Zeitpunkt ADA entwickeln <p><u>Explorative Endpunkte in Phase I und II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rate der minimalen Resterkrankung (MRD) • Rate der kompletten MRD-Remission
Subgruppenanalysen²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Anzahl vorangegangener Rezidive • Patientinnen und Patienten ohne vorherige SZT <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktäre Erkrankung: refraktäres 1. Rezidiv, refraktäres 2. Rezidiv, refraktäres 3. Rezidiv ○ ≥ 2. Knochenmarkrezidiv: 2. Rezidiv, 3. Rezidiv, 4. Rezidiv • Patientinnen und Patienten mit vorheriger SZT <ul style="list-style-type: none"> ○ Rezidiv nach SZT: 1. oder 2. Rezidiv nach SZT, 3. Rezidiv nach SZT <p>Im SAP war zusätzlich angegeben, dass Subgruppenanalysen z. B. nach der Anzahl der Salvage-Therapien, durchgeführt werden können.</p>

¹⁾ Informationen stammen ausschließlich aus Modul 4 des Herstellerdossiers zu Blinatumomab und sind in den Studienunterlagen nicht enthalten.

²⁾ Definitionen stammen aus SAP zu Blinatumomab Version 2 vom 25. November 2014.

Abkürzungen: ADA: Anti-Drug-Antibody; ALL: akute lymphatische Leukämie; CR: Komplettremission; FAS: Full-Analysis-Set; i.v.: intravenös; MRD: minimale Resterkrankung; OS: Gesamtüberleben, RFS: rezidivfreies Überleben; SZT: Stammzelltherapie; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 9: Charakterisierung der Intervention in der Phase II der Studie MT103-205 [7]

Intervention
<p>Blinatumomab wird als intravenöse (i.v.) Dauerinfusion mit konstanter täglicher Flussrate verabreicht. Die Infusion erfolgte über 4 Wochen und war gefolgt von einer zweiwöchigen Therapiepause. Ein regulärer Therapiezyklus umfasst somit 6 Wochen. Es konnten 2 Zyklen als Induktionstherapie und nach Erreichen einer Komplettremission innerhalb der ersten 2 Therapiezyklen bis zu 3 weitere Zyklen Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab verabreicht werden.</p> <p>Die verabreichte Dosis in der Expansionskohorte der Phase I und der Kohorte der Phase II betrug 5 µg/m²/Tag in der ersten Woche des Zyklus 1 und danach 15 µg/m²/Tag in der verbleibenden Zeit des Zyklus 1 sowie für alle Folgezyklen jeweils ab Tag 1 der Therapie 15 µg/m²/Tag [Schema: 5–15 µg/m²/Tag].</p> <p>Bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms oder Tumor-Lyse-Syndroms bei Therapiebeginn waren Dosisreduktionen von 5 auf 3,75 µg/m²/Tag bzw. von 15 auf 5 µg/m²/Tag für Woche 1 des jeweiligen Zyklus vorgegeben. Die jeweilige Startdosis von 5 bzw. 15 µg/m²/Tag sollte dann in Woche 2 bzw. die Hochdosierung auf 15 µg/m²/Tag ab Woche 3 erfolgen.</p> <p>In der ersten Woche des ersten Behandlungszyklus, bei einer Dosis-Anpassung und an den ersten beiden Tagen des zweiten Behandlungszyklus wurde Blinatumomab stationär verabreicht. Danach konnte die Behandlung ambulant erfolgen bzw. fortgesetzt werden, sofern dies das behandelnde ärztliche Prüfpersonal als sicher und praktikabel erachtete. Ab dem dritten Behandlungszyklus konnte die Behandlung mit Blinatumomab über alle Behandlungstage ambulant erfolgen.</p> <p>Vor der Behandlung mit Blinatumomab</p> <p>Belief sich der Blastenanteil im Knochenmark auf > 50 %, so war die Vorbehandlung mit Dexamethason von bis zu 24 mg oder die Gabe von Hydroxyurea während der Screeningphase obligatorisch.</p> <p>Zudem war bei den Patientinnen und Patienten eine intrathekale ZNS-Prophylaxe gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien vorgesehen, die beispielsweise aus Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon oder Hydrocortison in altersgerechten Dosierungen bestehen konnte.</p> <p>Vor Beginn der Therapie mit Blinatumomab (Tag 1, Zyklus 1) erhielten alle Patientinnen und Patienten 6 bis 12 Stunden vor Beginn 10 mg/m² Dexamethason und 30 Minuten vor Beginn der Infusion 5 mg/m² Dexamethason. Das Dexamethason konnte oral oder i.v. verabreicht werden.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation bzw. -behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • allogene SZT • Jegliche anti-neoplastische Therapie ausgenommen der Studienmedikation und obligatorischer Begleitmedikation <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytotoxische und/oder zytostatische Medikamente (ausgenommen sind Medikamente, die vor Gabe von Blinatumomab zur Senkung der Tumorlast (Dexamethason oder Hydroxyurea) oder ZNS-Prophylaxe eingesetzt werden) ○ Strahlentherapie ○ Immuntherapie • Jegliche andere Studienmedikation • Dauerhafte chronische systemische Hochdosis-Kortikosteroid-Therapie (z. B. > 0,25 mg/kg Prednisolon täglich) • Jede andere immunsuppressive Therapie (außer vorübergehende Einnahme von Kortikosteroiden) • Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs), Acetylsalicylsäure, Naproxen und Ibuprofen • Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI)

Intervention
<p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • An Tag 15 im Zyklus 1 bzw. in jedem Zyklus am Tag nach der Knochenmarkspunktion (Tag 29): intrathekale ZNS-Prophylaxe gemäß institutioneller oder nationaler Leitlinien, die beispielsweise aus Methotrexat, Cytarabin, Prednisolon oder Hydrocortison in altersgerechten Dosierungen bestehen konnte • Dexamethason bei Dosiserhöhung von Blinatumomab bei sonographischem Befund eines Organbefalls oder Hepato-Splenomegalie • Bei Fieber bedingt durch die Blinatumomabgabe: Paracetamol, Metamizol, Dexamethason, Pethidin • Immunglobuline (i.v.) • Bei Neutropenie bedingt durch Blinatumomab: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Abkürzungen: i.v.: intravenös; SZT: Stammzelltherapie; ZNS: Zentralnervensystem

2.3 Endpunkte

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 Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 10: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien ELIANA (B2202), ENSIGN (B2205J) und MT103-205

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet				Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung
		ELIANA (B2202)	ENSIGN (B2205J)	MT103-205 (Gore et al. 2018 [10])	MT103-205 (von Stackelberg 2016 [33])	
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ansprechen (CR/CRi)	Morbidität	Ja	Ja	-. ³⁾	Ja	Nein ¹⁾
Minimale Resterkrankung (MRD)		Ja	Ja	-. ³⁾	Nein ⁴⁾	Nein ¹⁾
Remissionsdauer (DOR)		Ja	Ja	-. ³⁾	Ja	Nein
Rezidivfreies Überleben (RFS)		Nein	Nein	-. ³⁾	Nein ⁴⁾	Unklar ¹⁾
Ereignisfreies Überleben (EFS)		Ja	Ja	-. ²⁾	-. ²⁾	Nein
EQ-5D VAS		Ja	-. ²⁾	-. ²⁾	-. ²⁾	Ja

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet				Patienten- relevanz in der Nutzen- bewertung
		ELIANA (B2202)	ENSIGN (B2205J)	MT103-205 (Gore et al. 2018 [10])	MT103-205 (von Stackelberg 2016 [33])	
PedsQL	Gesundheits- bezogene Lebensqualit ät	Ja	- ²⁾	- ²⁾	- ²⁾	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	- ³⁾	Ja	Ja ⁵⁾

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 12).

²⁾ Endpunkt in der Studie MT103-205 nicht erhoben.

³⁾ Endpunkt in der betreffenden Publikation [10] nicht berücksichtigt.

⁴⁾ Endpunkt in der Studie erhoben, aber nicht im indirekten Vergleich ausgewertet.

⁵⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; EQ-5D: EuroQol-5-Dimensions; VAS: visuelle Analogskala

Mit dem Dossier zu Tisagenlecleucel [25] 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.

- Ansprechen (CR/CRi): Ansprechen wird basierend auf der vorliegenden Operationalisierung als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Jedoch werden aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts „Ansprechen“ die Ergebnisse ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 12).
- Minimale Resterkrankung: Der Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD), definiert als negativer MRD-Status, wird nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet. Allerdings wird dem Endpunkt Bedeutung in der Prognose der ALL-Therapie zugeschrieben, sodass die Ergebnisse zur MRD in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt werden (siehe Tabelle 12).
- Remissionsdauer: Die Remissionsdauer in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) umfasst die Zeit ab Erreichen einer Remission (CR/CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder ALL-bedingtem Tod. Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Die Einschätzung des Ansprechens und Auftretens eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von (für Betroffene spürbare) Krankheitssymptomen. Das Erreichen einer Remission, gemäß CR/CRi, wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet (siehe Tabelle 12). Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, so können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten 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 Patientinnen und Patienten möglich ist. Die Patientenrelevanz eines Rezidivs nach Ansprechen (CR/CRi) wird

daher als unklar bewertet. Neben dem Auftreten eines Rezidivs wird ALL-bedingter Tod beim Endpunkt Remissionsdauer als Ereignis gewertet. ALL-bedingter Tod bildet jedoch nur einen Teil der Gesamtmortalität ab. Aufgrund der Einschränkung auf ALL-bedingten Tod und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen wird die Teilkomponente ALL-bedingter Tod als nicht patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau wird der Endpunkt Remissionsdauer als nicht patientenrelevant erachtet.

- Ereignisfreies Überleben: Für Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist der Endpunkt ereignisfreies Überleben definiert als die Zeit ab Einschluss in die Studien ELIANA oder ENSIGN bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod jedweder Ursache nach Remission (CR/CRi) oder bis Therapieversagen. Therapieversagen war definiert als Tod, UE, mangelnde Wirksamkeit oder Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie. Bei Therapieversagen erfolgte die Begrenzung der Beobachtungszeit auf Tag 1 der Studie. Für Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist der Endpunkt definiert als Zeit ab Studieneinschluss bis Tod jedweder Ursache, Krankheitsprogression oder Beginn einer antineoplastischen Therapie außer SZT. Die Informationen zu den Ereignissen Progression und Tod stammen aus den Begründungen für den Studienabbruch. Dieses Vorgehen deckt möglicherweise nicht alle für den Endpunkt relevanten Ereignisse ab und wird daher nur als eingeschränkt valide erachtet.

Insgesamt stellt dieser Endpunkt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod jedweder Ursache ist im Endpunkt Gesamtmortalität abgebildet. Gesamtmortalität wird als patientenrelevant erachtet. Die Bewertung des ereignisfreien Überlebens beinhaltet daneben eine Bewertung der Remission bzw. des Rezidivs und der Krankheitsprogression. Diese Einschätzungen basieren hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten oder die Patientin spürbaren Krankheitssymptomen. Das Erreichen einer Remission, gemäß CR/CRi, wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet (siehe Tabelle 12). Die Zeit seit Studieneinschluss bis zum Auftreten des Rezidivs wird als nicht patientenrelevant erachtet, weil dies auch Beobachtungszeit einschließt, in der ein Ansprechen auf die Therapie noch nicht erreicht wurde. Beim Ereignis Krankheitsprogression wurde für Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel therapiert wurden, die Beobachtungszeit auf Tag 1 der Studie begrenzt, was jedoch nicht bei Patientinnen und Patienten erfolgte, die nicht mit Tisagenlecleucel therapiert wurden. Diese ungleiche Operationalisierung der Progression führt zur Berücksichtigung von Ereigniszeit bei den nicht-infundierten Patientinnen und Patienten, während bei den infundierten Patientinnen und Patienten diese Zeit nicht in den Endpunkt einfließt. Eine Begründung für die unterschiedliche Operationalisierung konnte nicht identifiziert werden.

Es bestehen Unsicherheiten und Einschränkungen in der Operationalisierung und der Validität des Endpunkts, sodass in der Gesamtschau der Endpunkt ereignisfreies Überleben als nicht patientenrelevant bewertet wird.

Das rezidivfreie Überleben wurde vom pU als nicht patientenrelevant erachtet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Patientenrelevanz des Endpunkts als unklar eingeschätzt und die Ergebnisse des RFS ergänzend dargestellt (weitere Ausführungen siehe Tabelle 12).

2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (siehe *Tabelle 10*) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 11 bis 14.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)	<p>Das Gesamtüberleben ist für die ITT-Populationen der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) definiert als die Zeit ab Studieneinschluss bis zum Tod jedweder Ursache [19,20,21,22]. Für die FAS-Population wurde das Gesamtüberleben definiert ab Zeitpunkt der Infusion bis zum Tod jedweder Ursache [20,22].</p> <p>Patientinnen und Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patientinnen und Patienten werden nach Durchführung einer SZT nach Infusion mit Tisagenlecleucel hinsichtlich OS nachbeobachtet, aber nicht zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p>Die Nachbeobachtung für Patientinnen und Patienten, die Tisagenlecleucel erhielten, erfolgte im Rahmen der Studienvisiten während der primären Nachbeobachtungsphase. In der sekundären Nachbeobachtungsphase und in der Nachbeobachtungsphase bzgl. OS konnte die Erhebung telefonisch erfolgen. Informationen zur Nachbeobachtung von Patientinnen und Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten, konnten nicht identifiziert werden.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 im Rahmen der Studienvisiten</p> <p>Sekundäre Nachbeobachtung: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich</p> <p>Nachbeobachtungsphase bzgl. OS: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich</p> <p>Die Auswertung erfolgte in der FAS- und ITT-Population. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen in der ITT-Population herangezogen.</p>
Operationalisierung [7] MT103-205 [7,10,33]	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der Studie MT103-205 definiert als die Zeit ab Beginn der Therapie mit Blinatumomab bis zum Tod oder zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite für alle behandelten Patientinnen und Patienten.</p> <p>Alle zum Ende der Studie lebenden Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Studienvisite oder des letzten Telefonkontakts zensiert. Zogen Patientinnen und Patienten die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück, wurden lediglich erhobene Informationen bis zu diesem Zeitpunkt berücksichtigt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Gesamtüberleben wurde während der Core-Study kontinuierlich nachbeobachtet. Nach Abschluss der Core-Study und bei Eintritt in die Follow-up-Phase erfolgte die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und danach alle 6 Monate bis Studienmonat 24.</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
	<p>Datenschnitt und Analysepopulation</p> <p>Die Analysen beruhen auf der abgeschlossenen Studie MT103-205, in der am 24. Mai 2016 der letzte Patient bzw. die letzte Patientin die letzte Visite besuchte. Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 µg/m²/Tag Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population).</p>
<p>Bewertung</p> <p>ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)</p>	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts bei Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist jedoch unklar, wie die Erhebung von Todesfällen bei Patientinnen und Patienten erfolgte, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.</p> <p>Validität</p> <p>Die Erhebung des Endpunkts bei Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist valide. Da keine Angaben zur Operationalisierung der Erhebung der Todesfälle bei Patientinnen und Patienten, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, vorliegen, kann die Validität nicht beurteilt werden und wird demzufolge als unzureichend bewertet.</p>
<p>Bewertung [7]</p> <p>MT103-205 [7,10,33]</p>	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar dargelegt. Es geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, wann persönliche und wann telefonische Erhebungen zum Vitalstatus erfolgten. Zudem sollte Gesamtmortalität ab Einschluss in die Studie und nicht ab Beginn der Therapie bis zum Eintreten eines Ereignisses oder Studienende definiert werden. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Es wird entsprechend der Informationen aus dem Modul 4 davon ausgegangen, dass die Anzahl der eingeschlossenen mit der Anzahl der therapierten Patientinnen und Patienten identisch ist.</p> <p>Validität</p> <p>Die Erhebung des Endpunkts erfolgte ab Beginn der Therapie mit Blinatumomab und nicht ab Studieneinschluss der Patientinnen und Patienten. Aus den Angaben des Studienberichts geht nicht hervor, wie viele Personen in die Studie eingeschlossen wurden, aber keine Behandlung mit Blinatumomab erhalten hatten und demzufolge nicht in der FAS-Population berücksichtigt wurden. Laut Modul 4 des Herstellerdossiers schied kein Patient oder keine Patientin nach Studieneinschluss und vor Beginn der Studienmedikation aus. Jedoch ist unklar, woher diese Informationen stammen, da diese nicht in den Studienunterlagen aufgeführt wurden.</p>
<p>Patientenrelevanz</p>	<p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist in der vorgelegten Operationalisierung patientenrelevant.</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 <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.</p>

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasst; SZT: Stammzelltherapie; OS: Overall survival (Gesamtüberleben)

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität													
Endpunkt	Ansprechen (CR/CRi)												
Operationalisierung ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)	<p>Ansprechen, festgelegt als CR oder CRi, stellt in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) den primären Endpunkt dar. In der Studie ELIANA (B2202) wurde Ansprechen definiert als CR/CRi innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel bzw. bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, falls diese in den drei Monaten begonnen wurde. In der Studie ENSIGN (B2205J) wurde Ansprechen definiert als CR/CRi innerhalb von sechs Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel bzw. bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, falls diese in den sechs Monaten begonnen wurde.</p> <p>Das Ansprechen wird von einem unabhängigen Reviewkomitee eingeschätzt und muss mindestens 28 Tage anhalten. Ist die Dauer des Ansprechens (CR/CRi) kürzer als 28 Tage, so wird dies als „kein Ansprechen“ gewertet.</p> <p>Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, jedoch keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden als „Nicht-Ansprecher“ gewertet [19,21].</p> <p>Das Ansprechen wird anhand folgender vom pU festgelegten Kriterien operationalisiert: (Diese Kriterien orientieren sich an den Quellen: NCCN-Leitlinie 1.2013 [16], Cheson et al. 2003 [3]).</p> <p>Tabelle 4-7: Definition der Kategorien des Therapieansprechens (Studien ELIANA und ENSIGN)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kategorie</th> <th>Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Komplettremission (CR)</td> <td>Alle folgenden Kriterien müssen zutreffen: < 5 % Blasten im Knochenmark Neutrophile > $1,0 \times 10^9/l$ Thrombozyten > $100 \times 10^9/l$ Zirkulierende Blasten < 1 % Keine klinisch feststellbaren extramedullären Manifestationen (bei körperlicher Untersuchung und Untersuchung auf ZNS-Symptome) Wenn zusätzliche Untersuchungen auf extramedulläre Manifestationen erfolgen, müssen diese eine Remission aufweisen. Innerhalb von sieben Tagen vor der Bewertung darf keine Transfusion von Thrombozyten oder Neutrophilen erfolgt sein.</td> </tr> <tr> <td>CR mit unvollständiger Erholung im Blutbild (CRi)</td> <td>Wie CR, abgesehen von der Zahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Notwendigkeit einer Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Bewertung.</td> </tr> <tr> <td>Kein Ansprechen</td> <td>Weder die Kriterien für CR / CRi noch die für ein Rezidiv sind erfüllt.</td> </tr> <tr> <td>Rezidiv</td> <td>Gültig für Patienten mit CR / CRi: Erneutes Auftreten von ≥ 1 % Blasten im Blut Erneutes Auftreten von ≥ 5 % Blasten im Knochenmark (Erneutes) Auftreten von extramedullären Manifestationen nach CR / CRi</td> </tr> <tr> <td>Unbekannt</td> <td>Bei fehlender, unvollständiger, unklarer oder nicht innerhalb des geplanten Zeitfensters erfolgter Bewertung des Therapieansprechens bzw. Ausgangsbewertung. Falls es Anzeichen für ein Rezidiv gibt, wird das Gesamtansprechen als „rezidiert“ gewertet.</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung stammt aus Modul 4 des Herstellerdossiers [25]</p> <p>Die Messung der Neutrophilen-, Thrombozytenzahl und der zirkulierenden Blasten erfolgte im peripheren Blut.</p>	Kategorie	Definition	Komplettremission (CR)	Alle folgenden Kriterien müssen zutreffen: < 5 % Blasten im Knochenmark Neutrophile > $1,0 \times 10^9/l$ Thrombozyten > $100 \times 10^9/l$ Zirkulierende Blasten < 1 % Keine klinisch feststellbaren extramedullären Manifestationen (bei körperlicher Untersuchung und Untersuchung auf ZNS-Symptome) Wenn zusätzliche Untersuchungen auf extramedulläre Manifestationen erfolgen, müssen diese eine Remission aufweisen. Innerhalb von sieben Tagen vor der Bewertung darf keine Transfusion von Thrombozyten oder Neutrophilen erfolgt sein.	CR mit unvollständiger Erholung im Blutbild (CRi)	Wie CR, abgesehen von der Zahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Notwendigkeit einer Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Bewertung.	Kein Ansprechen	Weder die Kriterien für CR / CRi noch die für ein Rezidiv sind erfüllt.	Rezidiv	Gültig für Patienten mit CR / CRi: Erneutes Auftreten von ≥ 1 % Blasten im Blut Erneutes Auftreten von ≥ 5 % Blasten im Knochenmark (Erneutes) Auftreten von extramedullären Manifestationen nach CR / CRi	Unbekannt	Bei fehlender, unvollständiger, unklarer oder nicht innerhalb des geplanten Zeitfensters erfolgter Bewertung des Therapieansprechens bzw. Ausgangsbewertung. Falls es Anzeichen für ein Rezidiv gibt, wird das Gesamtansprechen als „rezidiert“ gewertet.
Kategorie	Definition												
Komplettremission (CR)	Alle folgenden Kriterien müssen zutreffen: < 5 % Blasten im Knochenmark Neutrophile > $1,0 \times 10^9/l$ Thrombozyten > $100 \times 10^9/l$ Zirkulierende Blasten < 1 % Keine klinisch feststellbaren extramedullären Manifestationen (bei körperlicher Untersuchung und Untersuchung auf ZNS-Symptome) Wenn zusätzliche Untersuchungen auf extramedulläre Manifestationen erfolgen, müssen diese eine Remission aufweisen. Innerhalb von sieben Tagen vor der Bewertung darf keine Transfusion von Thrombozyten oder Neutrophilen erfolgt sein.												
CR mit unvollständiger Erholung im Blutbild (CRi)	Wie CR, abgesehen von der Zahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Notwendigkeit einer Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Bewertung.												
Kein Ansprechen	Weder die Kriterien für CR / CRi noch die für ein Rezidiv sind erfüllt.												
Rezidiv	Gültig für Patienten mit CR / CRi: Erneutes Auftreten von ≥ 1 % Blasten im Blut Erneutes Auftreten von ≥ 5 % Blasten im Knochenmark (Erneutes) Auftreten von extramedullären Manifestationen nach CR / CRi												
Unbekannt	Bei fehlender, unvollständiger, unklarer oder nicht innerhalb des geplanten Zeitfensters erfolgter Bewertung des Therapieansprechens bzw. Ausgangsbewertung. Falls es Anzeichen für ein Rezidiv gibt, wird das Gesamtansprechen als „rezidiert“ gewertet.												

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Die fehlende klinisch feststellbare extramedulläre Manifestation erfolgte durch eine körperliche Untersuchung und – sofern geeignet – über bildgebende Verfahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der ZNS-Beteiligung: Zerebrospinalflüssigkeit/Lumbarpunktion und anhand dieser Messungen Einteilung des ZNS-Status in ZNS-1 (keine Lymphoblasten in Zerebrospinalflüssigkeit, unabhängig von der Leukozytenzahl), ZNS-2 (Leukozytenzahl < 5/mcL und Vorhandensein von Lymphoblasten) und ZNS-3 (Leukozytenzahl ≥ 5/mcL und Vorhandensein von Lymphoblasten). Eine Remission des ZNS-Status war definiert als ein ZNS-1-Status, wenn zu Screening ZNS-2- oder ZNS-3-Status vorlag. ZNS-Rezidiv war definiert als die Entwicklung eines ZNS-3-Status oder Entwicklung klinischer Symptome einer Leukämie mit ZNS-Beteiligung, welche über CT oder MRI des Gehirns oder andere relevante Diagnostik (z. B. Biopsie, Lumbarpunktion) bestätigt werden mussten. Im Studienprotokoll wurde die Erhebung von patientenberichteten Symptomen, die auf eine ZNS-Beteiligung hinweisen, geplant. • Hepatomegalie, Splenomegalie, Infiltration der Haut und des Zahnfleisches, Hodenmasse: Einschätzung erfolgt bei körperlicher Untersuchung und das Ergebnis wird in folgenden Kategorien festgehalten: a) normal, b) Abweichungen mit keinem oder geringem Verdacht auf leukämische Beteiligung, c) Abweichungen mit großem Verdacht auf leukämische Beteiligung; CR/CRi kann nur vorliegen, wenn als Ergebnis der körperlichen Untersuchung Kategorie a) oder b) zutrifft. • Lymphknotengröße: größer als 1,5 cm wird als Abweichung eingeschätzt <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Prä-Infusion), Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 nach Infusion <p>Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Monat 1 eine Remission bei der Patientin oder dem Patienten (CR/CRi) vorlag. Wurde eine Remission zu Monat 1 festgestellt, erfolgte die Erhebung zu o. g. Zeitpunkten. Lag keine Remission zu Monat 1 vor, erfolgte die Erhebung zu dem Zeitpunkt, wenn Remission über die Diagnostik des peripheren Bluts und Bewertung zum Vorliegen der extramedullären Erkrankung vorlag, und im weiteren Verlauf der Studie je nach klinischer Indikation.</p> <p>Die Auswertung erfolgte in der FAS- und ITT-Population. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Analysen in der ITT-Population herangezogen.</p>
<p>Operationalisierung [7]</p> <p>MT103-205 [33]</p>	<p>Der Endpunkt Ansprechen umfasst den Anteil der mit Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten, die während der ersten beiden Therapiezyklen eine komplette Remission aufwiesen.</p> <p>Definitionen Komplettremission</p> <p>Die Definition des Knochenmarkstatus beruht auf den Kriterien, die in der Studie Lauten et al., 2012 [14] zur Anwendung kamen.</p> <p><u>CR:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung • < 5 % Blasten im Knochenmark • Knochenmarkstatus M1 und vollständige Erholung des peripheren Blutbildes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Thrombozyten > 100 x 10⁹/L und ○ Absolute Neutrophilenzahl > 1,0 x 10⁹/L

Endpunktkategorie Morbidität
CRh:

- Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung
- < 5 % Blasten im Knochenmark
- Knochenmarkstatus M1 und partielle Erholung des peripheren Blutbildes:
 - $50 \times 10^9/L < \text{Thrombozyten} \leq 100 \times 10^9/L$ und/oder¹⁾
 - $0,5 \times 10^9/L < \text{absolute Neutrophilenzahl} \leq 1,0 \times 10^9/L$

Komplettremission ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes

- Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung
- < 5 % Blasten im Knochenmark
- Knochenmarkstatus M1 ohne vollständige oder partielle Erholung des peripheren Blutbildes:
 - Thrombozyten $\leq 50 \times 10^9/L$ und/oder
 - Absolute Neutrophilenzahl $\leq 0,5 \times 10^9/L$

War keine Knochenmarkaspiration möglich, so wurde eine Knochenmarkbiopsie mit anschließenden Abklatschpräparaten von mindestens 2 Knochenmarkzylindern (cores) durchgeführt. Alle Laboruntersuchungen zum hämatologischen Ansprechen und zur Knochenmarksuntersuchung wurden zentral bewertet.

Waren keine Informationen zum Ansprechen verfügbar (missing value), so wurde dies als Nicht-Ansprechen gewertet.

Die Entscheidung über die Einleitung einer Konsolidierungstherapie mit Blinatumomab oder die Durchführung einer allogenen SZT basiert auf dem Erreichen einer Komplettremission. Dabei werden die lokalen Einschätzungen der Untersuchungen des Bluts und Knochenmarks herangezogen, sofern die zentralen Einschätzungen noch nicht verfügbar sind. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse des Endpunkts Komplettremission beziehen sich auf die Untersuchungen des Knochenmarks im Zentrallabor.

Erhebungszeitpunkte
Untersuchung des Bluts

Ein komplettes Blutbild erfolgte: Screeningphase: Tag -13 bis 0; Therapiephase: an Tag 1, 2, 3, 8, 15, 22, zwischen Tag 29 und 42 in der therapiefreien Zeit eines Zyklus; EoT (30 Tage nach Behandlungsende), Nachbeobachtungsphase nach Core-Study: alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24.

Untersuchung des Knochenmarks

Die Knochenmarksentnahme erfolgte: Screeningphase: Tag -13 bis 0; Therapiephase: Tag 15 im 1. Therapiezyklus, zwischen Tag 29 und 42, wenn keine leukämischen Blasten im Blut nachweisbar waren und bevor der Folgetherapiezyklus begonnen wurde; Nachbeobachtungsphase nach Core-Study: alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24

Nach Therapiestart sollte die Knochenmarksentnahme am gleichen Tag, aber vor der Gabe der ZNS-Prophylaxe erfolgen.

Untersuchung zum Vorliegen extramedullärer Erkrankung

Es wurden keine Angaben zu den Erhebungszeitpunkten in den Studienunterlagen identifiziert.

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Datenschnitt und Analysepopulation</p> <p>Die Auswertung basiert auf dem Datenschnitt vom 12. Januar 2015. Zum Zeitpunkt der primären Analyse war die Datenerhebung zum Endpunkt abgeschlossen. Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 µg/m²/Tag Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population).</p>
<p>Bewertung</p> <p>ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)</p>	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome einer möglichen ZNS-Beteiligung in die Bewertung des ZNS-Status einfließen. Außerdem geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie die Befunde der Lymphknotengröße in die Bewertung zum Vorliegen der extramedullären Erkrankung eingegangen sind und bis zu welcher Lymphknotengröße ein Ansprechen (CR/CRi) definiert war. Zudem geht aus den Studienunterlagen der Studien ELIANA und ENSIGN nicht hervor, wo die Laboruntersuchungen durchgeführt wurden (Zentrallabor oder Labor im Studienzentrum) und ob die körperlichen Untersuchungen zu allen Erhebungen vom selben Personal vorgenommen wurden.</p> <p>Validität</p> <p>Das Ansprechen wurde zu Screening bei allen Patientinnen und Patienten erhoben. Die darauffolgende Bewertung des Ansprechens erfolgte einen Monat nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Dazwischen lag eine Dauer von 2 bis 3 Monaten, in denen sich der Status entweder durch die Chemotherapie zur Überbrückung (Brückenchemotherapie) bis zur Gabe von Tisagenlecleucel verbessert oder aber verschlechtert haben könnte. Diese mögliche Veränderung kann durch die geplanten Erhebungszeitpunkte in keiner der beiden Studien erfasst werden, was die Validität des Endpunkts einschränkt.</p> <p>Die Erhebungen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel fanden in der primären Nachbeobachtungsphase monatlich statt und umfassten jene Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Patientinnen und Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten, wurden als Nicht-Ansprecher gewertet. Die Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Die Beurteilung der extramedullären Erkrankung enthält teils subjektive Komponenten. Es ist unklar, wer die körperlichen Untersuchungen zur Einschätzung der extramedullären Erkrankung vornahm. Die Messung der zur Beurteilung benötigten Laborparameter kann ebenfalls nicht abschließend beurteilt werden, da keine Informationen zum Labor (Zentrallabor, Labor des Studienzentrums) vorlagen.</p> <p>Die Validität des Endpunkts Ansprechen wird aufgrund der fehlenden Erhebung vor der unmittelbaren Therapie mit Tisagenlecleucel und der unklaren Operationalisierung als limitiert bewertet.</p>
<p>Bewertung [7]</p> <p>MT103-205 Stackelberg et al. [33]</p>	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist teilweise nachvollziehbar.</p> <p>Aus den Unterlagen geht nicht hervor, ob die Untersuchungen/Messungen des Bluts und des Knochenmarks in einem Zentrallabor und/oder an den jeweiligen Studienzentren stattfanden. Es sind lediglich Spezifikationen über die Einschätzung (lokal vs. zentral) der Laborparameter, jedoch nicht zu standardisierten Untersuchungen/Messungen im Zentrallabor in den Studienunterlagen zu finden. Darüber hinaus war zwar ersichtlich, dass die zentralen und nicht die lokalen Bewertungen zum Knochenmarkstatus für die Beurteilung des Erreichens einer Komplettremission maßgeblich waren, jedoch wurde nicht deutlich, ob dies auch für die Beurteilung des peripheren Blutbildes galt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Ebenso ist unklar, wann und anhand welcher Kriterien die Erhebung des Auftretens einer extramedullären Erkrankung erfolgte. Es ist fraglich, ob die Bewertung standardisiert anhand prä-definierter Kriterien über alle Studienzentren hinweg einheitlich durchgeführt wurde.</p> <p>Validität</p> <p>Die Erhebung der zur Beurteilung der Komplettremission benötigten Laborparameter erscheint valide. Es ist jedoch unklar, ob die für den Endpunkt maßgeblichen Messungen in einem Zentrallabor oder in den lokalen Laboren der Studienzentren erfolgten. Unterschiedliche Messlabore können die Reliabilität von Laborergebnissen mindern und die Vergleichbarkeit einschränken.</p> <p>Aus den Unterlagen geht nicht hervor, wer die Beurteilung der Laborergebnisse zum Erreichen einer Komplettremission vornahm und ob es sich jeweils um die gleiche(n) (geschulte(n)) Person(en) handelte. Ebenso ist nicht ersichtlich, wer die Beurteilung zum Vorliegen einer extramedullären Erkrankung vornahm und ob die Erhebung durch die Untersuchenden standardisiert erfolgte.</p>
Patientenrelevanz	<p>Patientenrelevanz</p> <p>Der Endpunkt Ansprechen basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Aus dem Erreichen einer Remission kann jedoch nicht auf Krankheitsfreiheit geschlossen werden. Das Risiko eines Rezidivs in dieser Population ist insbesondere in den ersten zwei Jahren nach Erreichen eines CR hoch. Das Ansprechen gemäß CR/CRi stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Weiterhin ist unklar, ob dem CRi bzw. CRh, welches eine unvollständige Erholung des Blutbildes darstellt, eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen des CR zukommt. Vor diesem Hintergrund wird das Ansprechen nicht als patientenrelevant eingestuft.</p> <p>Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant angesehen und deshalb als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Jedoch werden die Ergebnisse aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts Ansprechen ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	Rezidivfreies Überleben (RFS)
Operationalisierung	<p>Die Erhebung und Operationalisierung des Endpunkts erfolgte in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) gleich.</p> <p>Das rezidivfreie Überleben beschreibt die Zeit ab Erreichen einer/s Remission/Ansprechens, CR oder CRi, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache.</p> <p>Das Auftreten eines Rezidivs für Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen gemäß CR/CRi aufwiesen, wurde vom unabhängigen Reviewkomitee eingeschätzt und war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten von Blasten im Blut ($\geq 1\%$) oder • Wiederauftreten von Blasten im Knochenmark ($> 5\%$) oder • Wiederauftreten oder erstmaliges Auftreten jedweder extramedullären Erkrankung. <p>Es ist nicht ersichtlich, bis wann die für die Erhebung des Endpunkts herangezogenen Patientinnen und Patienten ein CR/CRi erreicht haben mussten.</p> <p>Lag zum Datenschnitt kein Ereignis vor, wurden Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Erhebung zensiert. Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts

Endpunktkategorie Morbidität	
	<ul style="list-style-type: none"> • Lost to Follow-up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • Zeitpunkt einer SZT <p>Erhebungszeitpunkte Die Erhebungszeitpunkte werden nicht explizit vom pU aufgeführt. Die Erhebungszeitpunkte zur Mortalität sind beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt. Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Endpunkt Ansprechen). Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population bzw. jener Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen definiert als CR/CRi zeigten.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Durchführung der Laboruntersuchungen und körperlichen Untersuchungen (siehe primärer Endpunkt „Ansprechen“). Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, bis zu welchem Zeitpunkt die für den Endpunkt herangezogenen Patientinnen und Patienten ein Ansprechen gemäß CR/CRi aufweisen mussten.</p> <p>Validität Die Einschätzung zum Ansprechen, die Grundvoraussetzung zur Erhebung des vorliegenden Endpunkts, erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Das gleiche Reviewkomitee bewertete das Auftreten eines Rezidivs. Teil dieser Bewertungen ist die Beurteilung der extramedullären Erkrankung, welche teils subjektive Komponenten enthält. Es ist unklar, wer die körperlichen Untersuchungen zur Einschätzung der extramedullären Erkrankung vornahm. Die Messung der zur Beurteilung benötigten Laborparameter kann ebenfalls nicht abschließend beurteilt werden, da keine Informationen zum Labor (Zentrallabor, Labor des Studienzentrums) vorlag. Die Teilkomponente Mortalität wurde valide erhoben.</p> <p>Patientenrelevanz Die Einschätzung des Ansprechens und Auftretens eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten oder die Patientin spürbaren Krankheitssymptomen. Das Erreichen einer Remission, gemäß CR/CRi, wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet (siehe oben). Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten möglich ist. Die Patientenrelevanz eines Rezidivs nach Ansprechen (CR/CRi) wird daher als unklar bewertet. Tod jedweder Ursache wird als patientenrelevant erachtet und ist im Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	In der Gesamtschau wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt rezidivfreies Überleben hinsichtlich seiner Patientenrelevanz als unklar eingeschätzt. Aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts und aufgrund der unklaren Patientenrelevanz werden die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.
Endpunkt	Minimale Resterkrankung (MRD-Negativität)
Operationalisierung	<p>Die minimale Resterkrankung wird als MRD-Status operationalisiert. Negativer MRD-Status ist definiert als weniger als 1×10^{-4} (< 0,01 %) mononukleare Zellen im Knochenmark (bone marrow mononuclear cells (MNCs)).</p> <p>Der MRD-Status wurde bei jenen Patientinnen und Patienten bestimmt, die ein Ansprechen (CR/CRi) nach Infusion mit Tisagenlecleucel zeigten. Die Messung erfolgte vor dem Amendment 3 des Studienprotokolls der Studie ELIANA (B2202) mittels PCR und danach mittels Durchflusszytometrie. In der Studie ENSIGN (B2205J) wurde der MRD-Status in einem Zentrallabor mittels Durchflusszytometrie bestimmt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Bestand ein Ansprechen (CR/CRi) zu Studientag 28 nach Infusion mit Tisagenlecleucel, erfolgte die Messung des MRD-Status zu Tag 28.</p> <p>Lag zu Tag 28 kein CR/CRi vor, so wurde der MRD-Status zum Zeitpunkt des Ansprechens (CR/CRi), empfohlen zu Studienmonat 3 oder 6 bestimmt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population bzw. jener Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen definiert als CR/CRi zeigten.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, in welchem Labor die Messung des MRD-Status in der Studie ELIANA (B2202) durchgeführt wurde. Außerdem war das Ansprechen gemäß CR/CRi eine Voraussetzung zur Bestimmung des MRD-Status. Die Operationalisierung des Ansprechens, insbesondere die Durchführung der Laboruntersuchungen und körperlichen Untersuchungen, ist nicht eindeutig nachvollziehbar beschrieben (siehe Endpunkt „Ansprechen“).</p> <p>Validität</p> <p>Der MRD-Status wurde zu Beginn der Studie ELIANA (B2202) mittels PCR und nach Amendment 3 des Studienprotokolls mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Es ist unklar, wie sich die Ergebnisse beider Messmethoden gegeneinander vergleichen. Der pU schildert, dass aufgrund „suboptimaler“ Sensitivität der PCR-Messmethode auf die Messung mittels Durchflusszytometrie umgestellt wurde. Es ist unklar, bei wie vielen Patientinnen und Patienten in der Studie ELIANA (B2202) der MRD-Status mittels PCR bzw. Durchflusszytometrie bestimmt wurde.</p> <p>In der Studie ENSIGN (B2205J) erfolgte die Messung in einem Zentrallabor mittels Durchflusszytometrie. Dieses Vorgehen und die Messmethode werden als valide erachtet.</p> <p>Die MRD-Negativität wurde anhand von Patientinnen und Patienten untersucht, die ein CR/CRi erreicht hatten. Für Patientinnen und Patienten, für die eine Auswertung bezüglich CR/CRi nicht vorgenommen wurde, wurde folglich ebenso keine Untersuchung der MRD-Negativität vorgenommen.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Patientenrelevanz</p> <p>Der MRD-Status beschreibt die Anzahl der verbliebenen malignen Zellen im Knochenmark. Ein negativer MRD-Status wird als bedeutender Prognosefaktor in der Therapie der ALL beschrieben [9].</p> <p>Die Einschätzung des MRD-Status erfolgt mittels Laboruntersuchungen des Knochenmarks ohne zeitgleiche Erfassung von (für die Betroffenen spürbare) Krankheitssymptomen. Der pU legt keine Untersuchungen vor, die einen negativen MRD-Status als valides Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population nahelegen. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt minimale Resterkrankung, definiert als negativer MRD-Status, in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant erachtet, jedoch aufgrund der klinischen Bedeutung in der ALL-Therapie ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	EQ-5D VAS
Operationalisierung	<p>Die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) wurde in der Studie ELIANA (B2202) zur Bestimmung der Symptomatik bei Patientinnen und Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren, herangezogen. Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala (Spanne: 0 bis 100), auf der die Patientinnen und Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der Bezugszeitraum der Gesundheitseinschätzung ist der Tag der Befragung.</p> <p>Der pU zieht als Schwelle für eine klinisch relevante Veränderung (MID) 7 und 10 mm [27] heran.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte bzw. ist geplant zu: Screening (Prä-Infusion) und zu Studienmonat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60.</p> <p>Die Auswertung erfolgte zu Baseline auf Basis der ITT-Population bei Patientinnen und Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren. Die Auswertung zur Veränderung der VAS des EQ-5D beschränkte sich auf die FAS-Population bei Patientinnen und Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.</p> <p>Validität</p> <p>Die VAS des EQ-5D wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen.</p> <p>Mittels verteilungs- und ankerbasierten Methoden wurde in einer Querschnittsstudie von Pickard et al. [27] unter Berücksichtigung von 534 Krebspatienten und -patientinnen die MID des EQ-5D untersucht. Für die EQ-5D VAS wurden je nach gewähltem Anker Spannen von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten als MID identifiziert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels dieser Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten der MID herangezogen, da die in der Studie von Pickard et al. verwendeten Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurden und die abgeleiteten Werte der MID der EQ-5D VAS konsistent sind. Es gilt zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann.</p> <p>Die Auswertung zur Veränderung der VAS des EQ-5D wird auf die Population, die mit Tisagenlecleucel behandelt wird (FAS), beschränkt. Lediglich zu</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Baseline/Screening liegen Informationen für alle Patientinnen und Patienten vor, die in die Studie aufgenommen wurden und mind. 8 Jahre alt waren.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasst; SZT: Stammzelltherapie; CR: Komplette Remission; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; VAS: visuelle Analogskala; MRD: minimale Resterkrankung; MID: minimal important difference (klinische Relevanzschwelle); EQ-5D: EuroQoL-5-Dimensions

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Endpunkt	PedsQL
Operationalisierung	<p>Das Instrument PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern. Der Fragebogen wurde in der Studie ELIANA (B2202) zur Erfassung der Lebensqualität bei Patientinnen und Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren, eingesetzt. Folgende Versionen wurden in der Studie eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PedsQL™ 4.0 (Erwachsene) für Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren bei Studienbeginn • PedsQL™ 4.0 (Jugendliche) für Patientinnen und Patienten im Alter von 13–17 Jahren bei Studienbeginn • PedsQL™ 4.0 (Kinder) für Patientinnen und Patienten im Alter von 8–12 Jahren bei Studienbeginn <p>Die Fragebögen PedsQL™ 4.0 für Jugendliche (13–17 Jahre) und Kinder (8–12 Jahre) werden von den Patientinnen und Patienten selbstständig ausgefüllt. Falls diese nicht dazu in der Lage sind, wird der Fragebogen den Kindern und Jugendlichen vorgelesen. Hat ein Kind Schwierigkeiten, den altersspezifischen Fragebogen zu verstehen, so kann eine vorherige PedsQL-Version verwendet werden. Da der PedsQL-Kleinkind-Fragebogen (für die Altersgruppe 5–7 Jahre) in dieser Studie nicht verwendet wird, füllen Patientinnen und Patienten in der Altersgruppe 8–12 Jahre, die Schwierigkeiten beim Verstehen aufweisen, keinen PedsQL-Fragebogen aus.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore; Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Als klinische Relevanzschwelle (MID) wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben [29].</p> <p>Fehlten ≤ 50 % der Items einer Subskala, so wird der Mittelwert der Items, zu denen Angaben vorliegen, als Imputationswert für die fehlenden Items herangezogen. Fehlen mehr als 50 % der Angaben einer Subskala, so wird die Subskala als „missing“ gewertet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte bzw. ist geplant zu: Screening (Prä-Infusion) und zu Studienmonat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60.</p>

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	Die Auswertung erfolgte zu Baseline auf Basis der ITT-Population bei Patientinnen und Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren. Die Auswertung zur Veränderung PedsQL beschränkte sich auf die FAS-Population bei Patientinnen und Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren.
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. In die Studie wurden Patientinnen und Patienten im Alter von 3 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) eingeschlossen. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte jedoch nur bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 8 Jahren. Mit Amendment 2 (22. Mai 2015, n = 3 eingeschlossene Patientinnen und Patienten) wurde die Erfassung mittels PedQL-Kleinkind-Version für Kinder von 5 bis 7 Jahre gestrichen. Eine Begründung seitens des pU ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Das Instrument kam daher nur bei Patientinnen und Patienten ab einem Alter von 8 Jahren zum Einsatz.</p> <p>Validität</p> <p>Der PedsQL™ ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt. Seither wurden zahlreiche erkrankungsspezifische Module entwickelt. Für die B-Zell-ALL liegt kein spezifisches Modul vor.</p> <p>Der PedsQL™ ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen [31]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Es bietet die Möglichkeit des Elternreports für 2- bis 18-Jährige und die des Selbstreports für Kinder und Jugendliche von 5 bis 18 Jahren.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.</p> <p>Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder. Zur Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit orthopädischen Leiden [30], rheumatischen Erkrankungen [32] sowie neurologischen Leiden (chronischem Kopfschmerz) [4] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Patientinnen und Patienten mit interventioneller Therapie konsistent statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Scores. In zwei Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63 bis 0,71 [4] bzw. 0,72 bis 1,00 [32] als moderat bis hoch zu bewerten ist. Untersuchungen bei Patientinnen und Patienten mit onkologischen Erkrankungen liegen nicht vor.</p> <p>Die Schwelle einer klinisch relevanten Veränderung wurde anhand eines Surveys mit mehr als 9.000 US-amerikanischen Kindern untersucht [29]. Die Population bestand zu einem überwiegenden Teil (> 80 %) aus gesunden Kindern und einem geringen Anteil von Kindern mit chronischen Erkrankungen. Kinder mit onkologischen Erkrankungen wurden nicht explizit erwähnt. Die MID wurde für alle verfügbaren Versionen des PedsQL gemeinsam für Selbstangaben durch Kinder und Jugendliche</p>

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<p>verteilungsbasiert als SEM (Standardfehler) abgeleitet. Dabei betrug die MID 4,4 Punkte für den Gesamtscore, 6,7 Punkte für den Score physische Gesundheit und 5,3 Punkte für den Score psychische Gesundheit. Untersuchungen der MID mittels ankerbasierter Verfahren konnten nicht identifiziert werden.</p> <p>Die Ermittlung der MID basiert auf Querschnittsdaten, was grundsätzlich als nicht ausreichend zur Ableitung klinischer Relevanzschwellen für Veränderungen bei Patientinnen und Patienten angesehen wird. Vor diesem Hintergrund wird die vorgeschlagene MID als nicht ausreichend validiert bewertet, da Untersuchungen mittels ankerbasierter Verfahren fehlen und weil nicht per se von einer Übertragbarkeit der vorgeschlagenen MID auf pädiatrische Populationen mit onkologischen Erkrankungen ausgegangen werden kann.</p> <p>Die Auswertung zur Veränderung des PedsQL wird auf die Population, die mit Tisagenlecleucel behandelt wird (FAS), beschränkt. Lediglich zu Baseline/Screening liegen Informationen für alle Patientinnen und Patienten vor, die in die Studie aufgenommen wurden und mind. 8 Jahre alt waren.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL 4.0 wird als patientenrelevant bewertet.</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>Die Ergebnisse zum Endpunkt PedsQL werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel eingeschlossen.</p>

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umfasst; MID: minimal important difference (klinische Relevanzschwelle)

Tabelle 14: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<p>Operationalisierung</p> <p>ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) sind in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) wie folgt definiert: Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden, einer Therapie bedürfen oder Veränderungen in der Studienmedikation nach sich ziehen.</p> <p>UE werden im entsprechenden Fallberichtsbogen (CRF) festgehalten.</p> <p>Eine Ausnahme stellen UE dar, die während der Leukapherese auftreten. Diese UE werden, sofern die Leukapherese während und nicht vor der Einwilligung in die Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) stattfindet, gemäß Studienprotokoll CTL019B2206 berichtet. Das Studienprotokoll CTL019B2206 liegt nicht vor.</p> <p>UE werden gemäß MedDRA kodiert und eine Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE-Version (Version 4.03) vorgenommen. Falls für das gewünschte UE keine Schweregradeinteilung gemäß CTCAE existiert, wird das UE als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich eingestuft. Grad 5 (Tod) der CTCAE-Klassifizierung</p>

Endpunktkategorie Sicherheit

wird nicht vorgenommen, sondern diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst.

Die Angabe des Schweregrads des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgt nicht nach CTCAE. In der Studie ELIANA basiert die Schweregradeinteilung des CRS auf der modifizierten CTCAE-Einteilung.

- Grad 1: Nicht lebensgefährliche Symptomatik, die eine symptomatische Behandlung erfordert; Fieber, Übelkeit, Fatigue, Kopfschmerz, Myalgie, Unwohlsein
- Grad 2: Symptome erfordern und sprechen auf moderate Interventionen an: Sauerstoffbedarf < 40 % oder Hypotonus, der auf Flüssigkeitsgabe oder niedrig dosierten Vasopressor anspricht, oder Grad 2 Organtoxizität
- Grad 3: Symptome erfordern und sprechen auf intensive Interventionen an: Sauerstoffbedarf ≥ 40 % oder Hypotonus, der auf hoch dosierten Vasopressor oder mehrere Vasopressoren anspricht, oder Grad 3 Organtoxizität oder Grad 4 Transaminaseanstieg
- Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine Beatmung erfordern oder Grad 4 Organtoxizität (außer Transaminaseanstieg)
- Grad 5: Tod

In der Studie ENSIGN erfolgte die Schweregradeinteilung auf Basis des PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom):

- Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert. Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika.
- 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
- Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen erfordern
- Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert

Die Erfassung von UE erfolgt durch offene Befragung der Patientinnen und Patienten zu den jeweiligen Studienvisiten sowie während der körperlichen Untersuchungen und anderer Untersuchungen. Die Erhebung von UE während eines Krankenhausaufenthalts erfolgt mittels eines speziell dafür konzipierten CRF, welcher die Tisagenlecleucel-bedingte Toxizität, Schwere, Intervention und das Ansprechen auf diese Intervention erfasste.

Schwerwiegende UE (SUE)

SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:

- Fatal oder lebensbedrohlich
- Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung
- Führen zu einer/m Anomalie/Geburtsdefekt
- Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten oder die Patientin gefährdendes Ereignis oder Ereignis, was einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zur Verhinderung der oben aufgelisteten Folgen bedarf
- Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen.

Endpunktkategorie Sicherheit

Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet:

- wenn Routineuntersuchungen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung, jedoch keine Verschlechterung der Erkrankung vorliegt
- wenn es sich um freiwillige und geplante Hospitalisierungen handelt,
- bei sozialen Aspekten, die eine Kurzzeitpflege umfassen, ohne dass eine Verschlimmerung der Grunderkrankung vorliegt.

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse für Tisagenlecleucel werden im Studienprogramm periodisch überprüft. Die jeweils jüngste Version zur Definition von UE von besonderem Interesse wird für die Ergebnisdarstellung verwendet. Laut Modul 4 dient hierfür der EU-Risk-Management-Plan [24] als Grundlage. Im Studienprotokoll der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) waren folgende UE von besonderem Interesse spezifiziert:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS): umfasst PT: CRS, Zytokinsturm, Schock, Makrophagenaktivierung, Histiozytose
- Tumor-Lyse-Syndrom: SMQ: Tumor-Lyse-Syndrom
- Febrile Neutropenie: umfasst PT Febrile Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis
- Infektion: SOC: Infektion und Infestation
- Transiente neuropsychiatrische Ereignisse: SMQ: nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium
- Hämatopoetische Zytopenien, die nicht an Tag 28 abgeklungen sind: SMQ: hämatopoetische Zytopenien, Laborparameter: Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind

Im RMP [24] wurden folgende UE als wichtige identifizierte Risiken spezifiziert:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)
- Infektionen
- Schwerwiegende neurologische Ereignisse
- Tumor-Lyse-Syndrom
- Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie
- Hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd)

Folgende UE wurden im RMP als wichtige potentielle Risiken aufgeführt:

- Zerebrale Ödeme
- Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren
- sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo/Monoklonalität)
- Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen
- hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)
- Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion
- Übertragung von Infektionserregern
- Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes

Ergebnisse für von der EMA als potentielle Risiken definierte UE wurden nicht vorgelegt.

Besonderheiten der Erfassung von UE in den jeweiligen Studienphasen

Zeit ab Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion):

Endpunktkategorie Sicherheit

Folgende UE wurden erfasst:

- Infektionen
- Klinische UE Grad ≥ 3
- Abweichungen von Laborparametern, die als klinisch relevant durch den Untersucher eingeschätzt wurden
- UE, die im Zusammenhang mit der Studie standen
- UE, die zum Abbruch der Studie führten
- SUE (nur in Studie ELIANA B2202)
 - UE, die zum Tod führten
 - Pulmonale und kardiale Abnormalitäten
 - Infektionen
 - UE, die mit der Studie(nmedikation) assoziiert sind
 - Jedwede Veränderung des Allgemeinzustandes des Patienten oder der Patientin, die eine Therapie mit der Studienmedikation nicht ermöglicht
 - Jedwede Veränderung des klinischen Zustandes des Patienten oder der Patientin, die einen wesentlichen Einfluss auf die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion haben könnte

Therapiebeginn (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) bis Studienmonat 12:
 Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) UE inkl. Abweichungen von Laborparametern, die als relevant erachtet wurden

Primäre Nachbeobachtungsphase: Studienmonat 12 bis 60 (Studienende):

Folgende UE und SUE wurden erfasst:

- UE, die zum Tod führten
- UE, die mit der Studie(nmedikation) assoziiert sind
- Infektionen
- Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen
- Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten hämatologischer Erkrankungen
- Jegliches schwere Ereignis ($> \text{Grad } 3$), was nach Beurteilung des Untersuchers im Zusammenhang mit der Therapie von Tisagenlecleucel steht
- Positives (Replication competent lentivirus) RCL-Testergebnis
- Mono- oder oligoklonales Muster der Vektorinsertion oder Nähe des Vektors zu einem Onkogen
- Neuauftreten einer anderen malignen Erkrankung (mit Ausnahme der Primärerkrankung)
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- Reaktivierung Hepatitis-B-Erkrankung

Sekundäre Nachbeobachtungsphase:

Folgende UE und SUE wurden erfasst:

- Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen
- Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten hämatologischer Erkrankungen
- Jegliches schwere Ereignis, was nach Beurteilung des Untersuchers im Zusammenhang mit der Therapie von Tisagenlecleucel steht

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • Jegliches schwere Ereignis, welches unerwartet auftritt oder nach Ermessen des Untersuchers eine mögliche Assoziation zur Studienmedikation aufweist • Positives (Replication competent lentivirus) RCL-Testergebnis • Mono- oder oligoklonales Muster der Vektorinsertion oder Nähe des Vektors zu einem Onkogen • Neuauftreten einer anderen malignen Erkrankung (mit Ausnahme der Primärerkrankung) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) • Reaktivierung Hepatitis-B-Erkrankung <p>Erhebungszeitpunkte Zu den jeweiligen Studienvisiten, während der körperlichen Untersuchungen und anderer (Labor)Untersuchungen. Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten für UE, die zwischen Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie erhoben wurden, bzw. auf Basis der Sicherheitspopulation für alle weiteren Studienphasen.</p>
<p>Operationalisierung [7]</p> <p>MT103-205 Stackelberg et al. [7,33]</p>	<p>Als <u>unerwünschtes Ereignis (UE)</u> wird jedweder unerwünschte medizinische Vorfall („untoward medical occurrence“) an einem Patienten / einer Patientin, dem/der ein Arzneimittel verabreicht wurde, definiert. Ein kausaler Zusammenhang zur Behandlung ist nicht zwingend erforderlich. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte) oder Symptom oder jede Erkrankung, die unabhängig von der Kausalität temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung steht, kann ein UE darstellen.</p> <p>Abweichungen von Laborparametern sollen nur als UE berichtet werden, wenn diese als klinisch relevant erachtet werden. Eine klinische Relevanz ist dann gegeben, wenn damit eine medizinische Intervention und ein Abbruch der Studienmedikation verbunden ist, eine Dosisreduktion oder signifikante zusätzliche Begleittherapien/-medikationen erforderlich sind. Klinisch relevante Abweichungen von Laborparametern sollten dann unter dem jeweiligen klinischen Bild codiert werden, z. B. verringerter Hämoglobinspiegel als Anämie.</p> <p>Folgende Ereignisse oder Diagnosen, die während oder nach der Gabe der Studienmedikation auftreten, werden als UE gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verschlimmerung einer bestehenden oder chronischen Erkrankung • Erhöhung der Frequenz oder Intensität einer bestehenden Erkrankung • Ereignisse, die aus im Studienprotokoll vorgeschriebenen Prozeduren resultieren <p>Folgende Ereignisse oder Diagnosen, die während oder nach der Gabe der Studienmedikation auftreten, werden <u>nicht</u> als UE gewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medizinische oder chirurgische Interventionen, die bereits vor Studienteilnahme geplant waren (z. B. Operation, Zahnextraktion, Transfusion) • Bestehende Erkrankungen oder Zustände, die sich während oder nach der Gabe der Studienmedikation nicht verschlechtern • Hospitalisierungen aus sozialen Gründen • Maligne Grunderkrankung, die mit der Studienmedikation therapiert wird sowie Anzeichen, Symptome, Progression oder Rezidiv dieser Erkrankung • Abweichungen von Laborparametern, die durch einen anderen gleichzeitig bestehenden Zustand („medical condition“) bedingt sind • Alle UE, die durch andere anti-leukämische Behandlungen oder allogene SZT verursacht wurden, die nach Beendigung von Blinatumomab begonnen wurden.

Endpunktkategorie Sicherheit

UE wurden nach Systemorganklasse und Preferred Terms gemäß MedDRA (Version 4.0 oder höher) klassifiziert.

Ein UE wurde als schwerwiegendes UE (SUE) gewertet, wenn es nach Ermessen des pU oder des ärztlichen Prüfpersonals eines der folgenden Kriterien erfüllt:

- Führt zum Tod
- Lebensbedrohlicher Zustand (UE birgt die Gefahr, dass unmittelbar der Tod folgen könnte)
- Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung (Hospitalisierung bedeutet, dass der Patient oder die Patientin mindestens eine Nacht im Krankenhaus verbrachte; freiwillige Hospitalisierungen von bereits bestehenden medizinischen Zuständen, die sich nicht verschlechtert haben, sind davon nicht umfasst)
- Andauernde oder erhebliche Invalidität (UE, das zu einer substantiellen Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt)
- Kongenitale Anomalie oder Fehlbildung
- Wichtige medizinische Ereignisse (ein medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder zum Tod oder einer Hospitalisierung führt, welches aber nach ärztlicher Beurteilung den Patienten / die Patientin gefährden kann und eine medizinische oder chirurgische Intervention erfordert, um eines der bereits genannten SUE zu verhindern; Beispiele solcher Ereignisse sind ein allergischer Bronchospasmus, der eine intensive Behandlung in der Notfallambulanz oder zu Hause erfordert, Blutdyskrasien oder Konvulsionen, die nicht zu einer Hospitalisierung des Patienten / der Patientin führen, sowie die Entwicklung einer Medikamentenabhängigkeit oder eines -abusus)

UE von besonderem Interesse

Im Studienprotokoll wurden keine UE von besonderem Interesse spezifiziert. Im Studienbericht präsentiert der pU eine Auswahl von Ereignissen von Interesse („events of interest“), jedoch bleibt unklar, wie die Auswahl dieser Ereignisse erfolgte.

Im Modul 4 führt der pU UE von besonderem Interesse auf, die anhand der Fachinformation von Blinatumomab [1] ausgewählt wurden.

Schweregrad

Der Schweregrad eines UE wurde gemäß der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), v4.03: June 14, 2010 bewertet. Falls ein UE nicht in der CTCAE-Klassifikation aufgeführt war, wurden folgende Schweregrade herangezogen:

- Grad 1: mild (UE ist asymptomatisch oder mit milden Symptomen verbunden; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtung, keine Intervention erforderlich)
- Grad 2: moderat (minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention nötig, UE unterbricht die gewöhnlichen Aktivitäten des täglichen Lebens des Patienten oder der Patientin)
- Grad 3: schwer (schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich, Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung notwendig, zur Behinderung/Invalidität führend, Einschränkung der Aktivitäten des täglichen Lebens und der Selbstversorgung)
- Grad 4: lebensbedrohlich (lebensbedrohliche Konsequenzen, dringende Intervention erforderlich)
- Grad 5: Tod (UE steht im Zusammenhang mit dem Tod des Patienten oder der Patientin)

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p><u>Erhebung und Dokumentation von UE</u></p> <p>Jegliches UE und alle Informationen zu SUE, ob durch Patientinnen und Patienten oder Studienpersonal berichtet, müssen im CRF (case reporting form) dokumentiert werden. SUE müssen innerhalb von 24 Stunden dem pU übermittelt werden. UE werden ab Beginn der Therapie mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Beendigung der Studienmedikation (Abschluss der Core-Study) oder bis zur allogenen SZT oder Gabe einer Chemotherapie erhoben. Während der Follow-up-Phase (nach Beendigung der Core-Study) werden lediglich jene UE und SUE erhoben, die im Zusammenhang mit der Therapie von Blinatumomab stehen. UE werden bis zur Rückbildung, Stabilisierung oder bis zum Ende der Core-Study nachbeobachtet. UE, die während der Follow-up-Phase auftreten, werden bis zur Rückbildung, Stabilisierung oder bis zum Studienende nachbeobachtet. UE, die während der Screening-Phase nach der Einwilligung zur Studienteilnahme, aber vor Gabe der Studienmedikation auftraten, werden im CRF festgehalten.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Jegliche UE wurden kontinuierlich während der Core-Study erhoben. In der Follow-up-Phase nach Beendigung der Core-Study wurden UE, die im Zusammenhang mit der Therapie mit Blinatumomab standen, alle 3 Monate bis Studienmonat 12 und alle 6 Monate bis Studienmonat 24 erhoben.</p> <p>Datenschnitt und Analysepopulation</p> <p>Es liegen Ergebnisse zum Datenschnitt 12. Januar 2015 (primäre Analyse am Ende der Core-Study) vor. Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen und mit 5–15 µg/m²/Tag Blinatumomab behandelten Patientinnen und Patienten (FAS-Population). Ergebnisse nach Abschluss der Studie waren im ergänzenden Studienbericht nicht zu finden.</p>
<p>Bewertung</p> <p>ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)</p>	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch kann die Erhebung und Erfassung der UE, die durch die Leukapherese auftraten, nicht abschließend beurteilt werden. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass UE, die während der Leukapherese auftreten, gemäß Protokoll CTL019B2206 erhoben und dokumentiert werden. Dieses Protokoll liegt nicht vor und kann nicht beurteilt werden.</p> <p>Validität</p> <p>UE werden in der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 vollständig und valide erhoben, sofern Patientinnen und Patienten sich weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden. In der Studienphase vor Beginn der Therapie bzw. 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 den vorliegenden Studien ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.</p>
<p>Bewertung [7]</p> <p>MT103-205 Stackelberg et al. [7,33]</p>	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ist unklar, welche UE als Anzeichen, Symptome oder Progression der Grunderkrankung gewertet wurden und wer diese Einschätzung vornahm. Eine a priori Festlegung, welche PT und SOC dies betrifft, sind den Unterlagen nicht zu entnehmen. Während der Follow-up-Phase</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>erfolgte ausschließlich die Erhebung von UE, die im Zusammenhang mit der Therapie mit Blinatumomab standen. Es ist nicht nachvollziehbar dargelegt, nach welchen Kriterien die Einschätzung des Zusammenhangs eines UE mit der Studienmedikation erfolgte und ob diese Erhebung standardisiert über alle Studienzentren geschah.</p> <p>Validität</p> <p>Die UE sind bis zum Ende der Core-Study valide erhoben. Eine Definition der UE, die als Anzeichen, Symptome oder Progression der Grunderkrankung in der Studie MT103-205 galten, liegt nicht vor. Somit ist unklar, welche UE nicht in der Analyse berücksichtigt wurden.</p> <p>Während der Follow-up-Phase wurden lediglich jene UE erfasst und dokumentiert, die mit der Gabe der Studienmedikation in Zusammenhang standen. Aufgrund dieser unterschiedlichen Erfassung ist das Auftreten von UE (Inzidenz) während der Core-Study und der Follow-up-Phase der Studie MT103-205 nicht miteinander vergleichbar. Die selektive Erfassung der UE in der Follow-up-Phase wird als nicht ausreichend valide erachtet, um ein umfassendes Bild zur Sicherheit ab 30 Tage nach Ende der Therapie aufzuzeigen. Die selektive Erfassung von UE, die im unmittelbaren Zusammenhang mit Blinatumomab stehen, lassen keine objektive Bewertung der Sicherheit während der Follow-up-Phase zu.</p> <p>UE von besonderem Interesse wurden nicht a priori vom pU festgelegt, sondern basierend auf der Fachinformation ausgewählt. Dieses Vorgehen wird als nicht valide zur Festlegung von UE von besonderem Interesse erachtet und eine ergebnisgesteuerte Auswahl von UE aus der Fachinformation kann nicht ausgeschlossen werden. Vor diesem Hintergrund werden UE von besonderem Interesse, wie sie im Herstellerdossier aufgeführt wurden, nicht in der Nutzenbewertung dargestellt.</p>
Patientenrelevanz	<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 <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel eingeschlossen. Die Darstellung der UE für Tisagenlecleucel wird jedoch auf die Studienphasen beschränkt, in der eine vollumfängliche und valide Erfassung erfolgte.</p>

Abkürzungen: CRF: Fallberichtsbogen; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom; RCL: Replication Competent Lentivirus

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

- Gesamtüberleben (OS)
- EQ-5D VAS,
- PedsQL
- Unerwünschte Ereignisse.

Die Endpunkte Ansprechen, rezidivfreies Überleben (RFS) und MRD werden in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

2.4 Statistische Methoden

ELIANA (B2202)

Der statistische Analyseplan (SAP) der Studie ELIANA (B2202) wurde am 29. Mai 2015 erstellt. Seitdem erfolgten 4 Amendments. Im Studienprotokoll vom 21.03.2019 sind weitere Änderungen des SAP angekündigt, die in Zusammenhang mit der Wiederaufnahme der Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in die Studie ELIANA (B2202) stehen. Diese avisierten Änderungen liegen noch nicht vor. Die Darstellung der statistischen Analysen bezieht sich deshalb auf das aktuellste Dokument des SAP, das Amendment 4 vom 27. Mai 2019.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf dem primären Endpunkt, dem Ansprechen gemäß CR/CRi innerhalb von 3 Monaten nach Gabe von Tisagenlecleucel. Bei Patientinnen und Patienten mit (r/r) B-Zell-ALL, die bereits zwei oder mehr Therapien erhielten, wurde nach Gabe von Clofarabin ein Ansprechen bei 20 % (95%-KI: 10 %; 34 %) der betreffenden Patientinnen und Patienten berichtet [13]. Der pU geht von einem Ansprechen von 45 %, von einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$ und einer Power von 95 % aus. Basierend auf diesen Annahmen ist ein Stichprobenumfang von 76 Patientinnen und Patienten erforderlich, die letztendlich mit Tisagenlecleucel behandelt werden müssten. Die Anzahl Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden, liegt jedoch aufgrund von Studienabbruchern vor Infusion höher. Der pU geht davon aus, dass 20–25 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten nicht mit Tisagenlecleucel behandelt werden, sodass ungefähr 95 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollen.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden vom pU definiert und sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant:

- Enrolled Set: umfasst alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt sein und das Leukaphereseprodukt des/der Betroffenen von der Herstellungsstätte für Tisagenlecleucel erhalten und akzeptiert sein (ITT-Population). Wurden Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen, ohne dass die o. g. Kriterien erfüllt waren, zählten diese Patientinnen und Patienten ebenfalls zum Enrolled Set.
- Full Analysis Set (FAS): umfasst alle Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: umfasst alle Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.

Statistische Modelle

Die Analysen wurden für alle Patientinnen und Patienten, unabhängig von der Herstellungsstätte des Zellprodukts Tisagenlecleucel, gemeinsam geplant. Für die statistischen Analysen wurden vom pU die ITT- und FAS-Populationen für die Endpunkte Gesamtüberleben, EFS und Ansprechen herangezogen. Für die Endpunkte RFS und MRD-Negativität wurde auf jene Patientinnen und

Patienten mit Ansprechen auf Tisagenlecleucel gemäß CR/CRi zurückgegriffen. Für Auswertungen der Lebensqualitätsendpunkte wurde die FAS- und für Sicherheitsendpunkte nach Infusion mit Tisagenlecleucel die Sicherheitspopulation verwendet.

Eine Interimsanalyse war vorgesehen, wenn die ersten 50 Patientinnen und Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten hatten, 3 Monate Nachbeobachtungszeit erreicht hatten bzw. aus der Studie ausgeschieden waren. Die finale Analyse des primären Endpunkts (Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion) war vorgesehen, wenn alle Patientinnen und Patienten des FAS 3 Monate Nachbeobachtungszeit aufweisen oder bereits aus der Studie ausgeschieden sind. Anschließend sind jährliche Aktualisierungen ausgewählter Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte geplant. Der finale Studienbericht wird erstellt, wenn alle Patientinnen und Patienten die Studie abgeschlossen haben oder aus der Studie ausgeschieden sind.

Der primäre Endpunkt, Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten nach Infusion von Tisagenlecleucel, wird als Anteil Patientinnen und Patienten dargestellt. Folgende Testhypothesen wurden formuliert:

- H_0 : Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten $\leq 0,2$
- H_1 : Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten $> 0,2$

Die Analyse folgt einem Gruppen-Sequentiellen-Design. Die zweiseitigen Konfidenzintervalle werden nach Clopper-Pearson berechnet, wobei das Signifikanzniveau nach dem O'Brien-Fleming-alpha-Spending-Ansatz nach Lan-DeMets [5] festgelegt wird. Die Studie wird nach Angaben des pU als erfolgreich bewertet, wenn die untere Grenze des zweiseitigen KI des primären Endpunkts $> 20\%$ ist.

Der Endpunkt negativer MRD-Status bei Patientinnen und Patienten, die ein Ansprechen gemäß CR/CRi zeigen, wird als Anteil Patientinnen und Patienten dargestellt. Folgende Testhypothesen wurden formuliert:

- H_0 : negativer MRD-Status $\leq 0,15$
- H_1 : negativer MRD-Status $> 0,15$

Die Analyse erfolgt, wenn sowohl der primäre und der sekundäre Endpunkt (Ansprechen innerhalb von 3 Monaten bei Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus einer US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden) in der Studie erreicht wurden. Die zweiseitigen Konfidenzintervalle werden nach Clopper-Pearson berechnet, wobei das Signifikanzniveau von $2,5\%$ nach dem O'Brien-Fleming-alpha-Spending-Ansatz nach Lan-DeMets [5] festgelegt wird. Die Studie wird nach Angaben des pU als erfolgreich bewertet, wenn die untere Grenze des zweiseitigen KI des Endpunkts $> 15\%$ ist.

Für alle anderen betrachteten Endpunkte der Studie wurden keine Testhypothesen aufgestellt.

Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden nach Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet. Die entsprechenden Zensierungsregeln wurden im SAP festgelegt. Alle weiteren in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

Fehlende Werte

Ersetzungsregeln für fehlende Werte wurden für die Endpunkte Ansprechen, das Instrument PedsQL und Datumsangaben für UE, OS und Rezidiv formuliert. Ansprechen wurde bei fehlenden Informationen als „unbekannt“ klassifiziert und die betreffenden Patientinnen und Patienten als

Nicht-Ansprecher codiert. Fehlten beim Instrument PedsQL ≤ 50 % der Items einer Subskala, so wurde der Mittelwert der Items, zu denen Angaben vorlagen, als Imputationswert für die fehlenden Items herangezogen. Fehlten mehr als 50 % der Angaben einer Subskala, so wurde die Subskala als fehlend gewertet. Bei fehlenden Datumsangaben bei Auftreten von UE, für OS oder Auftreten eines Rezidivs wurden Ersetzungen für fehlende Tages- und Monatsangaben mit entsprechendem zeitlichen Bezug zur Gabe von Tisagenlecleucel vorgenommen. Ersetzungen für Jahresangaben erfolgten nicht und das Datum wurde als „fehlend“ erachtet.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für a priori bestimmte Merkmale durchgeführt, sofern jede Subgruppe mindestens 5 Patientinnen und Patienten umfasst (siehe Tabelle 2).

ENSIGN (B2205J)

Der statistische Analyseplan (SAP) der Studie ENSIGN (B2205J) wurde am 12. Februar 2015 erstellt. Seitdem erfolgten drei Amendments. Das dritte Amendment, datiert 2. Juli 2019, wurde nach der letzten Visite des letzten Studienteilnehmers (24. Mai 2019) finalisiert. Die Darstellung der statistischen Analysen bezieht sich auf Amendment 3 des SAP.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf dem primären Endpunkt, dem Ansprechen gemäß CR/CRi innerhalb von 6 Monaten nach Gabe von Tisagenlecleucel. Bei Patientinnen und Patienten mit (r/r) B-Zell-ALL, die bereits zwei oder mehr Therapien erhielten, wurde nach Gabe von Clofarabin ein Ansprechen bei 20 % der betreffenden Patientinnen und Patienten berichtet [13]. Ausgehend von diesen Ergebnissen formuliert der pU die Annahme, dass ein Ansprechen von 45 % der betreffenden Population mit einem Konfidenzintervall, dessen untere Grenze größer als 20 % ist, auf einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$, einen bedeutsamen Effekt demonstrieren würde.

Basierend auf diesen Annahmen erläutert der pU, dass eine Fallzahl von 50 Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt würden, 95 % Power gewähren, um den o. g. Effekt zu zeigen. Gleichzeitig stellt der pU dar, dass die Zahl der Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden müsste, unklar sei, da keine Erfahrungen hinsichtlich Drop-out-Rate vor Infusion vorlägen. Der pU formuliert die Annahme, dass 20–25 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wegen verschiedenster Gründe, u. a. Herstellungsprobleme, Verschlechterung des Gesundheitsstatus, nicht mit Tisagenlecleucel behandelt werden können, sodass ca. 63 bis 67 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten.

Analysepopulationen

Folgende Analysepopulationen wurden vom pU definiert und sind für die vorliegende Nutzenbewertung relevant:

- Enrolled Set: umfasst alle Patientinnen und Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt sein und das Leukaphereseprodukt des/der Betroffenen von der Herstellungsstätte für Tisagenlecleucel erhalten und akzeptiert sein (ITT-Population). Wurden Patientinnen und Patienten in die Studie aufgenommen, ohne

dass die o. g. Kriterien erfüllt waren, zählten diese Patientinnen und Patienten ebenfalls zum Enrolled Set.

- Full Analysis Set (FAS): umfasst alle Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: umfasst alle Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.

Statistische Modelle

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurden die ITT- und FAS-Populationen für die statistische Analyse herangezogen. Für die Endpunkte RFS und MRD-Negativität wurde auf jene Patientinnen und Patienten mit Ansprechen auf Tisagenlecleucel gemäß CR/CRi zurückgegriffen. Analysen zu Sicherheitsendpunkten nach Infusion mit Tisagenlecleucel erfolgten in der Sicherheitspopulation.

Die finale Analyse des primären Endpunkts Ansprechen (CR/CRi) ist vorgesehen, wenn alle Patientinnen und Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten hatten, 6 Monate Nachbeobachtungszeit erreichten bzw. aus der Studie ausgeschieden waren. Anschließend sind jährliche Aktualisierungen ausgewählter Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte geplant. Der finale Studienbericht wird erstellt, wenn alle Patientinnen und Patienten die Studie abgeschlossen haben oder aus der Studie ausgeschieden sind.

Der primäre Endpunkt, Ansprechen innerhalb von 6 Monaten nach Infusion von Tisagenlecleucel, wird als Anteil Patientinnen und Patienten dargestellt. Folgende Testhypothesen wurden formuliert:

- H_0 : Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten $\leq 0,2$
- H_1 : Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten $> 0,2$

Der statistische Test erfolgte einseitig mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 2,5\%$. Das Konfidenzintervall wird nach Clopper-Pearson berechnet. Die Studie wird nach Angaben des pU als erfolgreich bewertet, wenn die untere Grenze des zweiseitigen KI des primären Endpunkts $> 20\%$ ist.

Für alle anderen betrachteten Endpunkte der Studie wurden keine Testhypothesen aufgestellt.

Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden nach Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet. Die entsprechenden Zensierungsregeln wurden im SAP festgelegt. Alle weiteren in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

Fehlende Werte

Ersetzungsregeln für fehlende Werte wurden für die Endpunkte Ansprechen und Datumsangaben für UE, OS und Rezidiv formuliert. Ansprechen wurde bei fehlenden Informationen als „unbekannt“ klassifiziert und die betreffenden Patientinnen und Patienten als Nicht-Ansprecher codiert. Bei fehlenden Datumsangaben bei Auftreten von UE, für OS oder Auftreten eines Rezidivs wurden Ersetzungen für fehlende Tages- und Monatsangaben mit entsprechendem zeitlichen Bezug zur Gabe von Tisagenlecleucel vorgenommen. Ersetzungen für Jahresangaben erfolgten nicht und das Datum wurde als „fehlend“ erachtet.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für a priori bestimmte Merkmale durchgeführt, sofern jede Subgruppe mindestens 5 Patientinnen und Patienten umfasst (siehe Tabelle 5).

Externe Kontrolle: Studie MT103-205

Fallzahlplanung

Für die Phase I der Studie MT103-205 wurde keine formale Fallzahlplanung vorgenommen. Der pU plante, in dieser Phase zwischen 20 und 48 Patientinnen und Patienten zu untersuchen.

Die Phase II folgte einem Zwei-Stufen-Design. In Anlehnung an die vorgeschlagene Fallzahlplanung nach Simon [28] sollten 21 Patientinnen und Patienten in Stufe 1 und 19 Patientinnen und Patienten in Stufe 2 rekrutiert werden. Die Studie wäre in Phase II, Stufe 1 beendet worden, wenn nicht mehr als 2 der 21 Patientinnen und Patienten ein Ansprechen auf Blinatumomab erreicht hätten. Für die Fallzahlplanung wurden folgende Annahmen zugrunde gelegt:

- Signifikanzniveau 5 % (zweiseitig)
- 80 % Power
- Mindestwirksamkeit in Stufe 1: 10 % der Patientinnen und Patienten zeigen Komplettremission
- H_0 : weniger als 9/40 Patientinnen und Patienten erreichen Komplettremission

Analysepopulation

Für die Nutzenbewertung ist das FAS die relevante Analysepopulation:

- Full Analysis Set (FAS): Das FAS umfasst alle Patientinnen und Patienten, die mit Blinatumomab behandelt wurden ($n = 70$).

Fehlende Werte

Es wurde für die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen kein Ersetzungsverfahren bei Vorliegen von fehlenden Werten angewendet.

Statistische Modelle des indirekten Vergleichs

Der pU legt zwei unterschiedliche Analysestrategien zum indirekten Vergleich vor. Zum einen führt der pU einen matched-adjusted indirect comparison (MAIC) mit den z. T. in der Publikation von Stackelberg et al. [33] und den in der Nutzenbewertung zu Blinatumomab [7] berichteten Ergebnissen durch. Zum anderen legt der pU Ergebnisse eines indirekten Vergleichs basierend auf individuellen Patientendaten der Studie MT103-205, die in der Publikation von Gore et al. [10] veröffentlicht wurden, vor. Beide Analysestrategien werden im Folgenden näher beschrieben.

Matched adjusted indirect comparison (MAIC)

Der pU legt nicht-adjustierte und adjustierte MAIC zwischen den ITT-Populationen der Studie MT103-205 und der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) für die patientenrelevanten bzw. in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellten Endpunkte Gesamtüberleben, Ansprechen und UE vor (siehe *Tabelle 10*).

Die Vorüberlegungen und Auswahl der Adjustierungsfaktoren des MAIC sind im Technical Report „Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic-Leukemia (r/r

pALL)“ dargelegt [17,18]. Unterschiede zwischen den Studienpopulationen therapiert mit Blinatumomab und Tisagenlecleucel bestehen laut Technical Report in folgenden Charakteristika: Alter, Geschlecht, geographische Region, Refraktärstatus bzw. Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie, Anzahl Rezidive, Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, Anteil Patientinnen und Patienten mit Blasten $\geq 50\%$, Anteil Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie sowie Patientinnen und Patienten mit extramedullärer Erkrankung. Die Wahl der Adjustierungsfaktoren für den MAIC orientierte sich zum einen an inhaltlichen Überlegungen, welche Adjustierungsfaktoren als prioritär anzusehen sind, und zum anderen an der praktischen Machbarkeit, da der Stichprobenumfang limitiert ist.

Für den adjustierten MAIC sind die Studienpopulationen ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) als Index-Population(en) hinsichtlich bestimmter Adjustierungsfaktoren (Matching) an die Population der Studie MT103-205 angepasst worden. Dabei wurden die Anzahl der vorangegangenen Rezidive und der Anteil der Patientinnen und Patienten mit vorheriger SZT als Adjustierungsfaktoren berücksichtigt. In einer Sensitivitätsanalyse erfolgten zudem Adjustierungen für den Anteil Patientinnen und Patienten mit Blastenzahl $> 50\%$ und die Zeit seit letztem Rezidiv. Die Aufnahme weiterer Adjustierungsfaktoren sei laut Technical Report aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs und des durch die Adjustierung sinkenden effektiven Stichprobenumfangs (Effective Sample Size) und Risikos der Überanpassung (Overfitting) nicht möglich.

Indirekter Vergleich mit individuellen Patientendaten

Der pU legt nicht-adjustierte und adjustierte indirekte Vergleiche basierend auf individuellen Patientendaten zwischen den ITT-Populationen der Studie MT103-205 und der Studien ELIANA und ENSIGN für den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben vor [23]. Grundlage für diesen Vergleich stellt die Publikation von Gore et al. 2018 [10] dar, in der Informationen zu Alter (Jahren), Erkrankungsstatus (vorangegangene SZT, Anzahl Rezidive, Refraktärität), Ansprechen, MRD-Negativität, Behandlungen nach Blinatumomab (SZT, CAR-T-Zellen), Vitalstatus (tot, lebend), Überlebenszeit (Monate) für alle 70 Patientinnen und Patienten der Studie MT103-205 individuell berichtet werden.

Der nicht-adjustierte Vergleich zwischen Blinatumomab und Tisagenlecleucel wurde mittels eines univariaten Cox-Modells analysiert. Dabei wurden Berechnungen für die ITT-Populationen zwischen MT103-205 und jeweils einzeln als auch gepoolt zu den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) vorgenommen. Die PH-Annahme wurde anhand der Graphiken der Schoenfeld-Residuen überprüft. Das Gesamtüberleben wurde graphisch anhand Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für den adjustierten Vergleich wurden darüber hinaus im Cox-Modell folgende Faktoren berücksichtigt: Alter in Jahren, vorangegangene SZT (ja/nein), Anzahl der Rezidive (0, 1, 2 und mehr) und Refraktärität gegenüber der letzten Therapie.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei den Studien B2202 (ELIANA) und B2205J (ENSIGN) um unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

Der pU legt vergleichende Analysen zur externen Kontrollpopulation der Studie MT103-205 vor. Anhand der Ausführungen im Technical Report des MAIC und des Reports zum Vergleichs individueller Patientendaten wird deutlich, dass keine adäquate Adjustierung für alle bekannten

Unterschiede zwischen den Studienpopulationen der Studie MT103-205 und der Studien zu Tisagenlecleucel (ELIANA und ENSIGN) vorgenommen werden kann. Eine Adjustierung ist lediglich für einen Teil der Confounder und prognostischen Faktoren möglich, jedoch nicht für alle. Die Strukturgleichheit zwischen den Studienpopulationen ist somit auch nicht über statistische Methoden erreichbar. Vor diesem Hintergrund werden die indirekten Vergleiche, auf Basis des MAIC und basierend auf individuellen Patientendaten, als nicht ausreichend valide erachtet, um Schlüsse für die Nutzenbewertung abzuleiten. Von der Darstellung der Ergebnisse der indirekten Vergleiche wird im Folgenden abgesehen (siehe Abschnitt 4).

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Der Verlauf der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) ist in Tabelle 15 und in den Flussdiagrammen Abbildung 3 und Abbildung 4 dargestellt.

In die Studie ELIANA (B2202) wurden 97 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und davon 79 Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Alle infundierten Patientinnen und Patienten sind in die primäre Nachbeobachtungsphase eingetreten. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der primären Nachbeobachtungsphase beträgt 9,5 Monate (Spanne: 0,4; 47,4). Die Nachbeobachtungszeit insgesamt über alle Studienphasen betrug im Median 28,3 Monate (Spanne: 0,4; 49). Angaben zur Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase oder zur Anzahl Patientinnen und Patienten unter Nachbeobachtung zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 1. Juli 2019 liegen nicht vor.

In die Studie ENSIGN (B2205J) wurden 75 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und davon 64 Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Alle infundierten Patientinnen und Patienten sind in die primäre Nachbeobachtungsphase eingetreten. Die mediane Nachbeobachtungszeit in der primären Nachbeobachtungsphase ist kürzer als in der Studie ELIANA (B2202) und beträgt 6,3 Monate (Spanne: 0,4; 48,1). Die Nachbeobachtungszeit insgesamt über alle Studienphasen betrug im Median 12,2 Monate (Spanne: 0,4; 49,3) und war ebenfalls kürzer als in der Studie ELIANA. Angaben zur Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase liegen nicht vor. Die Studie wurde am 24. Mai 2019 beendet.

Tabelle 15: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studien ELIANA (B2202) mit Datenschnitt 1. Juli 2019 und der Studie ENSIGN (B2205J) mit finalem Datenschnitt 24. Mai 2019

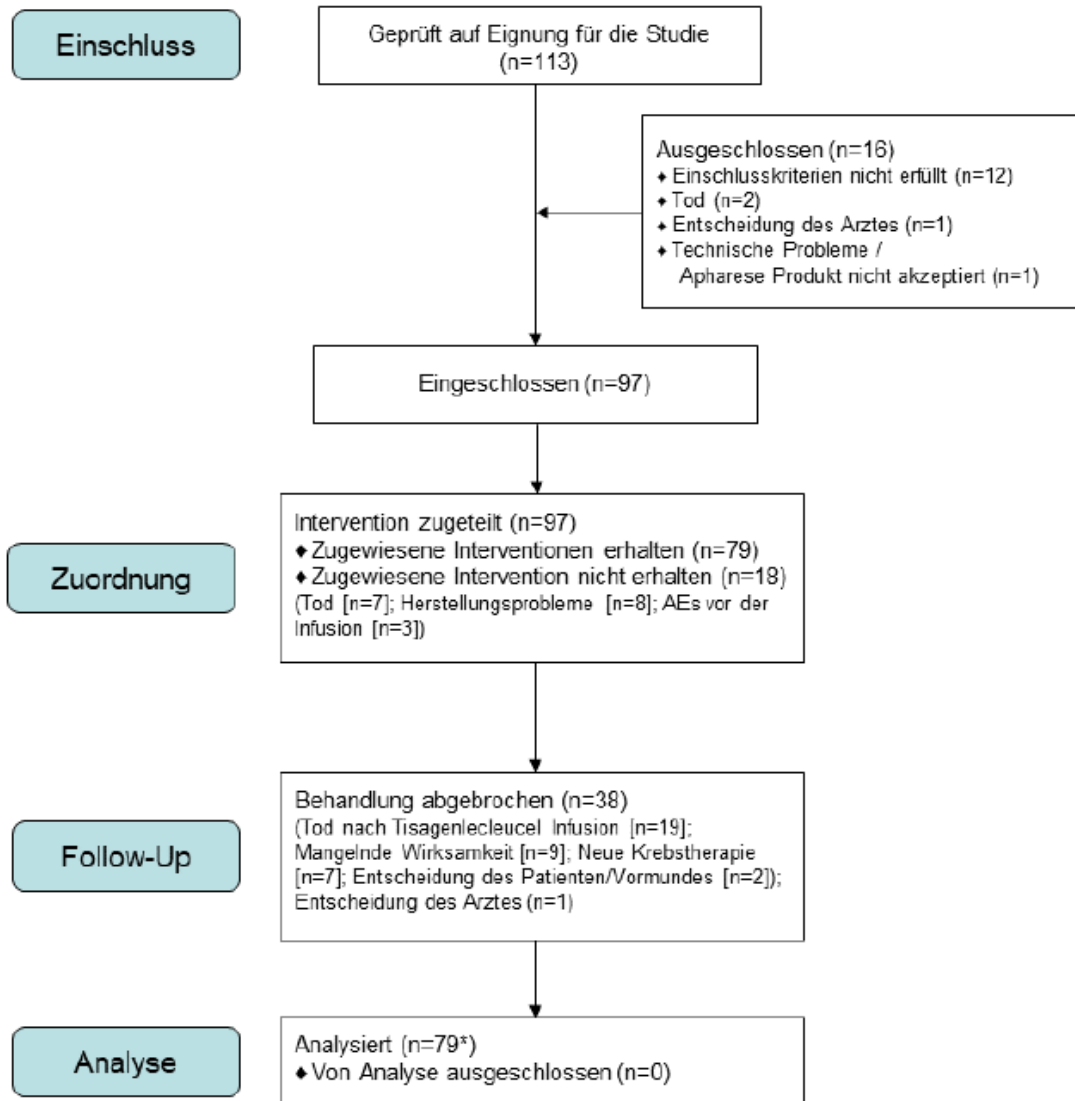
Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 75 (100 %)
Studienabbruch vor Infusion mit Tisagenlecleucel, n (%)	18 (18,6)	11 (14,7)
Gründe im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel	8 (8,2)	-
Tod	7 (7,2)	6 (8,0)
UE	3 (3,1)	-
Technische Probleme (keine Produktfreigabe)	0	5 (6,7)
Patientinnen und Patienten mit Infusion mit Tisagenlecleucel (FAS), n (%)	79 (81,4)	64 (85,3)
Vorherige Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	76 (78,4)	60 (80,0)
Eintritt in primäre Nachbeobachtung, n (%)	79 (81,4)	64 (85,3)
Primäre Nachbeobachtung abgeschlossen	0	4 (5,3)
Weiterhin in primärer Nachbeobachtung	24 (24,7)	0
Abbruch der primären Nachbeobachtung	55 (56,7)	60 (80,0)
Mangelnde Wirksamkeit	32 (33,0)	23 (30,7)
Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	15 (15,5)	11 (14,7)
Tod	5 (5,2)	5 (6,7)
Entscheidung des Patienten/Sorgeberechtigten	2 (2,1)	1 (1,3)
Entscheidung Studienärztin/Studienarzt	1 (1,0)	3 (4,0)
Studie durch pU beendet	-	17 (22,7)
Eintritt in sekundäre Nachbeobachtung, n (%)	34 (35,1)	17 (22,7)

Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 75 (100 %)
Sekundäre Nachbeobachtung abgeschlossen	1 (1,3)	0
Weiterhin in sekundärer Nachbeobachtung	16 (16,5)	0
Abbruch der sekundären Nachbeobachtung	17 (17,5)	17 (22,7)
Tod	14 (14,4)	7 (9,3)
Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	2 (2,1)	-
Entscheidung Studienärztin/Studienarzt	1 (1,0)	2 (2,7)
Entscheidung des Patienten/Sorgeberechtigten	-	1 (1,3)
Studie durch pU beendet	-	7 (9,3)
Eintritt in Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben, n (%)	14 (14,4)	20 (26,7)
Eintritt in Langzeitnachbeobachtung, n (%)	3 (3,1)	31 (41,3)
Zeit ab Einschluss in Studie bis zur Behandlung mit Tisagenlecleucel oder Studienabbruch für nicht-infundierte Patientinnen und Patienten, Median (Min; Max) in Tagen	46 (8; 119)	37 (12,0; 117,0)
Zeit ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, Median (Min; Max)	k. A.	k. A.
Dauer der primären Nachbeobachtung in Monaten, Median (Min; Max)	N = 79 9,5 (0,4; 47,4)	N = 64 6,3 (0,4; 48,1)
Dauer der sekundären Nachbeobachtung, Median (Min; Max)	k. A.	k. A.
Dauer der Nachbeobachtung, Median (Min; Max) in Monaten	28,3 (0,4; 49) ¹⁾	12,2 (0,4; 49,3) ²⁾

¹⁾ Dauer der Nachbeobachtung = Minimum ((Datum letzte Visite, Datum des Studienabschlusses oder Studienabbruchs der primären und sekundären Nachbeobachtungsphase) – (Datum des Studieneinschlusses + 1))/30,4375.

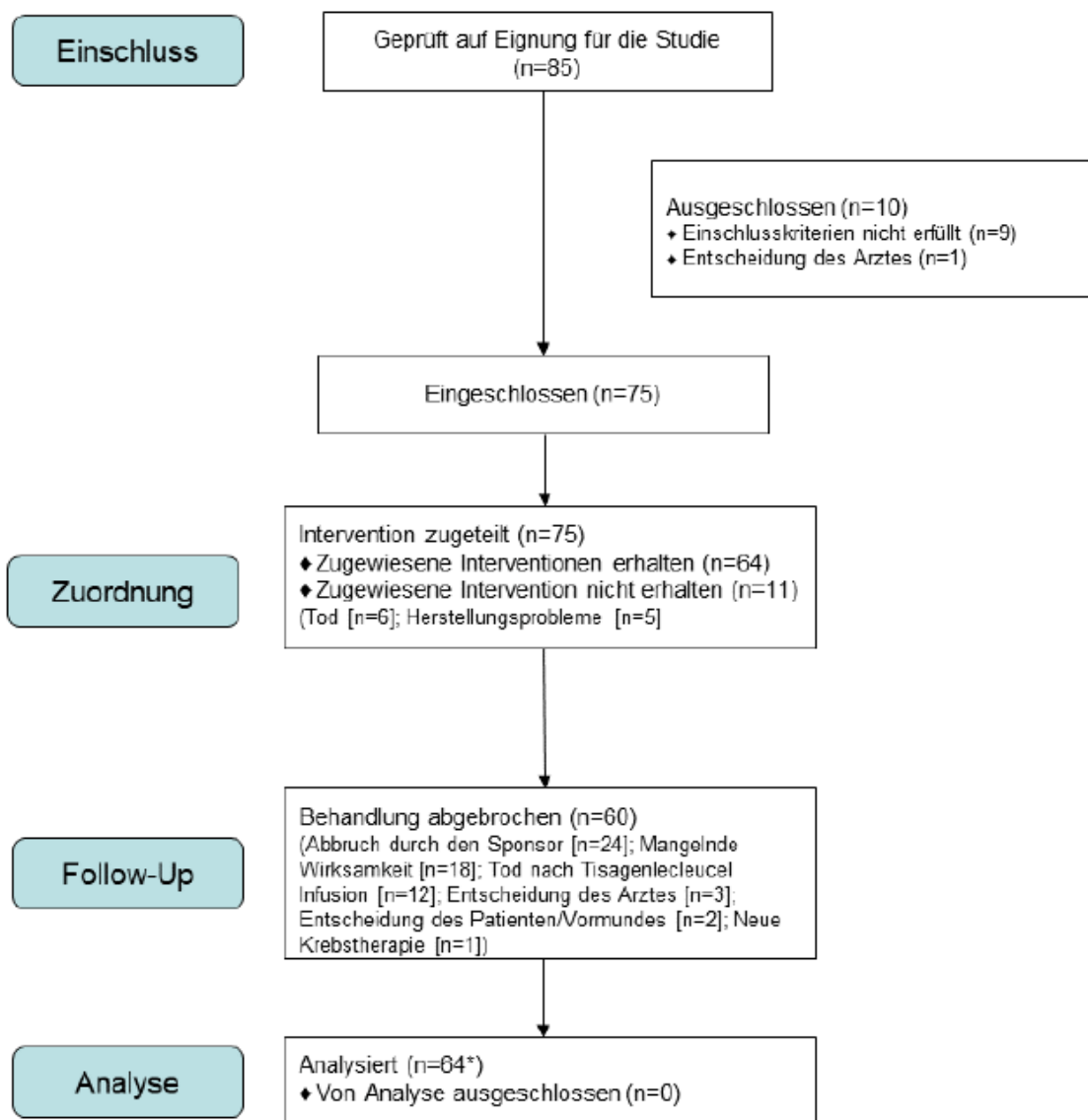
²⁾ Dauer der Nachbeobachtung = Minimum ((Datum des Datenschnitts, Datum des Studienabschlusses oder Studienabbruchs der primären und sekundären Nachbeobachtungsphase) – (1. Tag der Infusion mit Tisagenlecleucel + 1))/30,4375.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; FAS: Full Analysis Set; - nicht berichtet



*Alle Patienten, die eine Infusion Tisagenlecleucel erhalten haben, wurden in die Analyse mit einbezogen

Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 [25]



*Alle Patienten, die eine Infusion Tisagenlecleucel erhalten haben, wurden in die Analyse mit einbezogen

Abbildung 4: Flussdiagramm der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019 [25]

Die Charakteristika der Studienpopulationen der Studien ELIANA (B2002) und ENSIGN (B2205J) sind in der Tabelle 16 dargestellt. In der Studie ELIANA (B2202) erfüllt mindestens ein Patient oder eine Patientin die im Anwendungsgebiet spezifizierte Altersbeschränkung nicht. Zudem geht aus den Angaben zu Erkrankungsstatus und Anzahl der vorherigen Therapielinien nicht eindeutig hervor, ob alle Patientinnen und Patienten das Anwendungsgebiet hinsichtlich Erkrankungsstatus (refraktär oder rezidiert) bzw. Rezidivstatus (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) erfüllen.

Tabelle 16: Charakterisierung der Studienpopulationen bei Einschluss in die Studie ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)

Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 75 (100 %)
Alter (Jahre), Median (Min; Max)	11 (3; 27)	13,0 (3; 25)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	43 (44,3)	35 (46,7)
Männlich	54 (55,7)	40 (53,3)
Ethnie (genetisch), n (%)		
Weiß	69 (71,1)	60 (80,0)
Asiatisch	15 (15,5)	6 (8,0)
Andere	13 (13,4)	9 (12,0)
Gewicht, (kg)		
Mittelwert (SD)	N = 85 41,7 (23,4)	N = 70 47,3 (25,3)
Median (Min; Max)	35,1 (14,4; 137,0)	44,0 (16,2; 157,8)
Karnofsky/Lansky-Performance-Status, n (%)		
100	30 (30,9)	18 (24,0)
90	23 (23,7)	28 (37,3)
80	13 (13,4)	13 (17,3)
70	8 (8,2)	2 (2,7)
60	2 (2,1)	1 (1,3)
50	3 (3,1)	2 (2,7)
< 50	0	0
Fehlende Werte	18 (18,6)	11 (14,7)
MRD im Knochenmark (Durchflusszytometrie), (%)		
Mittelwert (SD)	N = 92 54,4 (31,5)	N = 60 45,4 (33,8)
Median (Min; Max)	63,0 (0,2; 97,4)	51,0 (0; 99,0)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark, (%) ¹⁾		
Mittelwert (SD)	65,3 (30,0)	N = 64 60,6 (30,1)
Median (Min; Max)	75,0 (5,0; 99,6)	68,5 (8,0; 98,0)
ZNS-Status, n (%) ²⁾		
ZNS-1	84 (86,6)	56 (74,7)
ZNS-2	10 (10,3)	7 (9,3)
ZNS-3	1 (1,0)	1 (1,3)
Unbekannt	2 (2,1)	11 (14,6)
Extramedulläre Erkrankung bei körperlicher Untersuchung, n (%)		
Ja	11 (11,3)	5 (6,7)
Nein	86 (88,7)	59 (78,7)
Unbekannt	0	11 (14,6)
Alter bei ALL-Diagnose (Jahre), Median (Min; Max)	6,0 (0,4; 21)	8,0 (1; 22)
Anzahl vorheriger SZT, n (%)		
0	39 (40,2)	43 (57,3)
1	50 (51,5)	30 (40,0)
2	8 (8,2)	2 (2,7)
Erkrankungsstatus, n (%)		
Primär refraktär	8 (8,2)	8 (10,7)
Rezidiv	89 (91,8)	67 (89,3)

Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 75 (100 %)
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien</i>		
Mittelwert (SD)	3,4 (1,7)	3,0 (1,5) ³⁾
Median (Min; Max)	3,0 (1; 8)	3,0 (1; 9) ³⁾
<i>Zeit zwischen ALL-Diagnose und 1. Rezidiv, (Monate)⁴⁾</i>	N = 89	N = 66 ³⁾
Mittelwert (SD)	31,8 (15,8)	33,1 (23,0) ³⁾
Median (Min; Max)	30,0 (1,0; 70,0)	29,7 (1,0; 108,0) ³⁾
<i>Zeit zwischen letztem Rezidiv und Infusion mit Tisagenlecleucel, (Monate)⁴⁾</i>	N = 73	N = 57
Mittelwert (SD)	4,2 (2,7)	3,1 (1,7)
Median (Min; Max)	3,5 (1,5; 13,8)	2,6 (1,3; 9,8)

¹⁾ Morphologische Blastenzahl im Knochenmark ist der Maximalwert der Blasten, wenn sowohl Ergebnisse aus einer Biopsie und Knochenmarkaspirat vorliegen.

²⁾ ZNS-Status bestimmt gemäß National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (siehe Tabelle 12, Endpunkt Ansprechen)

³⁾ Angaben aus Modul 4 des Herstellerdossiers

⁴⁾ Darstellung bezieht sich ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit Rezidiv.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; FAS: Full Analysis Set

Protokollverletzungen

Studie ELIANA (B2202)

Bei 25 der 97 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten traten Protokollverletzungen auf. Dabei handelte es sich bei einer Patientin bzw. einem Patienten um eine schwere Protokollverletzung, da Erkrankungscharakteristika unvollständig zu Baseline erfasst wurden. Die anderen Protokollverletzungen wurden laut pU als geringfügig eingeschätzt. Hierzu zählten beispielsweise: Einschlusskriterien zur kardialen Sicherheit bei Einschluss der Studie nicht erfüllt (n = 6), schriftliches Einverständnis nicht vor Screening eingeholt (n = 5), Herzuntersuchung vor Infusion mit Tisagenlecleucel nicht wiederholt (n = 5), Abweichungen von den Leitlinien der GCP (n = 4) oder unvollständige Erhebung des Krankheitsstatus nach Behandlung mit Tisagenlecleucel (n = 4).

Studie ENSIGN (B2205J)

Bei 13 der 75 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten traten Protokollverletzungen auf. Keine dieser Protokollverletzungen wurde als schwer klassifiziert. Alle Protokollverletzungen wurden laut pU als geringfügig klassifiziert. Hierzu zählten z. B. Einschlusskriterien zur kardialen Sicherheit bei Einschluss der Studie nicht erfüllt (n = 5), Alter bei Erstdiagnose nicht erfüllt (n = 2), Gabe von Antikörpern gegen T-Zellen (n = 2) oder fehlender Influenzatest oder Überprüfung auf Influenzasymptome vor der Infusion mit Tisagenlecleucel (n = 2).

Begleitmedikation

Angaben zur Begleitmedikation vor und nach der Infusion von Tisagenlecleucel sind für die Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) in der Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Angaben zur Begleitmedikation der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)

Studie	ELIANA (B2202)	ENSIGN (B2205J)
Begleitmedikation vor Infusion	97 (100 %)	75 (100 %)
Chemotherapie zur Überbrückung und/oder Lymphozytendepletion, n (%)	91 (93,8)	73 (97,3)
Chemotherapie zur Überbrückung, n (%)	82 (84,5)	66 (88,0)
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, n (%)	77 (79,4)	61 (81,3)
Fludarabin-basiert, n (%)	76 (78,4)	60 (80,0)
Nicht-Fludarabin-basiert, n (%)	1 (1,0)	1 (1,3)
Begleitmedikation nach Infusion	79 (100 %)	64 (100 %)
Patientinnen und Patienten mit Begleitmedikation, n (%)	79 (100)	63 (98,4)
ATC-Klassen, n (%) ¹⁾		
Anilide	62 (78,5)	49 (76,6)
Adrenerge und dopaminerge Substanzen	35 (44,3)	- ²⁾
Immunglobuline	37 (46,8)	38 (59,4)
Humane Immunglobuline	44 (55,7)	- ²⁾
Interleukininhibitoren	32 (40,5)	- ²⁾
Mehrfachmedikationen	78 (98,7)	61 (95,3)
Opiumalkaloide	35 (44,3)	33 (51,6)
Vollnarkotika (andere)	36 (45,6)	29 (45,3)
Serotoninantagonisten	38 (48,1)	29 (45,3)
Sulfonamide	34 (43,0)	- ²⁾
Cephalosporine der 4. Generation	- ²⁾	35 (45,7)
Triazolderivate	- ²⁾	26 (40,6)
Antineoplastische Therapien ³⁾ , n (%)	41 (51,9)	30 (46,9)
Inotuzumab	10 (12,7)	- ⁴⁾
Dexamethason	- ⁴⁾	7 (10,9)
Methotrexat	16 (20,3)	- ⁴⁾
Cyclophosphamid	16 (20,3)	13 (20,3)
Fludarabin	12 (15,2)	- ⁴⁾
Mercaptopurin	8 (10,1)	- ⁴⁾
Cytarabin	17 (21,5)	7 (10,9)
Vincistrin	8 (10,1)	- ⁴⁾

¹⁾ Darstellung bezieht sich auf ATC-Klassen, die von ≥ 40 % der jeweiligen Patientenpopulation als Begleitmedikation berichtet wurde.

²⁾ Weniger als 40 % der Patientenpopulation haben diese Begleitmedikation berichtet.

³⁾ Darstellung bezieht sich auf Preferred Terms, die von ≥ 10 % der jeweiligen Patientenpopulation angewendet wurden.

⁴⁾ Weniger als 10 % der Patientenpopulation haben diese Therapie berichtet.

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch

Folgetherapien

Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten, die nach der Therapie mit Tisagenlecleucel eine allogene SZT erhielten, konnten in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) nicht

identifiziert werden. Andere Folgetherapien werden ebenfalls nicht beschrieben. Allerdings ist anzunehmen, dass es sich bei den dokumentierten antineoplastischen Begleitmedikationen nach der Infusion von Tisagenlecleucel zum Teil um Folgetherapien handeln könnte.

3.2 Mortalität

3.2.1 Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind in Tabelle 18 dargestellt. Zum Datenschnitt am 1. Juli 2019 sind 44 der 97 Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studie ELIANA (B2202) verstorben. Zum finalen Datenschnitt der Studie ENSIGN (B2205J) am 24. Mai 2019 trifft das auf 36 der 75 Patientinnen und Patienten zu. Die mediane Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben beträgt in der Studie ELIANA (B2202) 24,9 Monate und in der Studie ENSIGN (B2205J) 13,6 Monate. Das mediane Überleben ist in der Studie ELIANA (B2202) zum dargestellten Datenschnitt nicht erreicht. In der Studie ENSIGN beläuft sich das mediane Überleben auf 25,9 Monate, 95%-KI (10,2; 37,7).

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019

Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 75 (100 %)
Tod, n (%)	44 (45,6)	36 (48,0)
Zensierungen, n (%)	53 (54,6)	39 (52,0)
Lebend	37 (38,1)	19 (25,3)
Lost to Follow-up	16 (16,5)	20 (26,7)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	24,9	13,6
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ¹⁾	n. b. [19,4; n. b.]	25,9 [10,2; 37,7]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	87,5 [79,0; 92,7]	88,7 [78,6; 94,2]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	77,0 [67,1; 84,2]	78,7 [67,1; 86,5]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	73,8 [63,7; 81,5]	68,6 [56,3; 78,1]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	69,5 [59,2; 77,7]	59,9 [47,4; 70,3]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 18, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	60,9 [50,3; 69,9]	- ³⁾
Gesamtüberleben zu Studienmonat 24, KM-Schätzer [95%-KI] ²⁾	57,5 [46,9; 66,8]	- ³⁾

¹⁾ Perzentile mit 95%-Konfidenzintervall wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

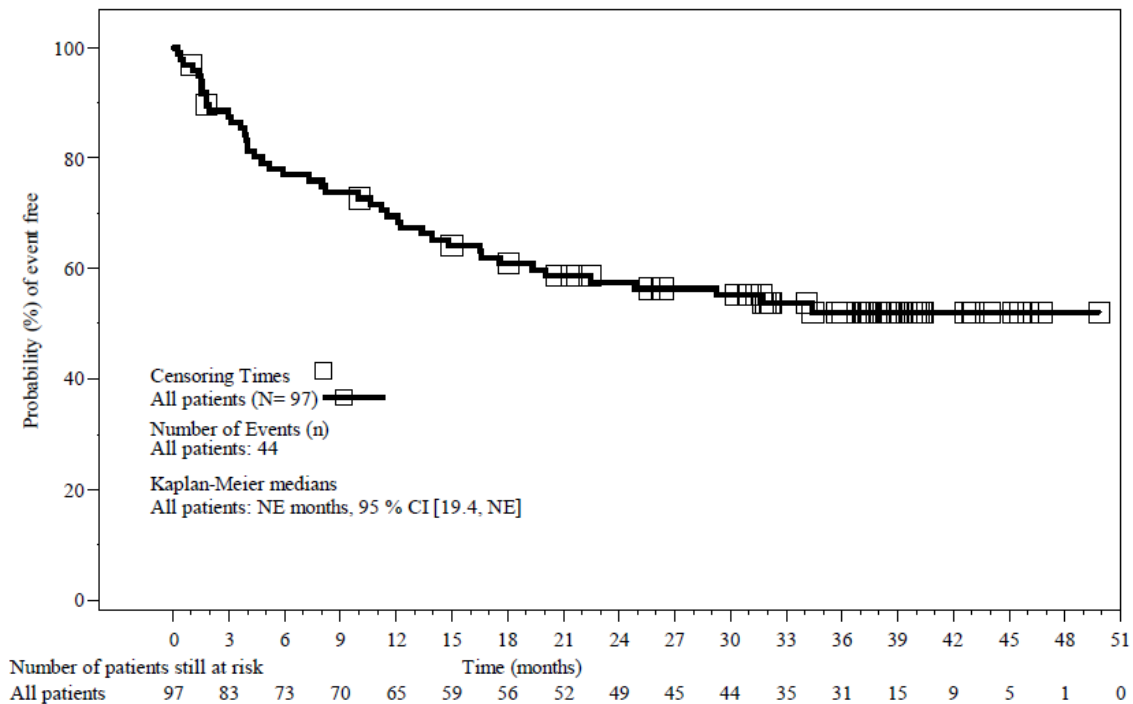
²⁾ Das Gesamtüberleben stellt die Wahrscheinlichkeit eines Patienten oder einer Patientin dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

³⁾ Darstellung der Schätzer für Gesamtüberleben erfolgt nur bis zur Dauer der medianen Nachbeobachtungszeit.

Abkürzungen: n. b.: nicht berechenbar; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 01JUL2019

Figure 14.2-9.4 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment
Enrolled set



- Enrolled set = All patients who meet all inclusion/exclusion criteria, and whose apheresis product is received and accepted by the manufacturing facility
- Time is relative to enrollment date, 1 month=30.4375 days.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 [20]

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben der ITT-Populationen der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. In der Studie ELIANA (B2202) ist bis zur medianen Nachbeobachtungszeit ein kontinuierlicher Abfall des Gesamtüberlebens zu beobachten. Danach treten viele Zensierungen auf, die teils durch Lost to Follow-up bedingt sind. Das mediane Überleben ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht. Die Aussagekraft der Kaplan-Meier-Kurve nimmt nach Beobachtungsmonat 30 deutlich ab, was durch die Vielzahl der Zensierungen bedingt ist.

In der Studie ENSIGN (B2205J) ist ebenfalls bis zur medianen Nachbeobachtungszeit ein kontinuierlicher Abfall des Gesamtüberlebens zu beobachten. Dieser Abfall ist ausgeprägter als in der Studie ELIANA (B2202). Auch in der Studie ENSIGN (B2205J) treten nach der medianen Nachbeobachtungszeit viele Zensierungen auf, die ebenfalls teils durch Lost to Follow-up bedingt sind. Der Anteil Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Lost to Follow-up zensiert wurden, ist in der Studie ENSIGN (B2205J) größer als in der Studie ELIANA (B2202). Das mediane Überleben wird zwar erreicht, ist jedoch durch eine Vielzahl an vorangegangenen Zensierungen mit Unsicherheiten behaftet. Die Aussagekraft der Kaplan-Meier-Kurve nimmt aufgrund der vielen Zensierungen nach Studienmonat 15 deutlich ab.

CCTL019B2205J Final CSR

Figure 14.2-9.3 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment
Enrolled set

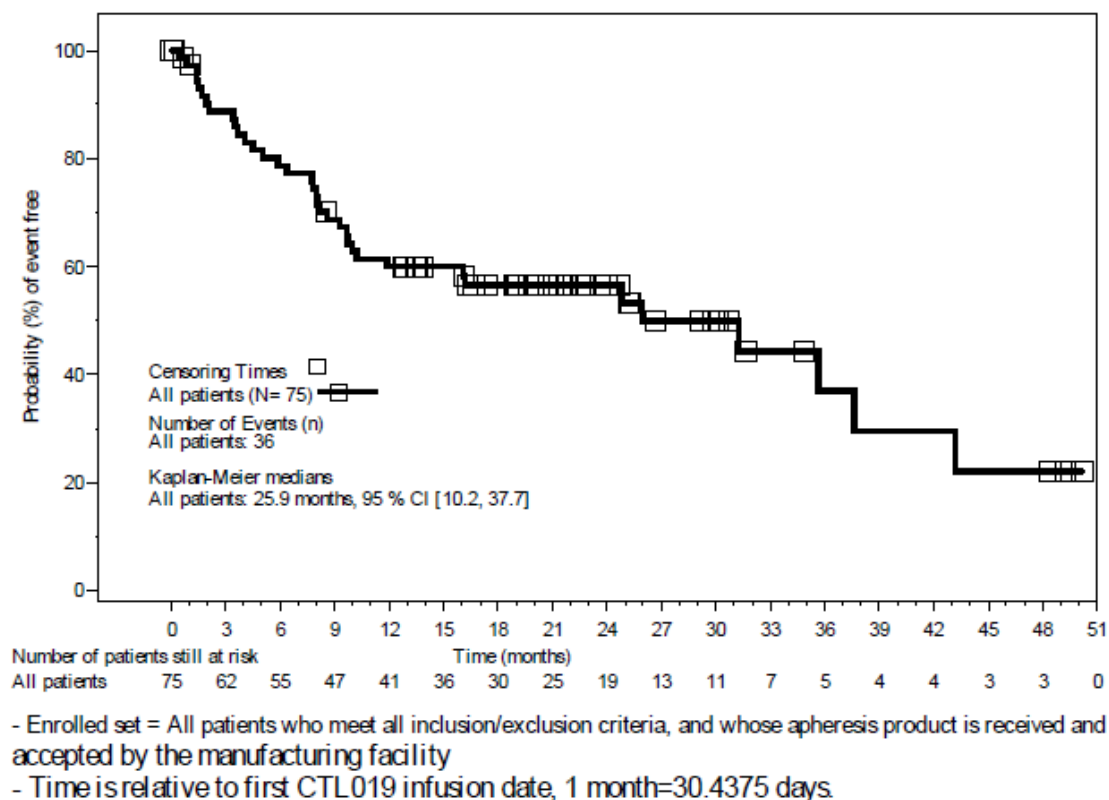


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der ITT-Population der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019 [22]

3.3 Morbidität

3.3.1 Ansprechen

Die Ergebnisse zum Ansprechen gemäß CR/CRi, bewertet durch ein unabhängiges Reviewkomitee, werden in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 19). Von den in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zeigten 68 % in der Studie ELIANA (B2202) bzw. 60 % in der Studie ENSIGN (B2205J) ein Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Der überwiegende Teil der Patientinnen und Patienten wies in beiden Studien ein komplettes Ansprechen (CR) auf.

In der Studie ELIANA (B2202) war das Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Infusion als primärer Endpunkt definiert. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich zu den Ergebnissen des Ansprechens innerhalb von 6 Monaten. Ein Teil der Patientinnen und Patienten, die nach 3 Monaten ein partielles Ansprechen (CRi) aufwiesen, erfüllen im Zeitraum innerhalb von 6 Monaten die Kriterien eines vollständigen Ansprechens (CR).

Tabelle 19: Ansprechen¹⁾ (CR/CRi) nach Infusion mit Tisagenlecleucel in den Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 01. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019

Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 75 (100 %)
Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten, n (%)	66 (68,0)	45 (60,0)
CR	55 (56,7)	38 (50,7)
CRi	11 (11,3)	7 (9,3)
Ansprechrate [95%-KI] ²⁾	68,0 [57,8; 77,1]	60,0 [48,0; 71,1]

¹⁾ Bewertung durch unabhängiges Reviewkomitee (IRC)

²⁾ Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung

3.3.2 Rezidivfreies Überleben (RFS)

Der Endpunkt RFS wird ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 20). In die Auswertungen werden jeweils die Patientinnen und Patienten einbezogen, die ein Ansprechen gemäß CR/CRi aufwiesen. In der Studie ELIANA (B2202) traten 24 Ereignisse und in der Studie ENSIGN (B2205J) 13 Ereignisse auf. Den Studienunterlagen ist nicht zu entnehmen, um welche Art Ereignisse, Tod oder Rezidiv, es sich dabei handelte. Darüber hinaus sind die Gründe der Zensierungen, z. B. Erhalten einer SZT, Abbruch der Studie, Lost to Follow-up oder lebend bei Datenschnitt, nicht berichtet. Das mediane RFS wurde in keiner der beiden Studien erreicht.

Tabelle 20: Rezidivfreies Überleben (RFS) in der Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019

Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 79 (100 %)
Patientinnen und Patienten mit CR/CRi innerhalb von 6 Monaten ¹⁾ , n	66	45
Ereignisse ²⁾ , n (%) ³⁾	24 (36,4)	13 (28,9)
Zensierungen ⁴⁾ , n (%)	k. A.	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	10,6	11,0
RFS-Dauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁵⁾	n. b. [17,8; n. b.]	n. b. [13,6; n. b.]
RFS zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	93,5 [83,6; 97,5]	95,6 [83,4; 98,9]
RFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	80,8 [68,0; 88,9]	79,5 [62,9; 89,3]
RFS zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	67,4 [53,2; 78,1]	73,6 [56,2; 84,9]

¹⁾ Einschätzung zum Ansprechen erfolgte durch unabhängiges Reviewkomitee (IRC)

²⁾ Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt.

³⁾ Bezugsgröße stellen hier alle Patientinnen und Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten gemäß Einschätzung des IRC erreichten.

⁴⁾ Angaben zu Anzahl der Zensierungen und Zensierungsgrund waren nicht in den vorgelegten Unterlagen des pU verfügbar.

⁵⁾ Perzentile mit 95%-Konfidenzintervall wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

⁶⁾ Das rezidivfreie Überleben stellt die Wahrscheinlichkeit eines Patienten oder einer Patientin dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt kein Rezidiv zu entwickeln bzw. bis zu diesem Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: n. b.: nicht berechenbar; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; CR: Komplette Remission; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; RFS: Rezidivfreies Überleben

3.3.3 Minimale Resterkrankung (MRD-Negativität)

Der Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD-Negativität) wird ergänzend dargestellt. In der Studie ELIANA (B2202) erreichten bis zum Datenschnitt 66 Patientinnen und Patienten und in der Studie ENSIGN (B2205J) 45 Patientinnen und Patienten ein Ansprechen gemäß CR/CRi. Bei diesen Patientinnen und Patienten erfolgte die Messung der minimalen Resterkrankung. Ein Großteil dieser Patientinnen und Patienten erreichte einen MRD-negativ-Status im Knochenmark, nämlich 65 Patientinnen und Patienten in der Studie ELIANA (B2202) und 43 Patientinnen und Patienten in der Studie ENSIGN (B2205J).

Tabelle 21: MRD-negativ-Status in den Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019

Studie	ELIANA (B2202) 97 (100 %)	ENSIGN (B2205J) 79 (100 %)
Patientinnen und Patienten mit CR/CRi innerhalb von 6 Monaten ¹⁾ , n (%)	66 (68,0)	45 (60,0)
Status MRD-negativ im Knochenmark, n (%) ²⁾ [95%-KI] ³⁾	65 (67,0) [56,7; 76,2]	43 (57,3) [54,3; 78,4]

¹⁾ Bewertung des Ansprechens durch unabhängiges Reviewkomitee (IRC)

²⁾ Bezugsgröße stellen hier alle Patientinnen und Patienten dar, die CR/CRi innerhalb von 6 Monaten gemäß Einschätzung des IRC erreichten.

³⁾ Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung

3.3.4 EQ-5D VAS

Der Rücklauf der Fragebögen betrug lediglich zu Screening mehr als 70 % (siehe Tabelle 22). Zu Studienmonat 3 liegen Informationen von nur noch 56 % der Patientinnen und Patienten vor, sodass auf die Darstellung der Ergebnisse der EQ-5D VAS verzichtet wird.

Tabelle 22: Rücklauf der EQ-5D VAS¹⁾ in der Studie ELIANA (B2202)

Rücklaufquoten	ELIANA (B2202) 75 (100 %)
Screening, n (%)	55 (73,3)
Studienmonat 1, n (%)	k. A.
Studienmonat 3, n (%)	42 (56,0)
Studienmonat 6, n (%)	39 (52,0)
Studienmonat 9, n (%)	31 (41,3)
Studienmonat 12, n (%)	25 (33,3)
Studienmonat 18, n (%)	20 (26,7)
Studienmonat 24, n (%)	20 (26,7)
Studienmonat 36, n (%)	13 (17,3)
Studienmonat 48, n (%)	k. A.
Behandlungsende, n (%)	k. A.

¹⁾ Instrument wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren eingesetzt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens

3.4 Lebensqualität

3.4.1 PedsQL

Der Rücklauf der Fragebögen erreichte zu keinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie 70 % (siehe Tabelle 23), sodass auf die Darstellung der Ergebnisse des PedsQL verzichtet wird.

Tabelle 23: Rücklauf des PedsQL¹⁾ in der Studie ELIANA (B2202)

Rücklaufquoten	ELIANA (B2202) 75 (100 %)
Screening, n (%)	52 (69,3)
Studienmonat 1, n (%)	k. A.
Studienmonat 3, n (%)	40 (53,3)
Studienmonat 6, n (%)	39 (52,0)
Studienmonat 9, n (%)	30 (40,0)
Studienmonat 12, n (%)	24 (32,0)
Studienmonat 18, n (%)	18 (24,0)
Studienmonat 24, n (%)	21 (28,0)
Studienmonat 36, n (%)	13 (17,3)
Studienmonat 48, n (%)	k. A.
Behandlungsende, n (%)	k. A.

¹⁾ Instrument wurde bei Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren eingesetzt.

Abkürzungen: PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

3.5 Sicherheit

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte bezieht sich in beiden Studien auf alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhielten bzw. auf die Sicherheitspopulation für die Studienphasen nach Infusion von Tisagenlecleucel. Die Darstellung der UE wird auf die Zeiträume beschränkt, zu denen eine vollständige Erfassung der Sicherheitsereignisse möglich gewesen wäre. Die vollständige Erfassung ist in beiden Studien ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis 1 Jahr nach Infusion von Tisagenlecleucel für alle UE, SUE und UE von besonderem Interesse in der primären Nachbeobachtungsphase vorgesehen. Die Angaben in den einzelnen Studienphasen beziehen sich auf das Neu- oder Wiederauftreten von UE oder die Verschlimmerung von bereits bestehenden UE in den jeweiligen Studienphasen. Dies bedeutet, dass UE, die in der vorangegangenen Studienphase auftraten und über diese Studienphase hinaus Bestand haben, in der darauffolgenden Studienphase nur erfasst werden, sofern sich das Ausmaß verschlimmert hat oder das UE erneut auftritt. Die Anzahl der beobachteten Patientinnen und Patienten in den dargestellten Nachbeobachtungsphasen unterscheidet sich, da nicht alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten vorher eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhielten und da zum Datenschnitt nicht alle infundierten Patientinnen und Patienten die Nachbeobachtungsphase beginnend zu Studienwoche 9 erreicht haben.

Es ist anzumerken, dass einige der im Folgenden dargestellten SOC und PT Symptome der ALL umfassen. Es ist daher insbesondere in den SOC Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems; Infektionen und Infestationen sowie Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie Morbidität enthalten sind.

In der Studie ELIANA (B2202) erhielten 77 der 97 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Bis zum Datenschnitt wurden 79 der 97 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Von den 79 mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten erhielten 76 eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Ein Patient oder eine Patientin erhielt eine Chemotherapie, starb aber vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. Drei Patientinnen oder Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, erhielten keine Chemotherapie.

Die mediane (Min–Max) Dosis der mit Tisagenlecleucel behandelten Patientinnen und Patienten betrug $1,0 \times 10^8$ CAR-T-Zellen ($0,03\text{--}2,6 \times 10^8$). Gewichtsadjustiert belief sich die Dosis im Median (Min–Max) auf $3,0 \times 10^6$ CAR-T-Zellen ($0,2\text{--}5,4 \times 10^6$). Von den 79 infundierten Patientinnen und Patienten erhielten 70 Patientinnen und Patienten eine fachinformationskonforme Dosis, 7 Patientinnen und Patienten eine niedrigere und 2 eine höhere Dosis als vorgesehen.

Angaben zur Nachbeobachtungsdauer bzgl. UE, z. B. mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studienphasen, sind in den Studienunterlagen nicht verfügbar und laut pU nicht bestimmbar [25].

Die zusammenfassende Darstellung der UE, UE CTCAE-Grade 3/4 und SUE der Studie ELIANA (B2202) findet sich in Tabelle 24.

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 77	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 74
UE, n (%)	61 (79,2)	78 (98,7)	69 (93,2)
UE CTCAE-Grad 3/4 ¹⁾ , n (%)	30 (39,0)	66 (83,5)	36 (48,7)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	n. z.	n. z.
SUE, n (%)	8 (10,4)	54 (68,4)	23 (31,1)

¹⁾ 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.

Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE, n. z.: nicht zutreffend

In der Studie ENSIGN (B2205J) erhielten 61 der 75 in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Davon starb eine Patientin bzw. ein Patient vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. Es wurden in der Studie 64 Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Die infundierten Patientinnen und Patienten erhielten eine mediane (Min–Max) Dosis von $1,15 \times 10^8$ CAR-T-Zellen ($0,09\text{--}2,5 \times 10^8$). Gewichtsadjustiert belief sich die Dosis im Median (Min–Max) auf $3,4 \times 10^6$ CAR-T-Zellen ($0,2\text{--}5,0 \times 10^6$). 52 der 64 therapierten Patientinnen und Patienten erhielten eine Dosis innerhalb der Vorgaben der Fachinformation und 12 von 64 wurden mit einer niedrigeren Dosis als vorgesehen behandelt.

Angaben zur Nachbeobachtungsdauer bzgl. UE, z. B. mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten in den jeweiligen Studienphasen, sind in den Studienunterlagen nicht verfügbar und laut pU nicht bestimmbar [25].

Die zusammenfassende Darstellung der UE, UE CTCAE-Grade 3/4 und SUE der Studie ENSIGN (B2205J) findet sich in Tabelle 25.

Tabelle 25: Zusammenfassung der UE in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019

Patientinnen und Patienten mit mindestens einem ...	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 61	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56
UE, n (%)	51 (83,6)	63 (98,4)	46 (82,1)
UE CTCAE-Grad 3/4 ¹⁾ , n (%)	38 (62,3)	54 (84,4)	26 (46,4)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	n. z.	n. z.
SUE, n (%)	9 (14,8)	46 (71,9)	21 (37,5)

¹⁾ 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.

Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE, n. z.: nicht zutreffend

Unerwünschte Ereignisse und UE CTCAE-Grad 3 und 4

In Tabelle 26 sind die UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ sowie UE der CTCAE-Grade 3/4 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie ELIANA (B2202) für die ausgewählten Studienphasen dargestellt.

Am häufigsten traten UE und UE der Grade 3/4 in der Phase nach Infusion von Tisagenlecleucel bis zur Studienwoche 8 auf, gefolgt von der Phase Woche 9 bis Studienmonat 12. Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion berichteten die wenigsten Patientinnen und Patienten UE bzw. UE der Grade 3 und 4.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurden UE am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und im PT „Nausea“ berichtet. UE der Grade 3 und 4 traten bei den meisten Patientinnen und Patienten in der SOC „Untersuchungen“ und im PT „Leukozytenzahl vermindert“ auf.

Nach der Infusion mit Tisagenlecleucel bis zum Ende der Studienwoche 8 berichteten Patientinnen und Patienten am häufigsten UE in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ und im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“. UE der Grade 3 und 4 wurden am häufigsten in der SOC „Untersuchungen“ und im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ berichtet.

In der Phase ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 berichteten Patientinnen und Patienten am häufigsten UE in der SOC „Infektionen und Infestationen“ und im PT „Pyrexie“. UE der Grade 3 und 4 traten ebenfalls bei den meisten Patientinnen und Patienten in der SOC „Infektionen und Infestationen“ und im PT „Neutrophilenzahl vermindert“ auf.

In Tabelle 27 sind die UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ sowie UE der CTCAE-Grade 3/4 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie ENSIGN (B2205J) für die ausgewählten Studienphasen dargestellt.

Am häufigsten traten UE und UE der Grade 3/4 in der Phase nach Infusion von Tisagenlecleucel bis zur Studienwoche 8 auf. In der Phase während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und in der Phase ab Woche 9 bis Studienmonat 12 berichtete ein ähnlicher Anteil an Patientinnen und Patienten UE. UE der Grade 3 und 4 traten jedoch häufiger bei Patientinnen und Patienten in der Phase zwischen Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 als während der Phase der Lymphozytendepletion auf.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurden UE am häufigsten in der SOC „Untersuchungen“ und im PT „Leukozytenzahl vermindert“ berichtet. UE der Grade 3 und 4 traten bei den meisten Patientinnen und Patienten ebenfalls in in der SOC „Untersuchungen“ und im PT „Leukozytenzahl vermindert“ auf.

Nach der Infusion mit Tisagenlecleucel bis zum Ende der Studienwoche 8 berichteten Patientinnen und Patienten am häufigsten UE in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ und im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“. UE der Grade 3 und 4 wurden am häufigsten in der SOC „Untersuchungen“ und im PT „Leukozytenzahl vermindert“ berichtet.

In der Phase ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 berichteten Patientinnen und Patienten am häufigsten UE in den SOC „Infektionen und Infestationen“ und „Untersuchungen“ sowie im PT „Pyrexie“. UE der Grade 3 und 4 traten ebenfalls bei den meisten Patientinnen und Patienten in der SOC „Infektionen“ und im PT „Neutrophilenzahl vermindert“ auf.

Tabelle 26: UE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term,	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 77		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 74	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	13 (16,9)	11 (14,3)	50 (63,3)	39 (49,4)	17 (23,0)	10 (13,5)
Anämie	8 (10,4)	6 (7,8)	21 (26,6)	8 (10,1)	-	-
Febrile Neutropenie	-	4 (5,2)	26 (32,9)	26 (32,9)	-	-
Neutropenie	-	-	9 (11,4)	7 (8,9)	-	5 (6,8)
Thrombozytopenie	-	-	8 (10,1)	8 (10,1)	-	-
Herzerkrankungen	-	-	24 (30,4)	8 (10,1)	7 (9,5)	-
Tachykardie	-	-	17 (21,5)	-	-	-
Erkrankungen des Auges	-	-	9 (11,4)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	24 (31,2)	-	51 (64,6)	14 (17,7)	20 (27,0)	-
Erbrechen	-	-	21 (26,6)	-	-	-
Nausea	13 (16,9)	-	18 (22,8)	-	-	-
Diarrhö	-	-	15 (19,0)	-	7 (9,5)	-
Abdominalschmerz	-	-	11 (13,9)	-	-	-
Obstipation	-	-	11 (13,9)	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	14 (18,2)	-	40 (50,6)	11 (13,9)	24 (32,4)	-
Pyrexie	8 (10,4)	-	24 (30,4)	8 (10,1)	15 (20,3)	-
Fatigue	-	-	11 (13,9)	-	-	-
Gesichtsödem	-	-	8 (10,1)	-	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 77		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 74	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Leber- und Gallenerkrankungen	-	-	17 (21,5)	6 (7,6)	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	66 (83,5)	42 (53,2)	16 (21,6)	4 (5,4)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	61 (77,2)	38 (48,1)	-	-
Hypogammaglobulinämie	-	-	22 (27,8)	6 (7,6)	10 (13,5)	-
Infektionen und Infestationen	11 (14,3)	5 (6,5)	34 (43,0)	19 (24,1)	39 (52,7)	20 (27,0)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	9 (12,2)	-
Nasopharyngitis	-	-	-	-	7 (9,5)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	10 (12,7)	-	9 (12,2)	-
Untersuchungen	23 (29,9)	18 (23,4)	56 (70,9)	44 (55,7)	31 (41,9)	16 (21,6)
Leukozytenzahl vermindert	10 (13,0)	10 (13,0)	23 (29,1)	17 (21,5)	10 (13,5)	4 (5,4)
Neutrophilenzahl vermindert	-	6 (7,8)	20 (25,3)	17 (21,5)	10 (13,5)	7 (9,5)
Lymphozytenzahl vermindert	-	6 (7,8)	15 (19,0)	13 (16,5)	-	-
Thrombozytenzahl vermindert	-	6 (7,8)	21 (26,6)	14 (17,7)	-	-
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	-	19 (24,1)	11 (13,9)	-	-
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	18 (22,8)	6 (7,6)	-	-
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	12 (15,2)	9 (11,4)	-	-
INR erhöht	-	-	9 (11,4)	-	-	-
Ferritin im Serum erhöht	-	-	8 (10,1)	-	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 77		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 74	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (19,5)	4 (5,2)	46 (58,2)	29 (36,7)	15 (20,3)	7 (9,5)
Verminderter Appetit	-	-	24 (30,4)	11 (13,9)	-	-
Hypokaliämie	-	-	19 (24,1)	11 (13,9)	-	-
Hypophosphatämie	-	-	17 (21,5)	9 (11,4)	-	-
Hypokalzämie	-	-	16 (20,3)	5 (6,3)	-	-
Hypoalbuminämie	-	-	11 (13,9)	-	-	-
Hyperglykämie	-	-	8 (10,1)	4 (5,1)	-	-
Hypervolämie	-	-	-	4 (5,1)	-	-
Tumor-Lyse-Syndrom	-	-	-	4 (5,1)	-	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	-	-	33 (41,8)	5 (6,3)	15 (20,3)	-
Myalgie	-	-	9 (11,4)	-	-	-
Schmerzen in den Extremitäten	-	-	11 (13,9)	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	40 (50,6)	10 (12,7)	14 (18,9)	-
Kopfschmerz	-	-	23 (29,1)	-	10 (13,5)	-
Enzephalopathie	-	-	8 (10,1)	4 (5,1)	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	28 (35,4)	6 (7,6)	10 (13,5)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	20 (25,3)	9 (11,4)	-	-
Akute Nierenverletzung	-	-	9 (11,4)	7 (8,9)	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 77		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 74	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	-	41 (51,9)	23 (29,1)	24 (32,4)	6 (8,1)
Hypoxie	-	-	17 (21,5)	12 (15,2)	-	-
Lungenödem	-	-	12 (15,2)	7 (8,9)	-	-
Husten	-	-	10 (12,7)	-	11 (14,9)	-
Tachypnoe	-	-	8 (10,1)	4 (5,1)	-	-
Atemstillstand	-	-	-	4 (5,1)	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	10 (13,0)	-	27 (34,2)	-	20 (27,0)	-
Gefäßkrankungen	-	-	28 (35,4)	17 (21,5)	-	5 (6,8)
Hypotonie	-	-	21 (26,6)	14 (17,7)	-	-
Hypertonie	-	-	13 (16,5)	4 (5,1)	-	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

²⁾ 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.

Abkürzungen: INR: International normalized ratio; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 27: UE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 61		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	19 (31,1)	18 (29,5)	43 (67,2)	38 (59,4)	11 (19,6)	7 (12,5)
Febrile Neutropenie	9 (14,8)	8 (13,1)	22 (34,4)	22 (34,4)	-	3 (5,4)
Anämie	7 (11,5)	5 (8,2)	27 (42,2)	19 (29,7)	-	-
Neutropenie	-	4 (6,6)	8 (12,5)	8 (12,5)	-	4 (7,1)
Thrombozytopenie	-	3 (4,9)	8 (12,5)	8 (12,5)	-	-
Herzerkrankungen	-	-	22 (34,4)	-	-	-
Tachykardie	-	-	15 (23,4)	-	-	-
Linksventrikuläre Dysfunktion	-	-	-	-	-	-
Augenerkrankungen	-	-	13 (20,3)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (27,9)	-	36 (56,3)	11 (17,2)	16 (28,6)	4 (7,1)
Erbrechen	-	-	22 (34,4)	3 (4,7)	9 (16,1)	-
Nausea	8 (13,1)	-	21 (32,8)	3 (4,7)	6 (10,7)	-
Diarrhö	-	-	18 (28,1)	-	8 (14,3)	-
Abdominalschmerz	-	-	9 (14,1)	-	-	-
Obstipation	-	-	7 (10,9)	-	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 61		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (19,7)	-	32 (50,0)	10 (15,6)	17 (30,4)	-
Pyrexie	6 (9,8)	-	16 (25,0)	6 (9,4)	10 (17,9)	-
Fatigue	-	-	13 (20,3)	-	-	-
Schüttelfrost	-	-	8 (12,5)	-	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen	-	-	7 (10,9)	-	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	57 (89,1)	22 (34,4)	14 (25,0)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	50 (78,1)	19 (29,7)	-	-
Hypogammaglobulinämie	-	-	25 (39,1)	4 (6,3)	8 (14,3)	-
Infektionen und Infestationen	7 (11,5)	4 (6,6)	26 (40,6)	7 (10,9)	33 (58,9)	12 (21,4)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	7 (12,5)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	15 (23,4)	-	8 (14,3)	-
Untersuchungen	31 (50,8)	26 (42,6)	52 (81,3)	44 (68,8)	23 (41,1)	12 (21,4)
Leukozytenzahl vermindert	19 (31,1)	19 (31,1)	30 (46,9)	26 (40,6)	-	-
Alanin-Aminotransferase erhöht	7 (11,5)	4 (6,6)	19 (29,7)	11 (17,2)	-	-
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	-	18 (28,1)	11 (17,2)	-	-
Thrombozytenzahl vermindert	-	4 (6,6)	19 (29,7)	14 (21,9)	-	-
Neutrophilenzahl vermindert	10 (16,4)	10 (16,4)	25 (39,1)	23 (35,9)	8 (14,3)	6 (10,7)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 61		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Lymphozytenzahl vermindert	-	4 (6,6)	14 (21,9)	11 (17,2)	-	-
Kreatinin erhöht	-	-	9 (14,1)	-	-	-
INR erhöht	-	-	9 (14,1)	-	-	-
Prothombinzeit verlängert	-	-	9 (14,1)	-	-	-
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	7 (10,9)	-	-	-
Gewichtsverlust	-	-	-	-	3 (14,3)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (24,6)	8 (13,1)	39 (60,9)	24 (37,5)	10 (17,9)	4 (7,1)
Hypokaliämie	-	4 (6,6)	16 (25,0)	7 (10,9)	-	-
Verminderter Appetit	-	-	20 (31,3)	12 (18,8)	-	-
Hyperphosphatämie	-	-	8 (12,5)	-	-	-
Hypophosphatämie	-	-	9 (14,1)	7 (10,9)	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	15 (23,4)	-	16 (28,6)	-
Schmerz in Extremitäten	-	-	-	-	8 (14,3)	-
Erkrankungen des Nervensystems	8 (13,1)	-	33 (51,6)	5 (7,8)	8 (14,3)	-
Kopfschmerz	-	-	24 (37,5)	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	16 (25,0)	-	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	11 (17,2)	7 (10,9)	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 61		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Akute Nierenverletzung	-	-	7 (10,9)	5 (7,8)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (14,8)	4 (6,6)	28 (43,8)	12 (18,8)	18 (32,1)	3 (5,4)
Hypoxie	-	3 (4,9)	10 (15,6)	7 (10,9)	-	-
Epistaxis	-	-	7 (10,9)	4 (6,3)	-	-
Husten	-	-	8 (12,5)	-	7 (12,5)	-
Pleuraerguss	-	-	8 (12,5)	-	-	-
Lungenödem	-	-	-	5 (7,8)	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	11 (18,0)	-	21 (32,8)	-	16 (28,6)	-
Gefäßkrankungen	6 (9,8)	4 (6,6)	24 (37,5)	16 (25,0)	-	-
Hypotonie	-	-	16 (25,0)	15 (23,4)	-	-
Hypertonie	-	-	10 (15,6)	-	-	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22,0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungsyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

²⁾ 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.
Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Schwerwiegende UE (SUE)

SUE, die bis zum Datenschnitt am 1. Juli 2019 in der Studie ELIANA (B2202) auftraten, sind in der Tabelle 28 dargestellt. Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind in keinem SOC oder PT SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ aufgetreten. In den ersten 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel traten in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ mit dem PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ mit Abstand bei den meisten Patientinnen und Patienten die SUE auf. In der Nachbeobachtungsphase ab Studienwoche 9 bis einem Jahr wiesen in der SOC „Infektionen und Infestationen“ die meisten Patientinnen und Patienten ein SUE auf.

Tabelle 28: SUE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 77	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	-	16 (20,3)²⁾	4 (5,4)
Febrile Neutropenie	-	13 (16,5)	-
Herzerkrankungen	-	5 (6,3)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	5 (6,3)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	5 (6,3)	5 (6,8)
Pyrexie	-	-	4 (5,4)
Erkrankungen des Immunsystems	-	50 (63,3)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	50 (63,3)	-
Infektionen und Infestationen	-	11 (13,9)	16 (21,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	4 (5,1)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	5 (6,3)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	5 (6,3)	-
Akute Nierenverletzung	-	4 (5,1)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	10 (12,7)	6 (8,1)
Vaskuläre Erkrankungen	-	8 (10,1)	-
Hypotonie	-	8 (10,1)	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

²⁾ Im Studienbericht zum Datenschnitt 25.04.2017 wurden n = 17 Ereignisse bei 75 Patientinnen und Patienten berichtet, siehe auch [8].

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

SUE, die bis zum finalen Datenschnitt am 24. Mai 2019 in der Studie ENSIGN (B2205J) auftraten, sind in der Tabelle 29 dargestellt. Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind in

der SOC „Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems“ SUE mit einer Inzidenz von 11,5 % aufgetreten. In den ersten 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel berichteten in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ mit dem PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ mit Abstand die meisten Patientinnen und Patienten ein SUE. In der Nachbeobachtungsphase ab Studienwoche 9 bis einem Jahr traten am häufigsten bei Patientinnen und Patienten in der SOC „Infektionen und Infestationen“ SUE auf.

Table 29: SUE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 61	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	7 (11,5)	23 (35,9)	5 (8,9)
Febrile Neutropenie	6 (9,8)	21 (32,8)	3 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	5 (7,8)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	4 (6,3)	5 (8,9)
Pyrexie	-	-	5 (8,9)
Erkrankungen des Immunsystems	-	41 (64,1)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	41 (64,1)	-
Infektionen und Infestationen	-	9 (14,1)	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		3 (4,7)	
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes			3 (5,4)
Erkrankungen des Nervensystems	-	9 (14,1)	-
Krampfanfall	-	3 (4,7)	-
Enzephalopathie		4 (6,3)	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	4 (6,3)	-
Akute Nierenverletzung		3 (4,7)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	8 (12,5)	-
Hypoxie	-	4 (6,3)	-
Atemstillstand		3 (4,7)	
Vaskuläre Erkrankungen	-	8 (12,5)	-
Hypotonie	-	7 (10,9)	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22,0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

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

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse in der Studie ELIANA (B2202) sind in der Tabelle 30 und für die Studie ENSIGN (B2205J) in der Tabelle 32 dargestellt. Es wurden UE berichtet, die im EU-RMP [24] als wichtige identifizierte Risiken spezifiziert waren. Diese UE wurden ab Infusion mit Tisagenlecleucel berichtet und es werden die Beobachtungszeiträume ab Infusion bis zu 8 Wochen und ab Studienwoche 9 bis Monat 12 dargestellt. Die Erfassung der UE und somit auch der UE von besonderem Interesse nach Studienmonat 12 erfolgte lediglich für selektive Ereignisse, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wird.

Tabelle 30: UE¹⁾ von besonderem Interesse in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019

Group Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 79	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 74
UE von besonderem Interesse	74 (93,7)	47 (63,5)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ²⁾	61 (77,2)	k. A. ³⁾
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28 ²⁾	33 (41,8)	k. A. ⁴⁾
Infektionen ²⁾	34 (43,0)	40 (54,1)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	35 (44,3)	15 (20,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ⁵⁾	31 (39,2)	5 (6,8)
Tumor-Lyse-Syndrom ²⁾	4 (5,1)	1 (1,4)

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0.

²⁾ UE von besonderem Interesse waren a priori in der zum Datenschnitt aktuellen Version des Studienberichts spezifiziert. Folgende UE von besonderem Interesse waren spezifiziert, jedoch war kein Ergebnisbericht in den Unterlagen verfügbar: Febrile Neutropenie: umfasst PT Febrile Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und transiente neuropsychiatrische Ereignisse: SMQ: nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium.

³⁾ Keine Angaben in primären Ergebnistabellen im Studienbericht verfügbar.

⁴⁾ UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

⁵⁾ Laut Modul 4 des Herstellerdossiers wurde die Benennung schwerwiegender neurologischer Ereignisse als UE von besonderem Interesse in enger Abstimmung mit der EMA (European Medicines Agency) geplant. Diese UE orientieren sich am EU-RMP [24].

Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

In der Studie ELIANA (B2202) traten bei 93,7 % der Patientinnen und Patienten in den ersten 8 Wochen nach Infusion von Tisagenlecleucel UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 30). Am häufigsten wurde das „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ berichtet (siehe auch Tabelle 31). Im Zeitraum ab Studienwoche 9 bis zu einem Jahr nach Gabe von Tisagenlecleucel trat bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten ein UE von besonderem Interesse (63,5 %) auf, wobei „Infektionen“ die am häufigsten berichteten UE von besonderem Interesse waren.

Tabelle 31: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 1. Juli 2019

Patientinnen und Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom und folgendem Merkmal ...	N = 61
Maximaler Schweregrad ¹⁾ , n (%)	
1	5 (8,2)
2	18 (29,5)
3	17 (27,9)
4	21 (34,4)

Patientinnen und Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom und folgendem Merkmal ...	N = 61
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen, Median (Min; Max)	3 (1; 22)
Dauer in Tagen, Median (Min; Max)	6 (1; 36)
Behandlung auf der Intensivstation, n (%)	38 (62,3)
Dauer der Behandlung in Tagen, Median (Min; Max)	7 (1; 66)
Systemische Antizytokin-Therapie, n (%)	31 (50,8)
Tocilizumab	31 (50,8)
Siltuximab	5 (8,2)
Kortikosteroide	16 (26,2)
Andere Wirkstoffe	2 (3,3)

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

Eine nähere Charakterisierung des UE Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ELIANA (B2202) ist der Tabelle 31 zu entnehmen. Bei 61 Patientinnen und Patienten trat dieses UE auf und die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses lag bei 3 Tagen und schwankte zwischen 1 und 22 Tagen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel. Es erlitten 38 Patientinnen und Patienten (62,3 %) ein Zytokin-Freisetzungssyndrom der Grade 3 oder 4. Keiner der Betroffenen verstarb am Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die mediane Dauer betrug 6 Tage und schwankte zwischen 1 und 36 Tagen. Mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten benötigte intensivmedizinische Behandlung, die im Median 7 Tage (Spanne 1–66 Tage) dauerte. Zirka die Hälfte der Patientinnen und Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom erhielten systemische Antizytokin-Therapeutika.

In der Studie ENSIGN (B2205J) traten bei 92,2 % der Patientinnen und Patienten in den ersten 8 Wochen nach Infusion von Tisagenlecleucel UE von besonderem Interesse auf (Tabelle 32). Am häufigsten wurde das „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ berichtet (siehe auch Tabelle 33). Im Zeitraum ab Studienwoche 9 bis zu einem Jahr nach Gabe von Tisagenlecleucel trat bei mehr als der Hälfte der Patientinnen und Patienten ein UE von besonderem Interesse (62,5 %) auf, wobei „Infektionen“ die am häufigsten berichteten UE von besonderem Interesse waren.

Tabelle 32: UE¹⁾ von besonderem Interesse der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019

Group Term Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 64	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 56
UE von besonderem Interesse	59 (92,2)	35 (62,5)
Zytokin-Freisetzungssyndrom ²⁾	50 (78,1)	k. A. ³⁾
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28 ²⁾	27 (42,2)	k. A. ⁴⁾
Infektionen ²⁾	26 (40,6)	33 (58,9)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	27 (42,2)	8 (14,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ⁵⁾	19 (29,7)	2 (3,6)
Tumor-Lyse-Syndrom ²⁾	1 (1,6)	1 (1,8)

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 22.0.

²⁾ UE von besonderem Interesse waren a priori in der zum Datenschnitt aktuellen Version des Studienberichts spezifiziert. Folgende UE von besonderem Interesse waren spezifiziert, jedoch war kein Ergebnisbericht in den Unterlagen verfügbar:

Febrile Neutropenie: umfasst PT Febrile Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis und transiente neuropsychiatrische Ereignisse; SMQ: nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium.

- ³⁾ Keine Angaben in primären Ergebnistabellen im Studienbericht verfügbar.
- ⁴⁾ UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.
- ⁵⁾ Laut Modul 4 des Herstellerdossiers wurde die Benennung schwerwiegender neurologischer Ereignisse als UE von besonderem Interesse in enger Abstimmung mit der EMA (European Medicines Agency) geplant. Diese UE orientieren sich am EU-RMP [24].

Abkürzungen: UE: unerwünschte(s) Ereignis(se)

Eine nähere Charakterisierung des UE Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ENSIGN (B2205J) ist der Tabelle 33 zu entnehmen. Bei 50 Patientinnen und Patienten trat dieses UE auf und die mediane Zeit bis zum Auftreten lag bei 4,5 Tagen und schwankte zwischen 1 und 20 Tagen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel. Es erlitten 19 Patientinnen und Patienten (38,0 %) ein Zytokin-Freisetzungssyndrom der Grade 3 oder 4. Keiner der Betroffenen verstarb am Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die mediane Dauer betrug 8 Tage und schwankte zwischen 2 und 33 Tagen. Eine intensivmedizinische Behandlung benötigten 20 Patientinnen und Patienten, die im Median 9 Tage (Spanne 1–27 Tage) dauerte. Zirka ein Viertel der Patientinnen und Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom erhielten systemische Antizytokin-Therapeutika.

Tabelle 33: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 24. Mai 2019

Patientinnen und Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom und folgendem Merkmal ...	N = 50
Maximaler Schweregrad ¹⁾ , n (%)	
1	6 (12,0)
2	25 (50,0)
3	8 (16,0)
4	11 (22,0)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen, Median (Min; Max)	4,5 (1; 20)
Dauer in Tagen, Median (Min; Max)	8 (2; 33)
Behandlung auf der Intensivstation, n (%)	20 (40,0)
Dauer der Behandlung in Tagen, Median (Min; Max)	9 (1; 27)
Systemische Antizytokin-Therapie, n (%)	13 (26,0)
Tocilizumab	12 (24,0)
Siltuximab	0
Kortikosteroide	9 (18,0)
Andere Wirkstoffe	5 (10,0)

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

Ergebnisdarstellungen zu a priori geplanten Subgruppenanalysen konnten in den eingereichten Unterlagen nicht identifiziert werden.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel

Gemäß Fachinformation ist Tisagenlecleucel indiziert zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.

Die für die Studien, die für die Nutzenbewertung vorliegen, rekrutierten Patientinnen und Patienten waren im Alter zwischen 3 und 25 bzw. 27 Jahren. Die eingeschlossene Studienpopulation in der Studie ENSIGN (B2205J) entspricht der Altersvorgabe der Zulassungspopulation. In der Studie ELIANA (B2202) wurde mindestens ein Patient oder eine Patientin rekrutiert, die älter als die durch das Anwendungsgebiet vorgegebene Grenze von 25 Jahren ist. Keine der beiden Studien schloss Patientinnen und Patienten ein, die jünger als 3 Jahre waren. Aus den Studien kann somit keine Schlussfolgerung zu jungen Patientinnen und Patienten unter 3 Jahren, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst sind, gezogen werden.

Gemäß Einschlusskriterien der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) handelt es sich bei der jeweiligen Studienpopulation um Patientinnen und Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv im Knochenmark oder Rezidiv nach erfolgter Stammzelltransplantation oder primärer Refraktärität nach zwei Zyklen einer Standard-Chemotherapie bzw. Refraktärität nach einem Zyklus Standard-Chemotherapie bei vorherigem Rezidiv. Jedoch konnten auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die intolerant gegenüber der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren waren oder für eine SZT nicht infrage kommen oder eine solche ablehnen. Für diese Patientinnen und Patienten ist nicht klar, ob diese die vom Anwendungsgebiet definierten Kriterien zum Rezidivstatus und/oder Refraktärität erfüllen. Es ist daher unklar, ob diese Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet umfasst sind.

Im Amendment 6 der Studie ELIANA (B2202) wurde die Wiederaufnahme der Rekrutierung von Patientinnen und Patienten beschrieben. Die Rekrutierung bezieht sich in Teilen auf Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko, die jedoch nicht die vom Anwendungsgebiet vorgegebenen Kriterien zum Rezidiv- bzw. Refraktärstatus vollständig erfüllen müssen. Dies betraf $n = 5$ Patientinnen und Patienten, die mit der Wiederaufnahme der Rekrutierung in die Studie eingeschlossen und $n = 4$, die daraufhin mit Tisagenlecleucel therapiert wurden. Wie viele Patientinnen und Patienten davon zur Teilpopulation 1 (mit hohem Rezidivrisiko) gehören und nicht zum AWG gehören, geht aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Tisagenlecleucel wurde ohne Besonderheiten zugelassen, jedoch wurde seitens der Zulassungsbehörde u. a. die Forderung nach weiteren (Langzeit)-Untersuchungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen eines Registers formuliert.

4.2 Design und Methodik der Studien

ELIANA (B2202)

Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische, internationale Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit (r/r) B-Zell-ALL. Patientinnen und Patienten wurden anhand der

präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und erst in die Studie eingeschlossen, nachdem die Fertigungsstätte für Tisagenlecleucel das jeweilige Aphereseprodukt der Patientin oder des Patienten erhalten und akzeptiert hatte. Im jüngsten Amendment der Studie (21. März 2019) wurde beschrieben, dass die im Amendment 5 (4. April 2017) abgeschlossene Rekrutierung wiederaufgenommen wurde und nunmehr Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko in die Studie aufgenommen werden können. Die Studie gliederte sich in folgende Phasen: Screening- und Vorbehandlungsphase, einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel, primäre Nachbeobachtungsphase, sekundäre Nachbeobachtungsphase, sofern die primäre Nachbeobachtungsphase vorzeitig beendet wurde, und Nachbeobachtungsphase bezüglich Überleben. In der Vorbehandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten nach Empfehlung der Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten. Zusätzlich erhielt ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung bis zur Infusion mit Tisagenlecleucel. Von den 97 in die Studie ELIANA (B2202) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 79 mit Tisagenlecleucel behandelt. Die verbleibenden 18 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden nicht mit Tisagenlecleucel behandelt, da 7 von ihnen vor der Infusion verstarben, für 8 weitere Herstellungsprobleme für Tisagenlecleucel auftraten und 3 Patientinnen und Patienten unerwünschte Ereignisse vor der Infusion aufwiesen.

Der pU legt mit dem Nutzendossier, dem Studienbericht und den Zusatzanalysen Ergebnisse aller in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum geforderten Datenschnitt 1. Juli 2019 vor. Es fehlen jedoch weiterhin deskriptive Informationen zur Dauer der Nachbeobachtung der sekundären Studienphase und Anzahl Patientinnen und Patienten, die sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der Nachbeobachtungsphase zum Gesamtüberleben bzw. in der Langzeitnachbeobachtung befanden. Der Verlauf der Studie konnte anhand der Studienunterlagen nicht vollständig nachvollzogen werden. Dies ist insbesondere zur Bewertung gewisser Endpunkte, wie z. B. Sicherheitsereignisse und deren Ergebnisse, von Relevanz. So unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte und Intervalle zwischen den Nachbeobachtungsphasen. Unerwünschte Ereignisse oder Begleitmedikation wurden in Abhängigkeit der primären oder sekundären Nachbeobachtungsphase vollständig oder nur teilweise erfasst. Es ist den Studien- und Ergebnisdarstellungen nicht zu entnehmen, auf welche Phase der Nachbeobachtung sich die Ergebnisdarstellungen beziehen bzw. aus welchen Nachbeobachtungsphasen Erhebungen zu den Endpunkten einfließen. Bei der Darstellung zur Begleitmedikation ist darüber hinaus unklar, ob es sich hierbei um begleitende Therapien zu Tisagenlecleucel oder bereits um Folgetherapien handelt. Insbesondere bei den antineoplastischen Therapien ist davon auszugehen, dass hier in Teilen auch Folgetherapien aufgeführt wurden. Informationen zur Durchführung einer allogenen SZT nach Infusion mit Tisagenlecleucel wurden nicht aufgeführt und konnten in den Studienunterlagen auf Populationsebene nicht identifiziert werden.

Für den primären Endpunkt Ansprechen erfolgte eine Erhebung zu Screening/Einschluss in die Studie und darauffolgend 1 Monat nach Gabe von Tisagenlecleucel. Hier wäre eine erneute Erhebung des Ansprechens vor Gabe von Tisagenlecleucel empfehlenswert gewesen, da zwischen Screening bzw. Studieneinschluss bis Infusion ein relativ langer Zeitraum liegen konnte und sich der Krankheitsstatus hätte verändern können. Eine Überschätzung der Ergebnisse des Endpunkts Ansprechen ist durch die von vielen Patientinnen und Patienten durchlaufene Chemotherapie zur Überbrückung bis zur Infusion mit Tisagenlecleucel nicht auszuschließen.

Das Studienprotokoll der Studie ELIANA (B2202) wurde einer Reihe Amendments unterzogen. Das letzte Amendment 6 vom 21. März 2019 beinhaltet wahrscheinlich nicht nur prospektive

Änderungen des Protokolls. Es wird dargelegt, dass die Rekrutierung neuer Patientinnen und Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko erfolgen soll. Gleichzeitig ist in diesem Protokoll angegeben, dass zum Datenschnitt am 13.04.2018 weitere 6 Patientinnen und Patienten gescreent, davon 5 eingeschlossen und 4 mit Tisagenlecleucel therapiert wurden, obwohl am 13.04.2018 die Rekrutierung (gemäß Amendment 5 vom 4. April 2017) abgeschlossen war. Es ist anzunehmen, dass die Wiederaufnahme der Rekrutierung vor dem Amendment 6 begonnen hat, was einer retrospektiven Dokumentation der Änderung im Studienablauf im Amendment 6 gleichkommen würde. Damit ergibt sich, dass für einen unbestimmten Zeitraum die Studiendurchführung nicht nach Studienprotokoll stattfand. Dieses Vorgehen erscheint ungewöhnlich für eine klinische Studie und erhöht insgesamt die Unsicherheit in das Vertrauen der Ergebnisse. Darüber hinaus ist die Rationale für die Untersuchung einer vom Anwendungsgebiet teilweise abweichenden Patientenpopulation, nämlich Teilpopulation 1 (siehe Tabelle 2), unklar. Es bleibt offen, warum zu diesem fortgeschrittenen Stadium des Studienverlaufs erneut Patientinnen und Patienten mit abweichenden Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert wurden.

In der Studie ELIANA (B2202) wurden die Dosisvorgaben im Amendment 3 vom 13. April 2016 für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg geändert. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 50 kg erhielten vor dem Amendment 3 eine Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel und nach dem Amendment eine Maximaldosis von $1,0\text{--}2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel. Zudem wurden bei 7 Patientinnen und Patienten eine niedrigere und bei 2 Patientinnen oder Patienten eine höhere Dosis verabreicht, als gemäß Fachinformation vorgesehen ist. Inwiefern die Abweichungen von den Dosisvorgaben Einfluss auf die Studienergebnisse haben, ist unklar. Im EPAR wird aufgrund der Daten zur Pharmakodynamik geschlossen, dass die Tisagenlecleucel-Dosis nicht direkt mit der Anzahl von CAR-T-Zellen in vivo korreliert, da dies von der patientenindividuellen Proliferationsfähigkeit der Zellen abhängig sei [6]. Somit kann aufgrund der abweichenden Dosis von geringen Auswirkungen auf die Studienergebnisse ausgegangen werden.

Die statistischen Analysen wurden a priori geplant und sind gemeinsam mit der Fallzahlplanung, basierend auf dem Endpunkt Ansprechen gemäß CR/CRi, nachvollziehbar dargelegt. Mit der Wiederaufnahme der Rekrutierung soll der SAP entsprechend überarbeitet werden. Insgesamt sind bei dem vorgelegten Datenschnitt bereits Informationen von 5 Patientinnen und Patienten, mit erhöhtem Rezidivrisiko, in die Auswertung eingeflossen, zu denen noch kein aktualisierter SAP vorliegt.

Das Verzerrungspotential der Studie wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Zusätzlich wird das Vertrauen in die Ergebnisse geschwächt, da Informationen zum Verlauf der Studie unvollständig sind und weil die Dokumentation der Wiederaufnahme der Rekrutierung von Patientinnen und Patienten wahrscheinlich retrospektiv erfolgte.

ENSIGN (B2205J)

Die Studie ENSIGN (B2205J) ist eine in den USA durchgeführte, einarmige, multizentrische Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit (r/r) B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom. In die Studie wurden jedoch ausschließlich Patientinnen und Patienten mit B-Zell-ALL eingeschlossen. Die Studie ENSIGN (B2205J) weist das gleiche Studiendesign, den gleichen Studienverlauf sowie eine ähnliche Analysestrategie wie die Studie ELIANA (B2202) auf. Es wurden insgesamt 75 Patientinnen und Patienten in die Studie ENSIGN (B2205J) eingeschlossen,

von denen 64 Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Von den 11 Patientinnen und Patienten, die keine Infusion erhielten, verstarben 6, bevor die Infusion erfolgen konnte, und bei 5 Patientinnen und Patienten traten technische Probleme auf und das Zellprodukt konnte nicht freigegeben werden.

Der pU legt mit dem Nutzendossier, dem Studienbericht und den Zusatzanalysen Ergebnisse aller in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zum finalen Datenschnitt 24. Mai 2019 vor. Der Verlauf der Studie konnte anhand der vorgelegten Studienunterlagen nicht vollständig nachvollzogen werden. Es fehlen insbesondere Angaben zur Dauer der sekundären Studienphase und zum Anlass, warum die Studie beendet wurde. Aus den Unterlagen geht hervor, dass Patientinnen und Patienten sowohl die primäre als auch die sekundäre Nachbeobachtungsphase vorzeitig abbrechen, da der pU die Studie beendete.

Wie bereits für die Studie ELIANA (B2202) ausgeführt, hängt die unvollständige Nachvollziehbarkeit der Dauer der Nachbeobachtungsphasen unmittelbar mit der Bewertung der Ergebnisse verschiedener Endpunkte, wie Sicherheitsereignisse, und der Informationen zur Begleitmedikation zusammen (siehe oben, Studie ELIANA). Die Darstellung der Begleitmedikation enthält möglicherweise, wie bei der Studie ELIANA (B2202), Folgetherapien von Tisagenlecleucel. Eine entsprechende Differenzierung wurde vom pU nicht vorgenommen. Informationen zur allogenen SZT nach Infusion mit Tisagenlecleucel sind auch in der Studie ENSIGN (B2205J) nicht aggregiert für die Studienpopulation identifizierbar.

Hinsichtlich der Kritik zur Erhebung des Endpunkts Ansprechen sei ebenfalls auf die obigen Ausführungen zur Studie ELIANA (B2202) verwiesen, die in der Studie ENSIGN (B2205J) gleichermaßen zutreffend sind. Es bestehen Unsicherheiten hinsichtlich des Zeitpunkts des Ansprechens, da eine Veränderung des Krankheitsstatus bereits vor Gabe von Tisagenlecleucel möglich erscheint, insbesondere, weil alle Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhielten.

In der Studie ENSIGN (B2205J) wurde bis Amendment 3, datiert auf den 28. April 2016, nicht exakt nach den Dosisvorgaben der Fachinformation therapiert. Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 50 kg erhielten in der Studie ENSIGN (2205J) eine Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel. In der Fachinformation wird für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von > 50 kg eine Maximaldosis von $1,0\text{--}2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel angegeben. Ab Inkrafttreten des Amendments 3 wurden Patientinnen und Patienten fachinformationskonform therapiert. Insgesamt wurden 12 Patientinnen und Patienten mit einer niedrigeren Dosis therapiert, als gemäß Fachinformation vorgesehen ist. Es wird, wie oben dargelegt, von geringen Auswirkungen auf die Studienergebnisse ausgegangen.

Der für den finalen Studienbericht gültige SAP wurde am 2. Juli 2019 fertiggestellt. Der finale Datenschnitt erfolgte bereits am 24. Mai 2019, also vor Fertigstellung des SAP. Im finalen SAP wurden u. a. die Zusatzanalysen für die erneute Nutzenbewertung geplant.

Das Verzerrungspotential der Studie ENSIGN (B2205J) wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus erhöhen die mangelnden Informationen zum Verlauf der Studie die Unsicherheit in das Vertrauen der Ergebnisse.

Studie MT103-205 (externe Kontrolle)

Der pU legt im Modul 4 Analysen im Vergleich zu mehreren historischen Vergleichspopulationen vor. Zur Identifizierung von historischen Vergleichspopulationen führte der pU eine systematische

Literaturrecherche durch. Diese Suche ist nachvollziehbar dargelegt und wird als aktuell und valide zur Identifizierung von relevanten Publikationen bewertet.

Die Studie MT103-205 wird als mögliche externe Kontrolle für die Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) in die Nutzenbewertung aufgenommen. Grundlage der externen Kontrolle war neben der Publikation von Stackelberg et al. [33] die Nutzenbewertung von Blinatumomab [7] und die Publikation von Gore et al. [10], in der Individualdaten zum Gesamtüberleben der Population der Studie MT103-205 veröffentlicht wurden.

Die Planung, Durchführung und die Ergebnisse der indirekten Vergleiche werden in drei separaten Dokumenten dargelegt [17,18,23]. Aus den Vorüberlegungen zur Planung und Durchführung der indirekten Vergleiche geht hervor, dass eine Adjustierung für sich unterscheidende Studien- und Populationscharakteristika als notwendig angesehen wird. Unterschiede zwischen den Studienpopulationen, therapiert mit Blinatumomab und Tisagenlecleucel, bestehen laut Technical Report [17] in folgenden Charakteristika: Alter, Geschlecht, geographische Region, Refraktärstatus bzw. Refraktärität gegenüber der letzten vorangegangenen Therapie, Anzahl Rezidive, Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, Anteil Patientinnen und Patienten mit Blasten $\geq 50\%$, Anteil Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie sowie Patientinnen und Patienten mit extramedullärer Erkrankung. Für den MAIC orientierte sich die Auswahl der Adjustierungsfaktoren jedoch nicht nur an inhaltlichen Überlegungen, sondern auch an der praktischen Umsetzbarkeit. Aufgrund des limitierten Stichprobenumfangs war eine umfassende Adjustierung für identifizierte Unterschiede nicht möglich [17]. Die Angleichung erfolgte im vorgelegten MAIC lediglich für „Anzahl der Rezidive“ und „Durchführung einer vorherigen SZT“. Die Strukturgleichheit, bedingt durch die fehlende Randomisierung, kann auch durch die Adjustierung nicht hergestellt werden, da nicht für alle relevanten bekannten und unbekanntenen Faktoren kontrolliert werden kann. Zudem lagen Informationen zu den Confoundern lediglich in aggregierter Form vor, sodass die Verteilung der Confounder in der Population nicht berücksichtigt werden konnte. Durch die mangelnde Berücksichtigung aller relevanten Confounder und die Art der Information der Confounder verbleibt residuales Confounding. Die Ergebnisse des MAIC weisen zudem für die untersuchten Endpunkte Effekte in einer Größenordnung auf, die auch durch systematische Verzerrung zustande kommen könnten, welche durch die unzureichende Adjustierung nicht ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus sei angemerkt, dass ein MAIC von unkontrollierten Studien, d. h. ohne einen Brückenkomparator, nicht geeignet ist, um ergebnissichere Aussagen von Tisagenlecleucel gegenüber Blinatumomab zu treffen. Es handelt sich vielmehr um einen naiven Vergleich absoluter Schätzer, wobei eine Re-Gewichtung der Patientinnen und Patienten der Tisagenlecleucelstudien zur Anpassung hinsichtlich der Charakteristika der Studienpopulation, behandelt mit Blinatumomab, erfolgt. In der Gesamtschau können aufgrund der fehlenden Berücksichtigung aller bekannten Störgrößen und wegen der Anwendung eines MAIC ohne Brückenkomparator keine validen vergleichenden Ergebnisse generiert werden. Die Ergebnisse wurden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Der indirekte Vergleich zum Gesamtüberleben basierend auf individuellen Patientendaten wurde mittels Cox-Regression unter Berücksichtigung von verfügbaren Confoundern durchgeführt [23]. Die Operationalisierung zur Erfassung des Gesamtüberlebens in der Studie MT103-205 und in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) erscheint geeignet, um eine vergleichende Datenanalyse mit individuellen Patientendaten durchzuführen. Für bestehende Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen müssen in einer solchen vergleichenden Analyse adäquate Adjustierungen vorgenommen werden. Eine vollständige Adjustierung war jedoch nicht möglich,

da in der Publikation von Gore et al. [10] lediglich Informationen für eine limitierte Anzahl an Confoundern und prognostischen Faktoren zur Verfügung stand. Eine Adjustierung für Remissionsdauer nach erstem Ansprechen, Anteil Patientinnen und Patienten mit Blasten $\geq 50\%$ und Patientinnen und Patienten mit extramedullärer Erkrankung konnte aufgrund mangelnder Informationen auf patientenindividueller Ebene nicht erfolgen. Darüber hinaus bestehen Unterschiede in den Populationen durch die Formulierung der Ein- und Ausschlussgründe, wie den Altersgrenzen und dem Einschluss von Ph+ ALL-Patientinnen und -Patienten, welche ebenfalls nicht bei der Adjustierung berücksichtigt werden konnten. Die Strukturgleichheit der beiden Vergleichsarme konnte somit durch statistische Verfahren und die limitierte Möglichkeit, Störgrößen und prognostische Faktoren zu berücksichtigen, nicht erreicht werden. Aus diesem Grund wurde der indirekte Vergleich basierend auf individuellen Patientendaten nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Darüber hinaus wird im Bericht eingeräumt, dass der indirekte Vergleich möglicherweise durch nicht erhobene und/oder nicht bekannte Confounder verzerrt sei. Weiterhin sei angemerkt, dass der vergleichende Effektschätzer nicht die Größenordnung erreicht, dass trotz systematischer Verzerrungen von einem tatsächlichen Effekt auszugehen ist. In der Gesamtschau konnte im Bericht [23] nicht überzeugend dargelegt werden, dass die vergleichende und adjustierte Analyse der individuellen Patientendaten der Studien zu Tisagenlecleucel und Blinatumomab valide Schlüsse zum Gesamtüberleben ermöglicht.

4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie Mortalität werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) berücksichtigt. Die Erhebung der Mortalität ist für Patientinnen und Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, nachvollziehbar dargelegt. Jedoch fehlt eine Beschreibung zur systematischen und strukturierten Nachbeobachtung zum Vitalstatus bei Patientinnen und Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten. Die Validität der Ergebnisse der Gesamtmortalität ist dadurch nicht abschließend bewertbar.

In der Studie ELIANA (B2202) verstarben bis zum Datenschnitt am 1. Juli 2019 44 der 97 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Die mediane Beobachtungszeit betrug fast 25 Monate. Das mediane Überleben wurde nicht erreicht. Nach 2 Jahren betrug das Gesamtüberleben 57,5 %. Das bedeutet, dass mehr als die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten das 2. Jahr nach Studieneinschluss überlebt haben. Fast jeder 5. Studienteilnehmende wurde nicht mit Tisagenlecleucel behandelt. Von den 18 nicht therapierten Patientinnen und Patienten verstarben 16 und 2 Patientinnen und Patienten wurden aufgrund von Lost to Follow-up zensiert. Der Anteil der Zensierungen wegen Lost to Follow-up war bei den infundierten Patientinnen und Patienten (FAS) relativ hoch mit 14 von 79 Patientinnen und Patienten. Gründe, warum diese Patientinnen und Patienten bezüglich Gesamtüberleben nicht nachbeobachtet werden konnten, wurden vom pU nicht genannt.

In der Studie ENSIGN (B2205J) verstarben bis zum finalen Datenschnitt am 24. Mai 2019 36 der 75 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Die mediane Beobachtungszeit betrug 13,6 Monate. Das mediane Überleben beträgt 25,9 Monate. Jedoch wird diese Angabe als unsicher bewertet, da eine Vielzahl an Zensierungen vor dem Erreichen des medianen Überlebens erfolgte (siehe Abbildung 6). Insbesondere der hohe Anteil an Zensierungen durch Lost to Follow-up mit insgesamt 26,7 % ist hier von Bedeutung. Circa die Hälfte der nicht infundierten Patientinnen und Patienten (5 von 11 Teilnehmenden) konnten bezüglich Überleben nicht nachbeobachtet werden.

Dies traf auch auf 15 der 64 infundierten Patientinnen und Patienten (FAS) zu. Gründe für Lost to Follow-up wurden nur für einen Teil der Population berichtet. Während bei den infundierten Patientinnen und Patienten 14 der 15 Betroffenen in eine andere Studie zur Langzeitnachbeobachtung übergangen und 1 Patientin oder Patient die Studie abbrach, sind keine Gründe für Lost to Follow-up für nicht infundierte Patientinnen und Patienten angegeben. Eine Verzerrung des medianen Überlebens kann nicht ausgeschlossen werden. Ausschlaggebend dafür sind die Zensierungen durch Lost to Follow-up bei den nicht-infundierten Patientinnen und Patienten. Nimmt man an, dass diese Patientinnen und Patienten nicht bis zum medianen Überleben von 25,9 Monaten überlebten, so führt dies zu einer Überschätzung des medianen Überlebens. Der Übergang der infundierten Patientinnen und Patienten in eine andere Studie und die daraus resultierenden Zensierungen als Lost to Follow-up führen zu einem unpräzisen Schätzer des medianen Überlebens. Dies wird dadurch verstärkt, dass nur ein limitierter Stichprobenumfang von 75 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vorliegt. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, ob weitere Erhebungen zum Vitalstatus aus der Langzeitnachbeobachtung mit den bisher gesammelten Informationen zum Gesamtüberleben gemeinsam ausgewertet werden sollen. Eine längere Nachbeobachtung der Studienpopulation hinsichtlich Gesamtüberleben wäre zur Ableitung ergebnissicherer Aussagen hilfreich.

Die Ergebnisse zur Mortalität sind für beide Studien lediglich deskriptiv, da es sich um einarmige Studien ohne Kontrolle bzw. ohne adäquate Analysen einer externen Kontrollgruppe handelt.

Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität

Von den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten verstarben bis zum jeweils dargestellten Datenschnitt 45,6 % bzw. 48,0 % in der Studie ELIANA (B2202) bzw. ENSIGN (B2205J). In der Studie ELIANA (B2202) wurde bei einer medianen Beobachtungszeit von 24,9 Monaten das mediane Überleben bislang nicht erreicht. In der Studie ENSIGN (B2205J) beträgt das mediane Überleben 25,9 Monate bei einer medianen Beobachtungszeit von 13,6 Monaten. Die Angabe zum medianen Überleben wird aufgrund der kurzen medianen Beobachtungszeit und dem großen Anteil an Zensierungen vor Erreichen des medianen Überlebens als sehr unsicher eingeschätzt. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.4 Morbidität

Die Endpunkte Ansprechen (CR/CRi), rezidivfreies Überleben und minimale Resterkrankung werden nicht als unmittelbar patientenrelevant erachtet und deshalb in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. In der Endpunktkategorie Morbidität wird der Endpunkt EQ-5D VAS für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Rücklaufquoten der EQ-5D VAS betragen bezogen auf die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lediglich zu Screening mehr als 70 %. Zu Studienmonat 3 liegen Informationen von nur noch 56 % der Patientinnen und Patienten vor, sodass daraus keine validen Schlüsse zur Morbidität abgeleitet werden können.

Zusammenfassende Einschätzung zur Morbidität

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

4.5 Lebensqualität

In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird der Endpunkt PedsQL für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Rücklaufquoten des Instruments PedsQL erreichten bezogen auf die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu keinem Erhebungszeitpunkt 70 %. Auf dieser Datengrundlage können keine validen Schlüsse zur Lebensqualität abgeleitet werden.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

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

4.6 Sicherheit

In den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) unterscheidet sich die Erhebung von Sicherheitsendpunkten je nach Studienphase. Eine vollständige und umfängliche Erfassung aller UE erfolgt ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zum Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Brachen Patientinnen und Patienten die primäre Nachbeobachtungsphase vorher ab, traten sie in die sekundäre Nachbeobachtungsphase ein, in der nur noch eine selektive Erhebung der UE vorgesehen war. Zudem war ab Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtung nur noch eine selektive Erhebung von UE vorgesehen. Vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte die Erhebung von UE ebenfalls selektiv. Dies schließt auch (teilweise) die Zeit ein, in der die Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhielten. Es wird davon ausgegangen, dass lediglich ab Beginn der Lymphozytendepletion bis zu Studienmonat 12, sofern der jeweilige Patient oder die Patientin noch in der primären Nachbeobachtung war, UE valide und vollumfänglich erfasst wurden. Aus diesem Grund wurde die Darstellung der Sicherheitsereignisse auf diesen Zeitraum beschränkt. Dieser Nachbeobachtungszeitraum wird in drei Phasen gegliedert: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; Infusion bis Studienwoche 8 und Woche 9 bis Studienmonat 12.

In beiden Studien wurde die mediane Beobachtungsdauer der Patientinnen und Patienten in den einzelnen Studienphasen Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; Infusion bis Studienwoche 8 und Woche 9 bis Studienmonat 12 nicht berichtet und sei laut pU nicht berechenbar. Es ist sehr wahrscheinlich, dass nicht alle Patientinnen und Patienten die gleiche Beobachtungszeit beigetragen haben. Insbesondere die Studienphase zwischen Studienwoche 9 und Studienmonat 12 ist verhältnismäßig lang und nicht alle Patientinnen und Patienten der Sicherheitspopulation wurden bis Monat 12 nach Infusion vollständig bzgl. UE in der primären Phase nachbeobachtet. Die mediane Dauer der primären Nachbeobachtung beträgt in der Studie ELIANA 9,5 (Spanne: 0,4; 47,4) und in der Studie ENSIGN 6,3 (Spanne: 0,4 bis 48,1) Monate. Daraus kann geschlossen werden, dass in keiner der Erhebungsphasen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel die Erfassung von UE vollständig erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in die dargestellten Beobachtungsphasen zu UE auch Informationen aus der sekundären Nachbeobachtung eingeflossen sind. In der sekundären Nachbeobachtung erfolgte eine selektive Erfassung der UE.

Des Weiteren erfolgte die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach einer spezifisch für dieses UE entwickelten Einteilung der PGS-CRS. Das CTCAE-System war zwar zur Erfassung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in der Studie ELIANA (B2202) im Protokoll prä-spezifiziert, wurde jedoch laut Modul 4 und den Ergebnisberichten im Studienbericht nicht eingesetzt.

Bei der Interpretation der UE ist zudem zu beachten, dass diese jeweils Inzidenzen, d. h. (Neu)Auftreten von UE bzw. Verschlimmerung des bereits bestehenden UE darstellen. UE, die bereits in der vorherigen Studienphase aufgetreten sind und weiterhin fortbestehen, werden in der folgenden Phase nicht separat dargestellt. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte werden deskriptiv dargestellt, da keine adäquate Vergleichspopulation vorliegt.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion traten in der Studie ELIANA (B2202) bei 79,2 % der Patientinnen und Patienten UE bzw. bei 39,0 % UE der Grade 3 und 4 auf. UE waren am häufigsten in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Untersuchungen“ berichtet. SUE traten bei 10,4 % der Patientinnen und Patienten auf, wobei in keiner SOC oder PT die Darstellungsgrenze von 5 % überschritten wurde.

Die Ergebnisse zu UE während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion in der Studie ENSIGN (B2205J) sehen ähnlich aus. Es traten bei 83,6 % der Patientinnen und Patienten UE bzw. bei 62,3 % UE der Grade 3 und 4 auf. UE waren am häufigsten in der SOC „Untersuchungen“ zu verzeichnen. SUE wurden von 14,8 % der Patientinnen und Patienten berichtet. Mit einer Inzidenz von mind. 5 % traten in der SOC „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“ die meisten SUE in dieser Beobachtungsphase auf.

In dem Studienabschnitt ab Infusion bis Woche 8 war die Inzidenz von UE am höchsten mit > 98 % aller Patientinnen und Patienten in beiden Studien. In der Studie ELIANA (B2202) traten UE insbesondere in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ und im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ auf. UE der Schweregrade 3 und 4 waren am häufigsten in den SOC „Untersuchungen“ und im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ zu verzeichnen. Dies spiegelte sich auch in den SUE wider, die mit Abstand am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom auftraten.

In der Studie ENSIGN (B2205J) wurden UE am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ und im PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ beobachtet. UE der Grade 3 und 4 wurden am häufigsten in der SOC „Untersuchungen“ und im PT „Leukozytenzahl vermindert“ berichtet. SUE traten mit Abstand am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom auf.

Im Zeitraum zwischen Studienwoche 9 und Studienmonat 12 traten in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) bei mehr als 80 % der Patientinnen und Patienten UE und bei mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten UE der Schweregrade 3 und 4 auf. Am häufigsten traten UE in der SOC „Infektionen und Infestationen“ auf. In der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ traten in diesem Zeitraum in beiden Studien deutlich weniger Ereignisse als im vorangegangenen Beobachtungszeitraum auf. UE der Schweregrade 3 und 4 und SUE zeigten sich in beiden Studien am häufigsten in der SOC „Infektionen und Infestationen“.

In der Studie ELIANA (B2202) wurden mit dem SAP, Version 3.0, UE von besonderem Interesse abweichend vom Protokoll als wichtig identifiziert und potentielle Risiken auf Basis des RMP der EMA [24] definiert. In der Studie ENSIGN findet sich in den Studienunterlagen kein Verweis auf den RMP. In beiden Studien werden jedoch die wichtigen identifizierten Risiken des RMP als UE von besonderem Interesse ausgewertet: Zytokin-Freisetzungssyndrom, hämatopoetische Zytopenie (mit Fortbestehen am Tag 28), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse, Tumor-Lyse-Syndrom, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie. Auswertungen zu den als wichtige potentielle Risiken definierten UE wurden nicht vorgelegt. Aufgrund der Änderungen der Definition der UE von besonderem Interesse liegen keine Angaben zu den im

Protokoll präspezifizierten UE von besonderem Interesse, nämlich febrile Neutropenie und transiente neurologische Ereignisse, vor. Da die Änderungen in Absprache mit der EMA erfolgten, ist davon auszugehen, dass keine ergebnisgesteuerte Berichterstattung erfolgte. Es ist jedoch unklar, warum in der letzten Änderung des Protokolls der Studie ELIANA (B2202) die Anpassung der UE von besonderem Interesse nicht erfolgte, obwohl zu diesem Zeitpunkt bereits der RMP [24] vorlag.

In beiden Studien wurde in den 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel das Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms am häufigsten berichtet. Das Tumor-Lyse-Syndrom trat in der Studie ENSIGN (B2205J) bei einer Patientin bzw. einem Patienten und in der Studie ELIANA (B2202) bei 4 Patientinnen und Patienten auf. Die anderen UE von besonderem Interesse traten bei ca. 40 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ELIANA (B2202) bzw. 30 % bis 40 % der Patientinnen und Patienten in der Studie ENSIGN (B2205J) auf. Im Zeitraum ab Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 waren in beiden Studien Infektionen die am häufigsten berichteten UE von besonderem Interesse.

Zu den Patientinnen und Patienten, die ein Zytokin-Freisetzungssyndrom erlitten, legte der pU weiterführende Untersuchungen vor. Die mediane Zeit zwischen Infusion und Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 3 und 4,5 Tage und schwankte zwischen 1 und 22 Tagen in beiden Studien. Keiner der betroffenen Patientinnen und Patienten verstarb an diesem UE. In der Studie ELIANA benötigten ca. 60 % und in der Studie ENSIGN 40 % der Betroffenen eine intensivmedizinische Behandlung. Die mediane Dauer des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 6 bis 8 Tage und schwankte zwischen 1 und 36 Tagen. In der Studie ELIANA (B2202) erhielt ca. die Hälfte der Patientinnen und Patienten eine systemische Therapie mit Anti-Zytokinen. In der Studie ENSIGN (B2205J) traf dies auf lediglich 26 % der Betroffenen zu.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten traten UE auf. Insbesondere in den ersten 8 Wochen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel berichtete die Mehrheit der Patientinnen und Patienten UE, UE der Schweregrade 3 und 4 und SUE. Auffällig ist das UE Zytokin-Freisetzungssyndrom, welches als häufigstes PT in den ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucelgabe auftrat. Dieses UE trat zeitlich verzögert auf, im Median an Tag 3 bis 5 (Spanne 1–22 Tage), nach der Infusion mit Tisagenlecleucel und bildete sich nach einer medianen Dauer von 6 bis 8 Tagen (Spanne 1–36 Tage) zurück.

Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs, des limitierten Stichprobenumfangs und der selektiven Erhebung nach spätestens 12 Monaten nach Infusion von Tisagenlecleucel ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit, insbesondere im Hinblick auf Aussagen zur Langzeitsicherheit, nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Kymriah darf nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung durchgeführt werden.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tisagenlecleucel ist zugelassen für Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patientinnen und Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel basiert auf den zulassungsbegründenden Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J). Es handelt sich bei beiden Studien (ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)) um einarmige, multizentrische, unkontrollierte Studien der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit (r/r) B-Zell-ALL.

Die vom pU vorgelegten Analysen zu externen Kontrollpopulationen wurden aufgrund mangelnder Strukturgleichheit bzw. nicht ausreichender Angleichung der vorhandenen Unterschiede zwischen den Vergleichspopulationen als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt und für diese nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst. Alle dargestellten Ergebnisse unterliegen aufgrund des Studiendesigns und der jeweiligen Einschränkungen des dargestellten Endpunkts einem hohen Verzerrungspotential.

Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 1. Juli 2019 und ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 24. Mai 2019

Endpunkt	ELIANA (B2202)	ENSIGN (B2205J) ¹
Mortalität	N = 97	N = 75
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	44 (45,6)	36 (48,0)
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI]	n. b. [19,4; n. b.]	25,9 [10,2; 37,7]
Gesamtüberleben Studienmonat 6, KM-Schätzer % [95%-KI]	77,0 [67,1; 84,2]	78,7 [67,1; 86,5]
Gesamtüberleben Studienmonat 12, KM-Schätzer % [95%-KI]	69,5 [59,2; 77,7]	59,9 [47,4; 70,3]
Sicherheit¹⁾	N = 79²⁾ / N = 74³⁾	N = 64²⁾ / N = 56³⁾
UE CTCAE-Grad 3/4 ⁴⁾ , n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	66 (83,5)	54 (84,4)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	36 (48,7)	26 (46,4)
SUE, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	54 (68,4)	46 (71,9)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	23 (31,1)	21 (37,5)
Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	61 (77,2)	50 (78,1)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	k. A.	k. A.
Hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	33 (41,8)	27 (42,2)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	₋₅₎	₋₅₎
Infektionen, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	34 (43,0)	26 (40,6)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	40 (54,1)	33 (58,9)

Endpunkt	ELIANA (B2202)	ENSIGN (B2205J) ¹⁾
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	35 (44,3)	27 (42,2)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	15 (20,3)	8 (14,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	31 (39,2)	19 (29,7)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	5 (6,8)	2 (3,6)
Tumor-Lyse-Syndrom, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	4 (5,1)	1 (1,6)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	1 (1,4)	1 (1,8)

¹⁾ Angaben beziehen sich auf das (Neu)Auftreten von UE oder Verschlimmern von bereits bestehenden UE. Angaben beziehen sich auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis.

²⁾ Anzahl der für Sicherheit nachbeobachteten Studienteilnehmer im Zeitraum ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8.

³⁾ Anzahl der für Sicherheit nachbeobachteten Studienteilnehmer im Zeitraum ab Studienwoche 8 bis Studienmonat 12.

⁴⁾ 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 Einteilung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte mittels PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom).

⁵⁾ UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; n. b.: nicht berechenbar; UE: unerwünschte(s) Ereignis(se); SUE: schwerwiegende UE

Referenzen

1. **Amgen.** Blincyto 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 2019. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. **Amgen.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Blinatumumab (BLINCYTO) Modul 4 B: Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 13.02.2019. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13_Modul4B_Blinatumomab.pdf.
3. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al.** Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-4649.
4. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol* 2006;31(7):698-702.
5. **DeMets DL, Lan KK.** Interim analysis: the alpha spending function approach. *Stat Med* 1994;13(13-14):1341-1352; discussion 1353-1346.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah (Tisagenlecleucel): European public assessment report; EMEA/H/C/004090/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 28.06.2018. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Blinatumomab (AWG B) [online]. Berlin (GER): G-BA; 15.05.2019. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL) [online]. Berlin (GER): G-BA; 17.12.2018. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2568/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_ALL-D-376.pdf.
9. **Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al.** Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120(9):1868-1876.

10. **Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, O'Brien MM, Bader P, et al.** Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer Journal* 2018;8(9):80.
11. **Grupp S, Hu ZH, Zhang Y, Keating A, Pulsipher MA, Philips C, et al.** Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry [ASH 2019 Poster]. 2019.
12. **Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, et al.** Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(23):6043-6049.
13. **Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al.** Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1917-1923.
14. **Lauten M, Mörücke A, Beier R, Zimmermann M, Stanulla M, Meissner B, et al.** Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica* 2012;97(7):1048-1056.
15. **Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al.** Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439-448.
16. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2013. Plymouth Meeting: NCCN; 2013.
17. **Novartis.** MAIC Technical Report: Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic- Leukemia (r/r pALL). MAIC Technical Report: CTL019 vs. Blinatumomab, Clofarabine + Etoposide + Cyclophosphamide (CEC), Clofarabine Monotherapy, Salvage Chemotherapy, and Salvage Treatment. EVA-23186; Version 5.3 [unveröffentlicht]. 2020.
18. **Novartis.** MAIC Technical Report: Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia (r/r pALL). Appendix to MAIC Technical Report: Sensitivity Analyses. EVA-23186; Version 4.2 [unveröffentlicht]. 2020.
19. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (CCTL019B2202) (ELIANA): Report for additional analysis [unveröffentlicht]. 2020.
20. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (CCTL019B2202): study report [unveröffentlicht]. 2019.

21. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (CCTL019B2205J) (ENSIGN): Report for additional analysis [unveröffentlicht]. 2020.
22. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ENSIGN) (CCTL019B2205J): study report [unveröffentlicht]. 2019.
23. **Novartis.** Study Report: Indirect Treatment Comparison of Overall Survival for Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Using Patient-Level Data [unveröffentlicht]. 2020.
24. **Novartis.** Tisagenlecleucel (CTL019): EU Safety Risk Management Plan, Version 1.3 [unveröffentlicht]. 2018.
25. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah), Modul 4A; Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 13.03.2020.
26. **Novartis Pharma.** Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. 2018. [Zugriff: 02.04.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
27. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007;5:70.
28. **Simon R.** Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. Control Clin Trials 1989;10(1):1-10.
29. **Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D.** The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambul Pediatr 2003;3(6):329-341.
30. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. J Behav Med 2002;25(2):175-193.
31. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. Med Care 1999;37(2):126-139.
32. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. Arthritis Rheum 2002;46(3):714-725.
33. **Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al.** Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2016;34(36):4381-4389.