

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Refraktäre oder rezidierte pädiatrische akute
lymphatische B-Zell-Leukämie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	16
Abkürzungsverzeichnis	20
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	25
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	26
4.2 Methodik	44
4.2.1 Fragestellung	44
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	46
4.2.3 Informationsbeschaffung	49
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	49
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	49
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	52
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	53
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	53
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	55
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	55
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	57
4.2.5.3 Meta-Analysen	72
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	73
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	73
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	88
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	89
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	94
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	94
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	99
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT	101

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	101
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	101
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	101
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	102
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	102
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	102
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	104
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	105
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	105
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	105
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	105
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	106
4.3.2.2.3.1	< Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	106
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	107
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	107
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	108
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	108
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	109
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	110
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	112
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	114
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	118
4.3.2.3.2.1	Charakteristika des adjustierten Vergleichs.....	118
4.3.2.3.2.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel	131
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.1	Mortalität	181
4.3.2.3.3.2	Morbidität	218
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	290
4.3.2.3.3.4	Verträglichkeit.....	301
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	391
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	401
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	407
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	407
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	410
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	438
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	439
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	439
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	439

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	439
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	439
4.6 Referenzliste.....	441
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	454
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken	460
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	463
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	465
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	496
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	550
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen	601

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Evidenzquellen im Dossier	30
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel).....	31
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel)	33
Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den adjustierten Vergleichen	38
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel).....	47
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel)	48
Tabelle 4-8: Abschnitte zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	56
Tabelle 4-9: Überblick über die Patientenzahlen in den jeweiligen Analysesets des adjustierten Vergleiches	58
Tabelle 4-10: Matrix der erhobenen Patientencharakteristika	59
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	60
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den adjustierten Vergleichen	61
Tabelle 4-13: Definition der Kategorien des Therapieansprechens (Studien ELIANA , ENSIGN und B2001X sowie der PID-Register).....	66
Tabelle 4-14: Normative Mittelwerte des PedsQL für gesunde Kinder.....	70
Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	75
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-26: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	97
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-29: Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen.....	100
Tabelle 4-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	100
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	102
Tabelle 4-32: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	103
Tabelle 4-33: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	103
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	103
Tabelle 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	104
Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	106
Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	106
Tabelle 4-38: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>.....	106
Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	107
Tabelle 4-40: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-41: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .	109
Tabelle 4-42: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit bisherigen Therapieoptionen.....	113
Tabelle 4-43: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	115
Tabelle 4-44: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117

Tabelle 4-45: Übersicht der identifizierten wichtigen/sehr wichtigen Confounder, deren Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet und entsprechende Abbildbarkeit in Registerdaten.....	125
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Registerstudie des adjustierten Vergleiches der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten (PID-Register)	127
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Registerstudie des adjustierten Vergleiches der Studien ELIANA mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten (PID-Register)	129
Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen	135
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	136
Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	138
Tabelle 4-52: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie A2205B mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-54: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-55: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie ELIANA	147
Tabelle 4-56: Übersicht bisheriger Datenschnitte der Studie ELIANA	149
Tabelle 4-57: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Tabelle 4-58: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der Studie ELIANA :.....	152
Tabelle 4-59: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie ELIANA	153
Tabelle 4-60: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	155
Tabelle 4-61: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie ENSIGN	156
Tabelle 4-62: Übersicht bisheriger Datenschnitte der Studie ENSIGN	158
Tabelle 4-63: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158

Tabelle 4-64: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der Studie ENSIGN :	160
Tabelle 4-65: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie ENSIGN	161
Tabelle 4-66: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-67: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie B2001X	165
Tabelle 4-68: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Tabelle 4-69: Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären Follow-up Phase der Studie B2001X :	169
Tabelle 4-70: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie B2001X	170
Tabelle 4-71: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie A2205B	173
Tabelle 4-72: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den adjustierten Vergleichen	180
Tabelle 4-75: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen	181
Tabelle 4-76: Hauptanalyse ; Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	187
Tabelle 4-77: Ergänzende Analyse ; Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben des adjustierten Vergleichs der Studie ELIANA mit historischem Kontrollarm auf Basis der gepoolten Registerdaten	188
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	190
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	193
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	196
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	199
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	203
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	205
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	209

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	212
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	215
Tabelle 4-87: Operationalisierung von Gesamtremissionsrate – weitere Untersuchungen..	218
Tabelle 4-88: Hauptanalyse ; Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtremissionsrate des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	224
Tabelle 4-89: Ergänzende Analyse ; Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtremissionsrate des adjustierten Vergleichs der Studie ELIANA mit historischem Kontrollarm auf Basis der gepoolten Registerdaten	225
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtremissionsrate aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	226
Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtremissionsrate aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	228
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtremissionsrate aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	230
Tabelle 4-93: Operationalisierung von Minimale Resterkrankung – weitere Untersuchungen.....	232
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt Minimale Resterkrankung aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	235
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt Minimale Resterkrankung aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	237
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt Minimale Resterkrankung aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-97: Operationalisierung von Remissionsdauer – weitere Untersuchungen.....	242
Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	248
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	250
Tabelle 4-101: Operationalisierung von Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	252
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	256
Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	259
Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	262

Tabelle 4-105: Operationalisierung von Rezidivfreies Überleben – weitere Untersuchungen.....	265
Tabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	268
Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	270
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	273
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	275
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	278
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	279
Tabelle 4-112: Operationalisierung von EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen	283
Tabelle 4-113: Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS (Patienten \geq 8 Jahre) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	284
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D-VAS (Patienten \geq 8 Jahre) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	285
Tabelle 4-115: Operationalisierung von PedsQL – weitere Untersuchungen.....	290
Tabelle 4-116: Rücklaufquoten für die PedsQL (Patienten \geq 8 Jahre) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	291
Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (Patienten \geq 8 Jahre) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Summenscores)	292
Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt PedsQL (Patienten \geq 8 Jahre) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen)	297
Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	301
Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	315
Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT , die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten.....	316
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	320
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	323

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	325
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	327
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel	328
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	329
Tabelle 4-128: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie ELIANA	331
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	334
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	335
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	335
Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	336
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	337
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	338
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	338
Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	339
Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	341

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten, aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	341
Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	345
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	347
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	348
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel	350
Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	351
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	353
Tabelle 4-145: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in den Studie ENSIGN	355
Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	358
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	358
Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	359
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	361
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	361

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	363
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	364
Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	364
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	367
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	368
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	371
Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	373
Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	374
Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	376
Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel	377
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	379
Tabelle 4-162: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in den Studie B2001X	380
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	383
Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	383

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	384
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) , die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten) aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten	385
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	385
Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI [A2205B]) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie B2001X (LTFU) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	386
Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	387
Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel	388
Tabelle 4-171: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	392
Tabelle 4-172: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	397
Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Erkrankung-/Rezidivstatus des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	398
Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen für die Subgruppe SZT vor Baseline des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	399
Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Baseline Tumorlast im Knochenmark des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	400
Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen für die Subgruppe Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	401
Tabelle 4-177: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel	420
Tabelle 4-178: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel.....	425

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	430
Tabelle 4-180: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel	431
Tabelle 4-181: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	438
Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELIANA (CCTL019B2202)	496
Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENSIGN (CCTL019B2205J).....	514
Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie B2001X (CCTL019B2001X)	526
Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie LTFU (CCTL019A2205B)	542
Tabelle 4-186 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU mit historischen Kontrollen auf Basis der gepoolten Registerdaten	551
Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELIANA	556
Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENSIGN	568
Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B2001X	578
Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2205B	588
Tabelle 4-191: Charakterisierung der Studie CCTL019B2401.....	601
Tabelle 4-192: Charakterisierung der Interventionen	602
Tabelle 4-193: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register CIBMTR	603
Tabelle 4-194: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register CIBMTR , pädALL Patienten.....	605
Tabelle 4-195: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register EBMT	608
Tabelle 4-196: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten der Studie CCTL019B2401 – Register EBMT , pädALL Patienten	610
Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt BOR aus der Studie CCTL019B2401 Register CIBMTR mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten	615
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt BOR aus der Studie CCTL019B2401 Register EBMT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten.....	615
Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt DOR aus der Studie CCTL019B2401 Register CIBMTR mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten	616

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt EFS aus der Studie CCTL019B2401 Register CIBMTR mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten	617
Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CCTL019B2401 Register CIBMTR mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten	618
Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus der Studie CCTL019B2401 Register EBMT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten	618
Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie CCTL019B2401 Register CIBMTR mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	619
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus der Studie CCTL019B2401 Register EBMT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	620

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Studiendesign des adjustierten Vergleichs von Tisagenlecleucel mit Versorgungsdaten von Patienten aus drei Registern	30
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen	111
Abbildung 4-4: Studiendesign des adjustierten Vergleichs von Tisagenlecleucel mit Versorgungsdaten von Patienten aus drei Registern	121
Abbildung 4-5: Übersicht zur Identifizierung von Confoundern [23]	124
Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie ELIANA	144
Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie ENSIGN	154
Abbildung 4-8: Studiendesign der Studie B2001X	162
Abbildung 4-9: Studiendesign der Studie A2205B	171
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B), ITT (enrolled) mit historischem Kontrollarm auf Basis der gepoolten Registerdaten	187
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben des adjustierten Vergleichs der Studie ELIANA ITT (enrolled) mit historischem Kontrollarm auf Basis der gepoolten Registerdaten	189
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused)	192
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ITT (enrolled)	192
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused)	195
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ITT (enrolled)	195
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused)	198
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ITT (enrolled)	199
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused)	201

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ITT (enrolled)	202
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ITT (enrolled)	204
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused) 206	
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ITT (enrolled)	207
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused), Patienten mit Komplettremission	211
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel: ITT (enrolled), Patienten mit Komplettremission	211
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused), Patienten mit Komplettremission	213
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ITT (enrolled), Patienten mit Komplettremission	214
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused), Patienten mit Komplettremission	216
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Enrolled set (ITT), Patienten mit Komplettremission	217
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): FAS (infused), alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	247
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): FAS (infused), alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	249
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Remissionsdauer aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel: FAS (infused), alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	251
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): FAS (infused)	258

Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): ITT (enrolled)	258
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): FAS (infused)	261
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): ITT (enrolled)	261
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): FAS (infused)	263
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Ereignisfreies Überleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): ITT (enrolled)	264
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): FAS (infused) , alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	270
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): FAS (infused) , alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	272
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt rezidivfreies Überleben aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): FAS (infused) , alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	274
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): FAS (infused) , alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	277
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie B2001X mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): FAS (infused) , alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	279
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der Studie B2001X (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): FAS (infused) , alle Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten	281
Abbildung 4-44: Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwerte \pm SD): FAS (infused)	289
Abbildung 4-45: Veränderung des PedsQL (Gesamtscore) gegenüber Baseline aus der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwerte \pm SD): FAS (infused)	296

Abbildung 4-46: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie ELIANA (Stand: finaler Datenschnitt 17. November 2022); 513

Abbildung 4-47: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie **ENSIGN** (Stand: finaler Datenschnitt 24. Mai 2019); 525

Abbildung 4-48: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie **B2001X** (Stand: finaler Datenschnitt 13. Oktober 2020) 541

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson Murine Leukemia
AEGT	Adverse Event Group Term
AESI	Adverse Event of Special Interest [<i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>]
ALL	Akute lymphatische B-Zell-Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code [<i>Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code</i>]
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
ATT	Average Treatment Effect on Treated [<i>durchschnittlicher Behandlungseffekt unter den Behandelten</i>]
BCR	Breakpoint Cluster Region
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BFM (-Gruppe)	Berlin-Frankfurt-Münster (-Gruppe)
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BOR	Best Overall Response [<i>Bestes Gesamtansprechen</i>]
B-Zell-ALL	ALL-Fälle der B-Zelllinie
CAR	Chimeric Antigen Receptor [<i>Chimärer Antigenrezeptor</i>]
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle
CD	Cluster of Differentiation [<i>Unterscheidungsgruppen</i>]
CEC	Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIBMTR	Center for international blood and bone marrow transplant research
CIF	Cumulative Incidence Function
CKAS	Cellular Kinetic Analysis Set
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CMQ	MedDRA Customized Queries
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials

Abkürzung	Bedeutung
CR	Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]
CR1	First Complete Remission [<i>Erste komplette Remission</i>]
Cri	Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]
CRS	Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>]
CSR	Clinical Study Report [<i>Klinischer Studienbericht</i>]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTL019	Tisagenlecleucel
DAP	Data Analysis Plan
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>]
DMC	Data Monitoring Committee
DOR	Duration of Remission [<i>Remissionsdauer</i>]
DSMB	Data Safety Monitoring Board
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	electronic Case Report Form [<i>elektronischer Prüfbogen</i>]
EEA	European Economic Area
EFS	Event-Free Survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>]
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>]
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire
EQ-5D-Y	European Quality of Life-5 Dimensions Youth
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU-CTR	EU-Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FAS	Full Analysis Set (Infused Set)
FDA	Food and Drug Administration
FFP	Fresh Frozen Plasma
FL	Follikuläres Lymphom

Abkürzung	Bedeutung
FPFV	First-Patient-First-Visit [<i>ErsterPatient erste Visite</i>]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDPR	General Data Protection Regulation
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphatic Leukemia
GPOH	Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
GvHD	Graft-versus-Host-Disease [<i>Graft-versus-Host-Reaktion</i>]
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HLT	High Level Term
HR	Hazard Ratio
HSCT	Hämatopoetischen Stammzelltransplantation
HTA	Health-Technology-Assessment
i. v.	intravenös
ICF	Informed Consent Form [<i>Einverständniserklärung</i>]
ICTRP	International clinical trials registry platform
IEAS	Interim Efficacy Analysis Set
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent review committee [<i>Unabhängiges Reviewkomitee</i>]
ITT	Intention to Treat (Enrolled Set)
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LD-Chemotherapie	Lymphozyten-depletierende Chemotherapie
LPLV	Last-Patient Last Visit [<i>Letzter Patient letzte Visite</i>]
LS-MW	Least Squares-Mittelwert
LTFU	Long Term Follow Up [<i>Langzeit-Nachbeobachtung</i>]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]
MLL	Mixed-Lineage Leukämie
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement [<i>gemischtes Modell für wiederholte Messungen</i>]

Abkürzung	Bedeutung
MRD	Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. b.	nicht bestimmbar
n.z.	nicht zutreffend
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	Non Hodgkin Lymphom
OOS	Out Of specification
OR	Odds Ratio [<i>Chancenverhältnis</i>]
ORR	Overall Response Rate [<i>Gesamtremissionsrate</i>]
OS	Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]
pädALL	pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie
PAS	Pharmacokinetic Analysis Set
PDMA	Japanische Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom
PID	Patientenindividuelle Daten
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PS	Propensity Score
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
qPCR	quantitative Polymerase-Kettenreaktion
r/r	rezidiert/refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte Kontrollierte Studie</i>]
RD	Risikodifferenz
RFS	Relapse-free survival [<i>Rezidivfreies Überleben</i>]
RMP	Risk Management Plan
ROW	Rest of World [<i>Rest der Welt</i>]
RR	Relatives Risiko
SAESI	Serious Adverse Event of Special Interest [<i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>]
SD	Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]
SE	Standard Error [<i>Standardfehler</i>]

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Standard of Care [<i>Standardversorgung</i>] System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analog Skala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Aus Gründen der Prägnanz und einfacheren Lesbarkeit im Rahmen der Darstellung von komplexen medizinischen Sachverhalten und Studienergebnissen wird innerhalb des vorliegenden Moduls das generische Maskulinum verwendet. Die Verwendung des generischen Maskulinums dient lediglich der sprachlichen Vereinfachung und bezieht sich inhaltlich auf Personen aller Geschlechter. Die Wahl dieser Form soll keinesfalls eine Benachteiligung oder Ausgrenzung anderer Geschlechter zum Ausdruck bringen. Vielmehr zielt sie darauf ab, den Text flüssig und verständlich zu gestalten, ohne dabei auf wiederholende oder umständliche Formulierungen zurückzugreifen. Es ist zu beachten, dass sämtliche Personen, unabhängig von ihrem Geschlecht, gleichermaßen einbezogen und angesprochen werden.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Tisagenlecleucel ist eine gegen CD19 gerichtete autologe Immunzell-Therapie zur Behandlung von:

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.
- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

Im hier vorliegenden Modul 4A wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL) bewertet.

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom), dem Jahr 2016 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) und dem Jahr 2021 (Follikuläres Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [2-4]. Der Status wurde im Juli 2018 bzw. April 2022 bestätigt [5-7].

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt. Für Orphan Drugs ist im Nutzenbewertungsverfahren daher nach § 35a SGB V keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf Grundlage der Zulassungsstudien festgestellt [8].

Die Novartis Pharma GmbH hat am 14. September 2018 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der eingereichten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft. Dieser Beschluss wurde bis zum 15. März 2020 befristet. Auf Grundlage des – gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit § 8 Abs. 1 Nr. 5 des 5. Kapitels der G-BA VerfO – fristgerecht eingereichten Dossiers wurde vom G-BA am 17. September 2020 der „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bestätigt.

Der G-BA Beschluss vom 17. September 2020 wurde bis zum 1. September 2023 befristet [9]. Das vorliegende Dossier wird entsprechend zum Ablauf dieser Frist eingereicht.

Fragestellung

Ziel ist die erneute Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell Leukämie (r/r pädALL).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt anhand patienten-relevanter Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit auf Basis der bestmöglich verfügbaren Evidenz.

Datenquellen

Bei Planung des klinischen Studienprogramms zu Tisagenlecleucel wurde für die Studien ein einarmiges Studiendesign gewählt, da mit den wenigen anderen verfügbaren Behandlungsoptionen innerhalb des Anwendungsgebiets kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte. Tisagenlecleucel stellte dagegen eine Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) dar. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Auf einen Kontrollarm wurde daher verzichtet.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche wurde dementsprechend keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im hier relevanten Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert. Im Anwendungsgebiet liegen die folgenden klinischen Studien mit Tisagenlecleucel vor: **ELIANA** (CCTL019B2202), **ENSIGN** (CCTL019B2205J), **B2001X** (CCTL019B2001X) sowie eine **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (LTFU) A2205B** (CCTL019A2205B).

- Klinische Zulassungsstudie **ELIANA** (CCTL019B2202), eine einarmige, multizentrische, internationale Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) B-Zell-ALL mit finalem Datenschnitt vom 17. November 2022. Diese Studie wurde in Australien, Europa, Kanada, Japan und den USA durchgeführt [10].
- Klinische Zulassungsstudie **ENSIGN** (CCTL019B2205J), eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit r/r B-Zell-ALL mit finalem Datenschnitt vom 24. Mai 2019. Diese Studie wurde nur in US-amerikanischen Studienzentren durchgeführt [11].
- **B2001X** (CCTL019B2001X), eine einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei pädiatrischen / jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL einschließlich vorheriger anti-CD19-Therapie zu Behandlung von Patienten zwischen Beendigung der Rekrutierungsphase der zulassungsrelevanten Studie ELIANA und der Zulassung mit finalem Datenschnitt

vom 13. Oktober 2020. Diese Studie wurde in Europa, Norwegen, Kanada und Japan durchgeführt [12].

- CAR-T Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (**LTFU A2205B**) (CTL019A2205B), eine prospektive Studie zur Langzeit-Nachbeobachtung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Therapie in klinischen Studien von Novartis oder der University of Pennsylvania erhalten haben. Die Patienten wurden für 15 Jahre nach ihrer letzten CAR-T Infusion bezüglich Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet mit Datenschnitt vom 3. Mai 2022. Die Studie **A2205B** wurde als Basket-Protokoll konzipiert und in 17 Ländern durchgeführt [13].

Die Ergebnisse der Studien werden in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieprinzips von Tisagenlecleucel hat sich Novartis gegenüber der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) zu einer langfristigen Erfassung von Versorgungsdaten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel verpflichtet: einer Post-Authorization Safety Studie (**CCTL019B2401**), einer multizentrischen, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie mit einer Nachbeobachtungszeit nach Behandlung mit Tisagenlecleucel von bis zu 15 Jahren [14]. Ausgewertet wurden Daten aus den Registern des *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) und der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Die Darstellung der Ergebnisse der Studie erfolgt ausschließlich im Anhang 4-G.

Da die Zulassung von Tisagenlecleucel auf Basis einarmiger Studien erfolgte und in den systematischen Literatur- und Studienregisterrecherchen weder vergleichende Studien in Form einer RCT oder eines nicht-randomisierten Vergleichs identifiziert werden konnte, wurden von Novartis für die verfahrensrelevante Fragestellung nach dem medizinischen Zusatznutzen **quantitative, adjustierte Vergleiche** von Tisagenlecleucel auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) als historische Kontrollen generiert. Der Vergleich mit historischen Kontrollen war aus zwei Gründen notwendig. Erstens wird Tisagenlecleucel bei der hier betrachteten Patientengruppe in einem Krankheitsstadium angewendet, in dem alle für einen Kontrollarm in Frage kommenden zugelassenen Vergleichstherapien bereits vorgelagert eingesetzt wurden und damit therapeutisch ausgeschöpft sind – faktisch kommt keine zVT für eine vergleichende Studie in Frage. Zum anderen ist unter Berücksichtigung der klinischen Versorgungspraxis eine stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit in Deutschland für diese Patienten zu berücksichtigen. Daher ist die Durchführung einer prospektiven vergleichenden Studie in der Indikation der refraktärereren oder rezidivierten pädiatrischen B-Zell-Vorläufer ALL derzeit nicht umsetzbar und ein retrospektiver Vergleich mit historischen Daten aus der Versorgungsrealität zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens als adäquat einzustufen. Der G-BA hat in einem vergleichbaren Fall die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung aufgrund des Fehlens einer zVT und damit der nicht zu erwartenden Verbesserung der medizinischen Evidenzgrundlage als nicht umsetzbar erachtet [15].

Die Daten für den Vergleichsarm zu Tisagenlecleucel wurden aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum bezogen:

- ALL Rezidiv (ALL-REZ) Berlin-Frankfurt-Münster (BFM) Register (Charité Berlin): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren, therapierefraktär oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv; eingeschlossen bis September 2017 mit längst möglicher Nachbeobachtungzeit, mindestens jedoch bis Ende 2019.
- German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphatic Leukemia (GMALL)-Register (Universitätsklinikum Frankfurt): Erwachsene ≥ 18 Jahre, therapierefraktär oder mit Rezidiv nach Stammzelltransplantation (SZT), oder zweites oder späteres Rezidiv (unabhängig von einer SZT); eingeschlossen bis September 2017 mit längstmöglicher Nachbeobachtungzeit, mindestens jedoch bis Ende 2019.
- ALL-SCT BFM Register (Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit einem Rezidiv nach SZT; Rekrutierung bis 2013 (letzter Patient eingeschlossen), mit längst möglicher Nachbeobachtungzeit.

Diese Patientenregister sind nach Kenntnis des Sponsors die einzigen Register, die mit der Erhebung von Daten über pädiatrische Patienten und junge Erwachsene (bis einschließlich 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) beauftragt sind und bilden damit die relevanten Quellen für die Auswertung von PID im deutschsprachigen Raum. Das GMALL wurde dabei für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) als geeignete primäre Datenquelle bewertet [16].

Um die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber vorhandener Therapieoptionen in der Realversorgung (Standard of care, SOC) zu ermöglichen, wurde aus den zusammengefassten (gepoolten) patientenindividuellen Daten dieser drei Register mittels Adjustierung (Propensity Score [PS] Weighting) jeweils ein Kontrollarm für folgende Vergleiche gebildet:

- **Hauptanalyse:** Adjustierter Vergleich der **gepoolten Populationen** der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie der Patienten dieser drei klinischen Studien, die in die -Studie **A2205B** eingingen, gegen einen Kontrollarm (Standardversorgung; SOC) auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM.
- **Ergänzende Analyse:** Adjustierter Vergleich der Population der Studie **ELIANA** gegen einen Kontrollarm (SOC) auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM. Die international durchgeführte **ELIANA**-Studie (Australien, Europa, Kanada, Japan, USA) ist die pivotale, zulassungsrelevante Studie für Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund wurde spezifisch dieser Vergleich von **ELIANA** gegen einen

Kontrollarm auf Basis der gepoolten Patientendaten der Register als ergänzende Analyse gewählt.

Der Kontrollarm aus den gepoolten Patientendaten der Register wird nachfolgend als „gepoolte Registerdaten“ bezeichnet. Die methodische Beschreibung sowie Ergebnisdarstellung dieser Registerstudie erfolgen in Abschnitt 4.3.2.3.

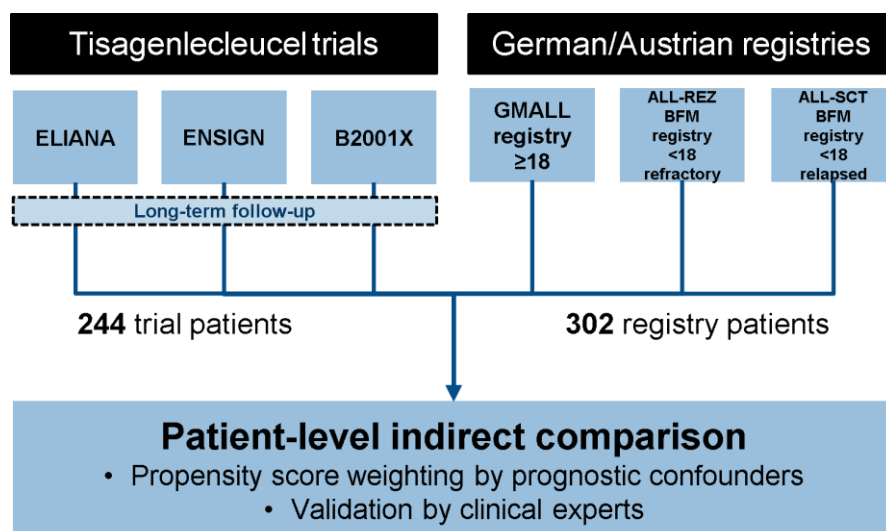


Abbildung 4-1: Studiendesign des adjustierten Vergleichs von Tisagenlecleucel mit Versorgungsdaten von Patienten aus drei Registern
 Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-1: Evidenzquellen im Dossier

Studie	Studientyp	Sponsor (ja/nein)	Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt	Referenz
Adjustierte Vergleiche				
Nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen (PID-Register)	<ul style="list-style-type: none"> Hauptanalyse: Adjustierter Vergleich der gepoolten Populationen der Studien ELIANA, ENSIGN und CCTL019B2001X gegen einen Kontrollarm auf Basis der gepoolten Registerdaten aus ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM. Ergänzende Analyse: Adjustierter Vergleich der Population der ELIANA-Studie gegen einen Kontrollarm auf Basis der gepoolten Registerdaten aus ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM. 	Ja	4.3.2.3	[17]

Studie	Studientyp	Sponsor (ja/nein)	Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt	Referenz
Einarmige Studien				
ELIANA (CCTL019B2202; NCT02435849)	Zulassungsstudie	Ja	4.3.2.3	[10]
ENSIGN (CCTL019B2205J; NCT02228096)	Zulassungsstudie	Ja	4.3.2.3	[11]
B2001X (CCTL019B2001X NCT03123939)	Bridging-Studie, um Patienten zwischen Abschluss der Rekrutierungsphase bis zur Verfügbarkeit und Erstattung von Tisagenlecleucel in den teilnehmenden Ländern behandeln zu können	Ja	4.3.2.3	[12]
LTFU A2205B (CTL019A2205B NCT02445222)	Nicht-interventionelle Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie	Ja	4.3.2.3	[13]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Selektion der Studien erfolgte anhand der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien:

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel)

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Kinder, Jugendliche und junge erwachsene 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).	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	Andere Interventionen
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3/A3	Keine Einschränkung		
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidity Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Studientyp	E5	Randomisierte klinische Studien (RCT)	A5	Andere Studientypen
Studiendauer	E6/A6	Keine Einschränkung		
Dokumentationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A7	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstract, Editorial, Letter, Comment, Note, Survey, News, Erratum, Case Report), sowie Kostenanalyse, unsystematisches Review Sekundärpublikationen ohne neue Daten Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Sprache	E8/A8	Keine Einschränkung		
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Es konnte im Rahmen der systematischen Studiensuche keine RCT im hier relevanten Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert werden. Es folgte daher eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel)

		Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
Patientenpopulation	E1	Kinder, Jugendliche und junge erwachsene 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)	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungs-gebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	Andere Interventionen
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3/A4	keine Einschränkung		
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Klinische Studien, Registerstudien	A5	Dosisfindungsstudien, retrospektive Studien ausgenommen Registerstudien, Tierstudien, in-vitro Studien
Studiendauer	E6/A6	keine Einschränkung		
Dokumentationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A7	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstract, Editorial, Letter, Comment, Note, Survey, News, Erratum, Case Report), sowie Kostenanalyse, unsystematischer Review Sekundärpublikationen ohne neue Daten Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Sprache	E8/A8	keine Einschränkung		
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

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

Im Anwendungsgebiet liegen drei einarmige klinischen Studien mit Tisagenlecleucel vor: **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie eine **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)**.

Eine prospektive Vergleichsstudie ist in der Indikation refraktäre oder rezidierte B-Zell-ALL derzeit nicht umsetzbar. Kausal hierfür ist wesentlich das Fehlen infrage kommender Vergleichstherapien. Dementsprechend sind retrospektive Vergleiche gegen den tatsächlichen Versorgungsstandard, wie von Novartis vorgelegt, die beste verfügbare Evidenz zur Ableitung bzw. Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber der Realversorgung (Standard of care, SOC) wurden von Novartis **quantitative, adjustierte Vergleiche** für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Gesamtremissionsrate (ORR) auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum (ALL-REZ BFM-, ALL-SCT BFM und GMALL-Register) als historische Kontrollen generiert.

Die Endpunkte für die adjustierten Vergleiche mit den gepoolten Registerdaten wurden aus den Endpunkten der zulassungsbegründenden klinischen Studie **ELIANA** nach den Kriterien „Abbildbarkeit“ und „systematische Erfassung“ in den Registerdaten ausgewählt. Ein adjustierter Vergleich war für die Endpunkte OS und ORR möglich, da andere Endpunkte in der Registerpopulation nicht abbildbar waren oder nur begrenzte Daten vorlagen. Aus patientenindividuellen Daten der drei beschriebenen Register wurde mittels Adjustierung (Propensity Score [PS] Weighting) jeweils ein Kontrollarm für folgende Vergleiche gebildet:

- **Hauptanalyse:** Adjustierter Vergleich der **gepoolten Populationen** der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie Patienten der drei genannten Studien, die in die **LTFU-Studie A2205B** eingingen, gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM.
- **Ergänzende Analyse:** Adjustierter Vergleich der Population der Studie **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM.

Für diese Vergleiche wurden, ausgehend von einer Literaturrecherche und einer Abstimmung mit medizinischen Experten, potenzielle Confounder / Einflussgrößen identifiziert, die den Behandlungseffekt verzerren könnten. In Übereinstimmung mit dem Rapid Report des IQWiG zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wurde unter Verwendung von feinen Stratifizierungsgewichten auf Grundlage von Propensity Scores und einer Beurteilung der Überlappung der Verteilung der Scores der zu vergleichenden Populationen eine ausreichende Strukturgleichheit erreicht [18, 19]. Damit wird das Verzerrungspotential dahingehend verringert, dass die identifizierten Einflussgrößen nicht zu Verzerrungen des Behandlungseffektes führen. Die

Darstellung für alle vorliegenden Dokumente orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Ein adjustierter Vergleich war für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtremissionsrate möglich. Ergänzend werden zur Bewertung des Zusatznutzens daher auch die Ergebnisse der einarmigen Studien berücksichtigt (**ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und Daten aus der **LTFU A2205B** Studie). Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt im Rahmen der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3. Die Bewertung der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der durch das *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)-Statement bzw. *Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs* (TREND) vorgegebenen Standards in Anhang 4-E dargestellten Bewertungsbögen. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Analysepopulation

Im vorliegenden Dossier werden für die einarmigen Studien je nach Möglichkeit der Endpunkterhebung zwei Analysepopulationen dargestellt. Zum einen die Full Analysis Set-Population (FAS, Infused Set) und zum anderen die ITT-Population (ITT, Enrolled Set).

Das Enrolled Set (ITT) umfasst alle Patienten, welche in die Studien eingeschlossen worden sind, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Mit dieser Analysepopulation wird dem ITT-Prinzip Rechnung getragen, wie auch durch den G-BA mit Beschluss vom 7. März 2019 gefordert [20].

Die Auswertung der FAS-Population, also der Patienten, welche mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren, folgt dem Studienprotokoll der klinischen Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X**. In der Studie **ELIANA** wurden 80 der 98 eingeschlossenen Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Von den 18 Patienten, die keine Infusion erhielten, war dies auf produktbedingte Faktoren (n = 8), Tod (n = 7) oder Toxizitäten (n = 3) zurückzuführen. In **ENSIGN** waren 64 der 75 eingeschlossenen Patienten und in **B2001X** 69 der 74 eingeschlossenen Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. In der Versorgungsroutine können die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und in den Behandlungsalgorithmus integriert werden, um zu langen Wartezeiten für junge Patienten mit hohem Krankheits- und Behandlungsdruck zu vermeiden. Damit kann in der Versorgungsrealität ein Zugang zur potenziell kurativen Therapie einem größeren Anteil qualifizierter Patienten ermöglicht werden, als es unter strikten Bedingungen der klinischen Studie der Fall war, womit die FAS-Population die Versorgungsrealität besser widerspiegelt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, und ist daher mit dem Safety Set identisch.

Für die Studie **LTFU A2205B** wurden aufgrund des nicht-interventionellen Studiendesigns und der zugrundeliegenden Fragestellung dagegen nur Patienten eingeschlossen, welche mit

Tisagenlecleucel behandelt worden waren. Daten der **LTFU A2205B** wurden für die Patienten mit Tisagenlecleucel-Infusion, welche in die **LTFU**-Studie eingeschlossen werden konnten, für die Auswertungen der Endpunkte Mortalität und Verträglichkeit der Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** herangezogen und in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Für die adjustierten Vergleiche wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis patienten-relevanter Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Folgende Tabellen geben einen Überblick der Endpunkte in den einarmigen Studien und daraus resultierend die Matrix der Endpunkte für die adjustierten Vergleiche.

Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität					Gesundheits-bezogene Lebensqualität		Verträglichkeit		
	OS	ORR	MRD	DOR	EFS	RFS	EQ-5D VAS	PedsQL	UE	SUE	AESI	SAESI
ELIANA	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
ENSIGN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
B2001X	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
LTFU A2205B	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [10-13]

Die Endpunkte für die adjustierten Vergleiche mit den gepoolten Registerdaten wurden aus den Endpunkten der Zulassungsbegründenden klinischen Studie **ELIANA** nach den Kriterien „Abbildbarkeit“ und „systematische Erfassung“ in den Registerdaten ausgewählt. Der Endpunkt MRD (Minimale Resterkrankung) sowie Endpunkte zur Lebensqualität in der Registerpopulation waren nicht abbildbar. Endpunkte zur Verträglichkeit wurden im Vorfeld als wichtige patientenrelevante Endpunkte definiert. Gemäß der ärztlichen Studienleitung ist dieser Endpunkt aber mangels Abbildbarkeit aufgrund fehlender systematischer Erfassung von Sicherheits-Daten in den Patientenregistern nicht valide darstellbar. Für die Endpunkte Ereignisfreies Überleben (EFS) und Rezidivfreies Überleben (RFS) konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden: für EFS waren nur begrenzte Daten aus den ALL-REZ BFM- und ALL-SCT BFM Registern und keine Daten aus dem GMALL-Register (erwachsene Patienten) verfügbar. Für das RFS lagen keine Daten aus den ALL-SCT BFM- und GMALL-Registern vor. Die in der Studie **ELIANA** definierten Endpunkte Remissionsdauer (DOR) und MRD werden laut G-BA als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft und wurden bei dieser Analyse nicht als Endpunkt definiert.

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

Tabelle 4-5: Matrix der Endpunkte in den adjustierten Vergleichen

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität			Verträglichkeit		
	OS	ORR	MRD	DOR	EFS	RFS	EQ-5D VAS	PedsQL	UE	SUE	AESI	SAESI
Hauptanalyse												
Adjustierter Vergleich ELIANA, ENSIGN B2001X und LTFU vs. gepoolte Registerdaten	Ja	Ja	Nein	Nein	<i>Nein*</i>	<i>Nein*</i>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ergänzende Analyse												
Adjustierter Vergleich ELIANA vs. gepoolte Registerdaten	Ja	Ja	Nein	Nein	<i>Nein*</i>	<i>Nein*</i>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>*: Für die Endpunkte EFS und RFS konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden. Für das EFS waren nur begrenzte Daten aus den ALL-REZ BFM- und ALL-SCT BFM Registern und keine Daten aus dem GMALL-Register (erwachsene Patienten) verfügbar. Für das RFS lagen keine Daten aus den ALL-SCT BFM- und GMALL-Registern vor.</p> <p>Nach Ausschluss von Patienten, für die keine ausreichenden Informationen zu den Endpunkten EFS bzw. RFS verfügbar waren, zeigten sich schlecht balancierte Residualkollektive. In der Folge konvergierte das präspezifizierte logistische Regressionsmodell zur Berechnung von Propensity Scores nicht und die Durchführung eines adjustierten Vergleichs war daher nicht möglich.</p> <p>Quelle: [17]</p>												

Im Folgenden werden sowohl die Ergebnisse der adjustierten Vergleiche für die Dimensionen Mortalität und Morbidität dargestellt. Ergänzend werden zur Bewertung des Zusatznutzens auch die Ergebnisse anderer Endpunkte der einarmigen Studien berücksichtigt (**ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und Daten aus der **LTFU [A2205B]** Studie).

ELIANA stellt die für die Zulassung maßgebliche klinische Studie dar. Beschrieben werden weiterhin **ENSIGN**, als in den USA durchgeführte multizentrische Studie, sowie die Studie **B2001X**. Ebenfalls dargestellt werden Daten der **LTFU**-Studie für verfügbare Patienten der jeweiligen Studien **ELIANA**, **ENSING** und **B2001X**. Die Ergebnisse der multizentrischen, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie **CCTL019B2401** werden im Anhang 4-G gezeigt.

Mortalität

Der adjustierte Vergleich der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **LTFU (A2205B)** (ITT-Population, N = 236) gegenüber **SOC** (N = 281) zeigt für Tisagenlecleucel einen signifikanten Vorteil in Form einer **Verdopplung der Überlebenswahrscheinlichkeit** mit einem HR [95 % KI] von 0,57 [0,43; 0,74], $p < 0,001$. Das mediane Gesamtüberleben lag unter Tisagenlecleucel bei 43,2 Monaten gegenüber 10,4 Monaten unter SOC. Die ergänzende Analyse bestätigte diesen signifikanten Vorteil.

In der pivotalen Zulassungsstudie **ELIANA (LTFU [A2205B])** zeichnete sich ein Plateau bereits nach zwei Jahren ab, das mit dem finalen Datenschnitt bestätigt werden konnte. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag ab Monat 60 für die ITT-Population bei 46,3 % bzw. für die FAS-Population bei 55,5 %.

Morbidität

Für die **ORR** ergab der adjustierte Vergleich mit einer **ORR** von 68,2 % für Tisagenlecleucel gegenüber **SOC** mit 51,6 % einen statistisch signifikanten Vorteil (RR [95 % KI] 1,31 [1,14; 1,52], $p < 0,001$).

In der Studie **ELIANA** (FAS-Population) lag die **ORR** 6 Monaten nach Infusion bei 83,8 %, in der **ITT-Population** bei 68,4 %.

Für folgende Morbiditätsendpunkte war kein adjustierter Vergleich möglich. In **ELIANA** zeigten sich folgende Ergebnisse, welche durch **ENSIGN** und **B2001X** bestätigt werden:

- Der Anteil der Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (**MRD-Negativität**) betrug nach 6 Monaten 82,5 % (ITT-Population: 67,3 %).
- Die Wahrscheinlichkeit, die Remission 48 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion beizubehalten (Remissionsdauer [**DOR**]), lag bei 49,7 %.
- Die Rate des ereignisfreien Überlebens (**EFS**) betrug für die FAS-Population nach 48 Monaten 42,3 %. (ITT-Population: 41,4 %).
- Ein rezidivfreies Überleben (**RFS**) zeigten nach 48 Monaten 49,7 % der Patienten.

- Eine klinisch relevante Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes (**EQ-5D VAS**, MID = 15 % der Skalenweite) erreichten 24 Monate nach Infusion 75,0 % der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der **ELIANA**-Studie zeigten nach 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion 47,4 % der Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren eine relevante Verbesserung anhand PedsQL gegenüber Studienbeginn. Nach 9 bzw. 24 Monaten entsprach die Lebensqualität der Patienten der einer gesunden Population. In den übrigen Studien wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Verträglichkeit

In **ELIANA** traten unerwünschte Ereignisse (UE) bei allen (100 %) Patienten auf, UE Grad 3 und 4 bei 91,3 % und SUE bei 78,8 % der Patienten.

Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 76,3 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie auf (bei 47,5 % der Patienten ein CRS Grad 3 oder 4). Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie trat bei 58,8 % der Patienten auf, hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien bei 70,0 %. Infektionen traten bei 76,3 % der Patienten auf, schwerwiegende neurologische Ereignisse¹ bei 43,8 % und ein Tumorlysesyndrom bei 6,3 % der Patienten. Tendenziell waren die Häufigkeiten dieser unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) in **ENSIGN** und **B2001X** etwas geringer als in der **ELIANA**-Studie. Das Verträglichkeitsprofil insgesamt ist aber vergleichbar.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Vor Einführung von Tisagenlecleucel kamen für pädiatrische Patienten mit r/r pädALL als Therapie der erneute Einsatz von Chemotherapien, allogene Stammzelltransplantation (alloSZT) oder palliative Strategien in Frage. Hierunter stellt lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz dar. Diese geht jedoch mit schweren Nebenwirkungen einher. Das mit einer alloSZT verbundene durchschnittliche Mortalitätsrisiko wird auf 22,1 % beziffert. Zudem setzt die alloSZT eine gute Konstitution, einen passenden Spender und das Ansprechen auf eine Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet erfüllen diese Voraussetzungen nicht. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, nicht als eigener kurativer Ansatz.

Tisagenlecleucel wurde 2018 als gänzlich neuer Therapieansatz mit kurativem Ziel eingeführt und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie. Mit Tisagenlecleucel wurde ein kurativer Ansatz für die stark vorbehandelten Patienten geschaffen, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab [21, 22]. Aufgrund

¹ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell-Therapie.

des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) der ‚Prime status‘ zuerkannt.

Im Anwendungsgebiet liegen drei einarmige klinischen Studien mit Tisagenlecleucel vor: **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie eine **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)**.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber der Realversorgung (Standard of care, SOC) wurden von Novartis **quantitative, adjustierte Vergleiche** für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Gesamtremissionsrate (ORR) auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum (ALL-REZ BFM-, ALL-SCT BFM und GMALL-Register) als historische Kontrollen generiert.

Mortalität

Im **Gesamtüberleben (OS)** zeigte der **adjustierte Vergleich** einen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95 % KI] 0,57 [0,43; 0,74], $p < 0,001$) für Tisagenlecleucel gegenüber **SOC**. Das Mortalitätsrisiko wird also gegenüber der Standardversorgung fast **halbiert**. Die ergänzende Analyse mit Daten aus **ELIANA** gegenüber **SOC** bestätigt diesen deutlichen Vorteil (HR [95 % KI]: 0,61 [0,44; 0,86] $p < 0,001$). Aufgrund dieses klinisch hoch relevanten, signifikanten Vorteils beim Gesamtüberleben ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel in der Dimension Mortalität als **erheblich** einzustufen.

Die Ergebnisse zum **OS** in der Studie **ELIANA** verdeutlichen weiter das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel: Die Überlebensrate lag für die FAS-Population nach 48 Monaten noch bei 58,5 %. Schon nach zwei Jahren war die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, das ab Monat 60 bei 55,5 % stabil blieb. Für die ITT-Population betrug die Überlebensrate nach 48 Monaten 48,8 % und bildete ebenfalls ab Monat 60 ein stabiles Plateau. Die Ergebnisse der Studien **ENSIGN** und **B2001X** bestätigen diese Ergebnisse.

Morbidität

Die Endpunkte zur **Morbidität** untermauern weiter die Ergebnisse für das **OS**. Für Tisagenlecleucel zeigte sich bei der **ORR** im **adjustierten Vergleich** ein signifikanter Vorteil (RR [95 % KI] 1,31 [1,14; 1,52], $p < 0,001$) gegenüber **SOC**, gleichbedeutend mit einem um ein Drittel gesteigerten Ansprechen. Aufgrund dieses klinisch relevanten, signifikanten Vorteils bei der ORR ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel in der Dimension Morbidität als **erheblich** einzustufen.

Für die weiteren Endpunkte zur **Morbidität**, wie auch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Verträglichkeit, konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden. Insgesamt zeigen die Ergebnisse aus **ELIANA** aber über alle Endpunkte zur **Morbidität** hinweg ein konsistentes Bild langfristig stabiler Überlebensraten nach frühzeitiger Plateaubildung. Hervorzuheben ist dabei die Konsistenz dieses Gesamtbildes nicht nur innerhalb der **ELIANA**-Studie und über beide Analysepopulationen, sondern auch über die Einzelstudien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** hinweg.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse der Studie **ELIANA** zeigen eine klinisch relevante Verbesserung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität**. Bereits rund 9 bzw. 24 Monate nach Infusion entsprach die Lebensqualität der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten der einer gesunden Population. Dies stellt für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten eine maßgebliche Verbesserung dar. Im Vergleich dazu liegt die Lebensqualität bei Patienten unter Behandlung mit einer Chemotherapie (PedsQL) um etwa ein bis zwei Standardabweichungen unter den Normwerten. Ebenfalls stark eingeschränkt ist die Lebensqualität 12 Monate nach einer alloSZT.

Verträglichkeit

Aus den Ergebnissen zur **Verträglichkeit**, welche im Dossier 2020 berichtet wurden, ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Schaden durch Tisagenlecleucel. Die Ergebnisse des nun vorliegenden finalen Datenschnittes lassen keine Veränderungen im Sicherheitsprofil erkennen: Es zeigen sich die erwarteten Nebenwirkungen wie das Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) bei 76,3 %, Infektionen bei 76,3 %, hämatologische Veränderungen einschließlich Zytopenien bei 70,0 %, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agamma-globulinämie bei 58,8 %, schwerwiegende neurologische Ereignisse bei 43,8 % und Tumorlysesyndrom bei 6,3 % der Patienten. Mit dem Management dieser Ereignisse sind die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Zudem wurden mit der Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP)-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA die Anforderungen an Leistungserbringer sowie die Maßnahmen zur Überprüfung der dauerhaften Erfüllung der Anwendungsvoraussetzungen definiert. Dem entsprechend enthält auch die Fachinformation zu Tisagenlecleucel Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und des Weiteren medizinischen Personals sowie Anforderungen an die Infrastruktur der verabreichenden Einrichtungen. Auch für die CAR-T-Zell-Therapie spezifischen Nebenwirkungen, wie **CRS** und **neurologische Ereignisse**, welche in der Regel nach wenigen Tagen abgeklungen sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Somit sind die Nebenwirkungen mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen zudem keine Einschränkungen.

Fazit

Tisagenlecleucel bietet Patienten bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL einen potenziell kurativen Behandlungsansatz, den es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation bislang nicht gab. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten teilweise nur noch wenige Monate zu leben.

Mittels Registerdaten aus Deutschland und Österreich auf patientenindividueller Ebene zeigte ein adjustierter Vergleich von Tisagenlecleucel gegenüber vorhandener Therapieoptionen in der Realversorgung (SOC) eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Gesamtremissionsrate.

Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austherapierten Patientengruppe und bietet erstmalig eine Chance auf Heilung, die es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation vorher nicht gab. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r B-Zell-ALL als **erheblich** einzustufen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom), dem Jahr 2016 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) und dem Jahr 2021 (Follikuläres Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 [2-4]. Der Status wurde im Juli 2018 bzw. April 2022 bestätigt [5-7].

Im hier vorliegenden Modul 4A wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung pädiatrischer Patienten mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer Leukämie (r/r pädALL) bewertet.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 13 März 2020 beim G-BA fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Grundlage des – gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit § 8 Abs. 1 Nr. 5 des 5. Kapitels der G-BA VerfO – fristgerecht eingereichten Dossiers wurde vom G-BA am 17. September 2020 ein „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“

konstatiert. Der G-BA Beschluss vom 17. September 2020 wurde bis zum 1. September 2023 befristet [9]. Das vorliegende Dossier wird entsprechend zum Ablauf dieser Frist eingereicht.

Ziel ist somit die erneute Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit r/r pädALL gem. Zulassung unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

Patientenpopulation

Tisagenlecleucel wird angewendet zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) [1].

Intervention

Die Behandlung mit Kymriah besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur autologen Infusion in Abhängigkeit des Körpergewichts. Bei Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg liegt die Dosis in einem Bereich von $0,2 - 5 \times 10^6$ CAR-T-Zellen. Bei Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg liegt die Dosis in einem Bereich von $0,1 - 2,5 \times 10^8$ CAR-T-Zellen.

Für die Nutzenbewertung wurden Studien betrachtet, in denen Tisagenlecleucel gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde.

Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, einer Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

Für die Nutzenbewertung werden nur Studien berücksichtigt, die Ergebnisse zu mindestens einem Endpunkt berichten, der diesen Kategorien entspricht. Eine detaillierte Begründung für die Wahl der betrachteten Endpunkte, deren Patientenrelevanz und Validität befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens/Zusatznutzens erfolgt auf der höchsten verfügbaren Evidenzstufe. Bei Planung des zulassungsbegründenden Studienprogramms zu Tisagenlecleucel (Studien **ELIANA** und **ENSIGN**) wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, da mit anderen verfügbaren Behandlungsoptionen innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte. Die Heilungsaussichten für die Patienten waren äußerst gering. Tisagenlecleucel stellte dagegen eine Therapieform mit kurativem Anspruch dar. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Auf einen Kontrollarm wurde daher verzichtet [10, 11]. Dies gilt auch für die einarmige Bridging-Studie **B2001X** [12].

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Kinder, Jugendliche und junge erwachsene 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).	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	Andere Interventionen
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3/A3	Keine Einschränkung		
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Randomisierte klinische Studien (RCT)	A5	Andere Studientypen
Studiendauer	E6/A6	Keine Einschränkung		
Dokumentationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A7	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstract, Editorial, Letter, Comment, Note, Survey, News, Erratum, Case Report), sowie unsystematischer Review und Kostenanalyse Sekundärpublikationen ohne neue Daten Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Sprache	E8/A8	Keine Einschränkung		
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Es konnte im Rahmen der systematischen Studiensuche keine RCT im hier relevanten Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert werden. Es folgte daher eine Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel bis zur höchsten gefundenen Evidenzstufe.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel)

	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL)	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung)	A2	Andere Interventionen
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3/A3	Keine Einschränkung		
Endpunkte	E4	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: Mortalität Morbidität Lebensqualität Verträglichkeit	A4	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte
Studientyp	E5	Klinische Studien, Registerstudien	A5	Dosisfindungsstudien, retrospektive Studien ausgenommen Registerstudien, Tierstudien, in-vitro Studien
Studiendauer	E6/A6	Keine Einschränkung		
Dokumentationstyp	E7	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	A7	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstract, Editorial, Letter, Comment, Note, Survey, News, Erratum, Case Report), sowie unsystematischer Review und Kostenanalyse Sekundärpublikationen ohne neue Daten Studienregistereinträge, die bei Studienregistersuchen identifiziert wurden
Sprache	E8/A8	Keine Einschränkung		

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere

getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Systematische Suche nach RCT mit Tisagenlecleucel

Am 09.06.2023 wurde eine Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Tisagenlecleucel in den Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials (CENTRAL) durchgeführt. Es erfolgte keine zeitliche Restriktion. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Die Suche nach RCT mit Tisagenlecleucel erfolgte in dem Wissen, dass seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine RCT zu Tisagenlecleucel im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet durchgeführt worden waren. Ziel war die Sicherstellung einer lückenlosen Evidenz hinsichtlich potenzieller weiterer Sponsoren.

Systematische Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel

Entsprechend der Evidenzhierarchie wurde am 09.06.2023 eine systematische Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel durchgeführt, um nicht-randomisierte vergleichende Studien oder unkontrollierte Studien zu identifizieren. Datenquellen waren auch hier die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials, es erfolgte keine zeitliche Restriktion. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Infolge der Befristungsaufgabe war zu prüfen, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte. Es wurden am 09.06.2023 die Suchen in den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu) und über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictrp) durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 (Suche nach RCT) bzw. Anhang 4-B4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) dokumentiert.

Für die in der bibliografischen oder Studienregistersuche identifizierten, im hier vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien mit Tisagenlecleucel erfolgte zusätzlich eine Suche nach

Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Das Suchportal der EMA wurde am 21.07.2023 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht. AMIce wurde am 21.07.2023 mit jeweils den bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern „Arzneimittelname“, „Stoffname“, „Textfelder“ und „Zul. -Nr/Reg.-Nr“ durchsucht.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 21.07.2023 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studien durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 sowie in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestuft hatte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung final bewertet. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der bibliografischen Literaturrecherche wurden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 (Suche nach RCT) bzw. in Anhang 4-C4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) dokumentiert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Bewertung des Verzerrungspotentials

Bei den klinischen Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** mit Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige, offene Studien. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studie aufgrund des nichtvergleichenden Studienkonzepts nicht angezeigt.

Bei der Studie **A2205B / LTFU (A2205B)** handelt es sich um eine prospektive Studie, die als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert wurde, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of

Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenteilung und Verblindung entfallen daher. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Dennoch wird auch für diese Studie von einer hohen Aussagekraft der Endpunkte, insbesondere zur Mortalität, ausgegangen. Ereignisse wie der Eintritt des Todes sind frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens wurden adjustierte Vergleiche der Populationen dieser klinischen Studien gegen patientenindividuelle Daten (historische Kontrollen) der Patientenregister ALL-REZ BFM Register (Charité Berlin), GMALL Register (Universitätsklinik Frankfurt am Main) und ALL-SCT BFM Register (St. Anna Kinderspital, Wien) vorgelegt. Auch für den jeweiligen historischen, adjustierten Kontrollarm, basierend auf patientenindividuellen Registerdaten, ist eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) nicht angezeigt.

Für die adjustierten Vergleiche wurden potenzielle Confounder / Einflussgrößen in zwei Schritten identifiziert und ausgewählt [23]. Zunächst wurde eine Liste potenzieller Störfaktoren durch eine systematische Suche in nationalen und internationalen Therapieleitlinien und Publikationen identifiziert. Ausgehend von den identifizierten Confoundern stuften klinische Experten diese in ihrer Relevanz für die vorliegende Indikation ein als „nicht wichtig“, „wichtig“ oder „sehr wichtig“. Alle verfügbaren Confounder, die als „sehr wichtig“ oder „wichtig“ eingestuft wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Eine methodische Beschreibung des adjustierten Vergleiches ist in Abschnitt 4.3.2.3.2 zu finden.

Die Darstellung für alle vorliegenden Dokumente orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Bewertung der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND) vorgegebenen Standards in Anhang 4-E dargestellten Bewertungsbögen. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der adjustierten Vergleiche von Tisagenlecleucel mit gepoolten Registerdaten ist in Abschnitt 4.3.2.3.2 dargestellt.

Tabelle 4-8: Abschnitte zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Studie	Studientyp	Darstellung Methodik in Abschnitt	Referenz
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
ELIANA CCTL019B2202	Einarmige, offene Studie (Zulassungsstudie)	4.3.2.3 Anhang 4-E	[10]
ENSIGN CCTL019B2205J	Einarmige, offene Studie (Zulassungsstudie)	4.3.2.3 Anhang 4-E	[11]
CCTL019B2001X	Einarmige Studie nach Beendigung der Rekrutierungsphase der zulassungsrelevanten Studie ELIANA	4.3.2.3 Anhang 4-E	[12]
CCTL019A2205B	Nicht-interventionelle Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie	4.3.2.3 Anhang 4-E	[13]
CCTL019B2401	Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie	Anhang 4-G	[14]
Registerstudie	Nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen (PID-Register)	4.3.2.3.2	[17]

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Die Studie CCTL019**B2401** wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da es sich hierbei um Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt [14]. Die Ergebnisse sowie die Studienbeschreibung sowie die Beschreibung der Patientencharakteristika sind Anhang 4-G zu entnehmen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Auswertungspopulationen

Für die Studien **ELIANA**, **ENSIGN** bzw. **B2001X** erfolgte laut der jeweiligen Studienprotokolle die Auswertung der Studien auf Basis der jeweiligen FAS-Population (Infused Set) [10, 11, 24]. Diese umfassten alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Analog zum Dossier vom März 2020, erfolgt auch im vorliegenden Dossier zusätzlich die Darstellung der Auswertungen für alle in die jeweiligen Studien eingeschlossenen Patienten (ITT-Population, Enrolled Set). Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Basis der jeweiligen Safety Sets, die in den berichteten Studien mit der FAS-Population identisch sind. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse vor Beginn der Behandlung wurde für alle eingeschlossenen Patienten (ITT-Population, Enrolled Set) erfasst und dargestellt.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der **LTFU**-Studie A2205B auf Basis der FAS-Population [25]. Eine ITT-Population war für die Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie von Patienten mit Tisagenlecleucel-Infusion nicht definierbar. Die Ergebnisdarstellung für Patienten der Studien **ELIANA**, **ENSIGN** sowie **B2001X** erfolgte unter Berücksichtigung der Daten aus der **LTFU**-Studie A2205B für die FAS-Population sowie zusätzlich für alle in die Studien **ELIANA**, **ENSIGN** sowie **B2001X** eingeschlossenen Patienten (ITT-Population, Enrolled Set). Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgen auf Basis des Safety Set, welches jeweils alle Patienten der Studie **ELIANA**, **ENSIGN** bzw. **B2001X** umfasst, die die Einschlusskriterien für die Studie A2205B erfüllten.

Folgende Auswertungspopulationen wurden für die **adjustierten Vergleiche** herangezogen: Für die gepoolten Studien mit Tisagenlecleucel wurden die Behandlungseffekte im Analyseset der ITT-Population (ITT, Enrolled Set) ausgewertet und in den adjustierten Vergleichen mit der historischen Kontrolle (PID-Register) verglichen. Die Auswertung des adjustierten Vergleiches der FAS-Population (Infused Set) mit der historischen Kontrolle ist dem Studienbericht des adjustierten Vergleiches zu entnehmen und wird zur Ableitung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens im Zuge des Dossiers nicht herangezogen [17].

Für die historische Kontrolle (PID-Register) war die FAS-Population definiert als alle Registerpatienten, die eine Behandlung für r/r ALL in Form einer der qualifizierten Behandlungslinien erhielten. Eine ITT-Population war für die Auswertung der PID-Register nicht definierbar.

Tabelle 4-9: Überblick über die Patientenzahlen in den jeweiligen Analysesets des adjustierten Vergleiches

Analyseset	Tisagenlecleucel		SOC Historische Kontrollen (PID-Register)
	Gepoolte Studien ^a	ELIANA ^b	
FAS – n	210	80	302
ITT – n	244	98	-

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie Patienten, die in die **LTFU**-Studie eingingen
b: In **ELIANA** wurde ein Patient nach Beginn der Studie im Jahr 2019 zusätzlich aufgenommen.

Patientencharakteristika

Sofern in den studienspezifischen Referenzen (z. B. Studienbericht, Publikation) verfügbar, werden die folgende Patientencharakteristika dargestellt (siehe Tabelle 4-10):

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

Tabelle 4-10: Matrix der erhobenen Patientencharakteristika

Charakteristikum	ELIANA	ENSIGN	B2001X	A2205B	Registerpatienten
Alter	Ja	Ja	Ja	Ja ¹	Ja
Geschlecht	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Abstammung	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Ethnie	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Körpergewicht	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Karnofsky-Index	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Minimale Resterkrankung (MRD)	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Morphologische Blastenzahl	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
ZNS-Status	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Krankheitsdiagnose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Alter bei Erstdiagnose	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Vorausgegangene Stammzelltransplantation	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Krankheitsstatus	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
Anzahl vorheriger Therapielinien	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Zeit von Diagnose bis zum ersten Rezidiv	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja
Zeit seit jüngstem Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 1: Alter bei erster Infusion.					

Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Eine Übersicht, der im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte ist in Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 zu finden.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität			Verträglichkeit		
	OS	ORR	MRD	DOR	EFS	RFS	EQ-5D VAS	PedsQL	UE	SUE	AESI	SAESI
ELIANA	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
ENSIGN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
B2001X	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
LTFU A2205B	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis												
Quelle: [10-13]												

Die Endpunkte für die adjustierten Vergleiche mit den gepoolten Registerdaten wurden aus den Endpunkten der zulassungsbegründenden klinischen Studie **ELIANA** nach den Kriterien „Abbildbarkeit“ und „systematische Erfassung“ in den Registerdaten ausgewählt. So waren der Endpunkt MRD sowie Endpunkte zur Lebensqualität in der Registerpopulation nicht abbildbar. Endpunkte zur Verträglichkeit wurden im Vorfeld als wichtige patientenrelevante Endpunkte definiert. Gemäß der ärztlichen Studienleitung ist dieser Endpunkt aber mangels Abbildbarkeit aufgrund fehlender systematischer Erfassung von Sicherheits-Daten in den Patientenregistern nicht valide darstellbar. Für die Endpunkte EFS und RFS konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden: für EFS waren nur begrenzte Daten aus den ALL-REZ BFM- und ALL-SCT BFM Registern und keine Daten aus dem GMALL-Register (erwachsene Patienten) verfügbar. Für das RFS lagen keine Daten aus den ALL-SCT BFM- und GMALL-Registern vor. Die in der Studie **ELIANA** definierten Endpunkte DOR und MRD werden laut G-BA als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft und wurden bei dieser Analyse nicht als Endpunkt definiert.

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

Nach Ausschluss von Patienten, für die keine ausreichenden Informationen zu den Endpunkten EFS bzw. RFS verfügbar waren, zeigten sich schlecht balancierte Residualkollektive. In der Folge konvergierte das präspezifizierte logistische Regressionsmodell zur Berechnung von Propensity Scores nicht und die Durchführung eines adjustierten Vergleichs war daher nicht möglich.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den adjustierten Vergleichen

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität		Verträglichkeit			
	OS	ORR	MRD	DOR	EFS	RFS	EQ-5D VAS	PedsQL	UE	SUE	AESI	SAESI
Hauptanalyse												
Adjustierter Vergleich ELIANA, ENSIGN B2001X und LTFU vs. gepoolte Registerdaten	Ja	Ja	Nein	Nein	<i>Nein*</i>	<i>Nein*</i>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ergänzende Analyse												
Adjustierter Vergleich ELIANA vs. gepoolte Registerdaten	Ja	Ja	Nein	Nein	<i>Nein*</i>	<i>Nein*</i>	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. *: Für die Endpunkte EFS und RFS konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden. Für das EFS waren nur begrenzte Daten aus den ALL-REZ BFM- und ALL-SCT BFM Registern und keine Daten aus dem GMALL-Register (erwachsene Patienten) verfügbar. Für das RFS lagen keine Daten aus den ALL-SCT BFM- und GMALL-Registern vor. Nach Ausschluss von Patienten, für die keine ausreichenden Informationen zu den Endpunkten EFS bzw. RFS verfügbar waren, zeigten sich schlecht balancierte Residualkollektive. In der Folge konvergierte das präspezifizierte logistische Regressionsmodell zur Berechnung von Propensity Scores nicht und die Durchführung eines adjustierten Vergleichs war daher nicht möglich. Quelle: [17]												

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden im vorliegenden Dossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Gesamtremissionsrate (ORR)
- Minimale Resterkrankung (MRD)
- Remissionsdauer (DOR)
- Ereignisfreies Überleben (EFS)
- Rezidivfreies Überleben (RFS)
- EQ-5D-Visual Analog Scale (VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - UE aller Grade
 - UE der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grade 1, 2, 3 und 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach Organklassen (SOC) und Einzelereignissen (PT), falls
 - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
 - UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
 - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - UE von besonderem Interesse (AESI)

Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.

Nachfolgend wird die Patientenrelevanz der im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte samt Operationalisierungen und Validität je Dimension beschrieben:

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird das *Gesamtüberleben* berichtet. Das *Gesamtüberleben* gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt [26]. Auch das IQWiG beschreibt in seinem Rapid Report das *Gesamtüberleben* als Therapieziel in der Onkologie [27]. Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das *Gesamtüberleben* als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

Grundsätzlich wurden die Analysen für die Nutzenbewertung sowohl ab dem Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion (FAS-Population), so wie er in den vorliegenden Studien prädefiniert war, als auch ab dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie (ITT-Population) ausgewertet. Die Analyse der ITT-Population wurde zusätzlich für die Nutzenbewertung durchgeführt. Dies gilt auch für nachfolgende Endpunkte. Die Operationalisierung wird ausschließlich für die FAS-Population hier beschrieben, weitere Informationen finden sich in den jeweiligen Endpunkttabellen. Für die Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** ist das Gesamtüberleben definiert als die Zeitspanne von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

Für die Studie **A2205B** war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der jeweils betrachteten Behandlungsstudie (im vorliegenden Fall: **ELIANA** bzw. **ENSIGN** bzw. **B2001X**) bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Patienten, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts noch lebten oder bei denen eine Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts bzw. der letzten Nachbeobachtung im Rahmen der jeweils betrachteten Behandlungsstudie zensiert. Bei Patienten der Studien, die in die Studie A2205B übergegangen waren, wurde das Datum des Todes oder des letzten Kontakts bzw. der letzten Nachbeobachtung aus der A2205B Studie übernommen.

Für die Auswertung des adjustierten Vergleichs ist das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Referenzdatum bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Für die ITT-Patienten der gepoolten Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X war das Referenzdatum dabei definiert als das Datum des Studieneintritts. Hingegen war für Patienten der historischen Kontrollen (gepoolte Registerdaten) das Referenzdatum definiert als das Datum des Behandlungsbeginns. Waren die genauen Daten des Behandlungsbeginns der Registerpatienten nicht verfügbar, wurde das Referenzdatum wie folgt bestimmt:

1. Festlegung auf den 15. des Monats nach Therapiebeginn, falls keine genaueren Angaben zum Tag verfügbar waren (jedoch nur, falls das Datum des vorherigen Therapieversagens vor dem 15. des jeweiligen Monats lag) oder

2. Datum des vorherigen Therapieversagens, falls keine Angaben zum Monat des Therapiebeginns verfügbar waren oder
3. Festlegung auf den 15. des Monats des letzten Therapieversagens, falls keine Angaben zum Tag verfügbar waren

Morbidität

Gemäß IQWiG-Methodenpapier [28] ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen zählt die Morbidität zu den patientenrelevanten Zielgrößen.

Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (T-NHL) stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird“.⁶ Die damit verbundenen Endpunkte (Gesamtremissionsrate, Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet [29]. Auch der G-BA hat in mehreren Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V Rezidive im Falle eines kurativen Ansatzes als patientenrelevant angesehen [30-32]. In der Nutzenbewertung von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebses hat der G-BA festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind) [31].“

Da auch die Therapie der pädALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten unterstützen diese Einstufung, wie im Weiteren bei der Beschreibung der Endpunkte ausgeführt wird.

Die Morbidität wurde in der Studie **ELIANA** ebenfalls über die Symptome mittels des EQ-5D-VAS erfasst. Der patientenberichtete Endpunkt spiegelt direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten wider [33]. Die Erfassung der Symptome mittels des EQ-5D-VAS ist somit als patientenrelevant zu betrachten [34, 35].

⁶ Vgl. IQWiG: Abschlussbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 26.03.2019: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“

Gesamtremissionsrate (ORR) und Remissionsdauer (DOR)

Das Tumoransprechen ist bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie [36-39]. Das Tumoransprechen ist über die Gesamtremissionsrate und die Remissionsdauer operationalisiert. Wie der G-BA in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel festgestellt hat, können Rezidive bei Vorliegen eines potenziell kurativen Therapieansatzes patientenrelevant sein [30]. Der kurative Therapieansatz liegt in der vorliegenden Konstellation vor und somit können die Endpunkte ORR und DOR als Parameter für die Morbidität des Patienten und das Fortschreiten der Erkrankung als patientenrelevant erachtet werden. Für die Studie **B2001X** ist die ORR definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer Komplettremission (CR) oder einer Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi) innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten erreicht wurde. Außerdem werden die mediane Remissionsdauer und der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer der Patienten, die noch in Remission sind, berichtet. Die Remissionsdauer ist definiert als die Zeit vom Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod, je nachdem, was zuerst eintritt.

Tabelle 4-13: Definition der Kategorien des Therapieansprechens (Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** sowie der **PID-Register**)

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.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Für die Auswertung der adjustierten Vergleiche war die Gesamtansprechrage analog der drei zuvor genannten Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X definiert als der Anteil der Patienten mit einer CR oder CRi. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde durch die behandelnden Ärzte nur dann gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Für die ITT-Population der Tisagenlecleucel-Studien wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtermissionsrate als non-Responder imputiert.

Minimale Resterkrankung (MRD)

In mehreren Studien wurde die minimale Resterkrankung als hoch-signifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert [40, 41]. Die klinische Relevanz eines MRD-negativ-Status zu jedem Zeitpunkt während und nach einer Behandlung als Therapieziel konnte damit untermauert werden. Eine nicht nachweisbare MRD (MRD negativ) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher.

Wie die Studie AIEOP-BFM ALL 2000 eindrucksvoll zeigte, lag bei pädiatrischen Patienten mit einer MRD-negativen B-ALL zum Ende der Induktionstherapie die kumulative Inzidenz von Rezidiven nach fünf Jahren bei lediglich 6 % [41]. Im Vergleich dazu lag sie bei Patienten mit einem MRD-positiven Befund nach der Induktion zwischen 21 und 35 % [41]. In einer weiteren Studie lag die Zehnjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für pädiatrische Patienten mit MRD-negativem Status bei 77 %. Lag eine minimale Resterkrankung vor, so sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 32 % [40]. Der Endpunkt Minimale Resterkrankung ist daher patientenrelevant.

Bei Patienten mit CR oder CRi wurde in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert:

- MRD negativ: < 0,01 % Blasten
- MRD 0,01 bis < 5 % Blasten
- MRD \geq 5 % Blasten
- MRD nicht verfügbar

In der Studie **B2001X** waren folgende MRD-Kategorien definiert:

- MRD negativ: <0,01 % Blasten
- MRD positiv
- MRD unklar
- MRD nicht gemessen
- MRD fehlend

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens wird gemäß S1-Leitlinie als prognostischer Faktor eingestuft [42]. Der Endpunkt war in den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen ist definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, werden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der KM-Schätzer für das EFS sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.

Die Definition zeigt die Wichtigkeit und den Umfang des Endpunktes EFS. Es werden patientenrelevante Ereignisse, wie Therapieversagen oder schwere Komplikationen, die zum Tod führen können, erfasst. Die Auswirkungen bei Nichterreichen des Endpunktes sind für die Patienten direkt spürbar. Beispielsweise können im Rahmen einer allogenen SZT, schwere Komplikationen wie Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD) auftreten, die zum Tod des Patienten führen können. Eine Vermeidung dieser Komplikationen und eine dahingehende Verlängerung des ereignisfreien Überlebens sind nicht nur direkt patientenrelevant, sondern verdeutlichen auch die Wichtigkeit des Erreichens des Endpunktes. Eine Therapie mit Tisagenlecleucel bietet Patienten nun eine Möglichkeit, um genau solche schweren Komplikationen wie GvHD oder das Versterben an GvHD, zu vermeiden. Bekräftigt wird dies durch die Ausführungen von Frau Prof. Dr. Claudia Rössig von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Tisagenlecleucel im Jahr 2020. So erläuterte sie, dass „der wichtigste Endpunkt (...) aus der Sicht des Kinderarztes, des Arztes, aber letztlich auch des Patienten, das ereignisfreie Überleben ist; (...) weil Ereignisse wie schwere GvHD und Versterben an GvHD nach Transplantation eine Rolle spielen“ [43]. Des Weiteren führte die Expertin aus, dass die Patienten sich eine Heilung wünschen und Kymriah die beste Chance für Patienten bietet, dies zu erreichen, weil es ein Plateau ereignisfreien Überlebens gibt [43] (Details hierzu siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2.4). Der Endpunkt ereignisfreies Überleben wird daher als patientenrelevant angesehen.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Gemäß Nutzenbewertung des G-BA [30] sind Rezidive patientenrelevant, wenn ein potenziell kurativer Therapieansatz vorliegt. Wie in dieser Nutzenbewertung beschrieben, befinden sich „die hier betrachteten Patientinnen und Patienten in einem fortgeschrittenem refraktären oder rezidierten Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist“.

Die Behandlung mit Tisagenlecleucel stellt für diese schwerkranken pädiatrischen Patienten mit fataler Prognose, d.h. einer sehr kurzen Lebenserwartung, eine potenziell kurative Option dar.

Aus den Erfahrungen mit der alloSZT als ebenfalls kurativer Ansatz im Anwendungsbereich zeigt sich, dass der größte Anteil der Rezidive innerhalb der ersten ein bis zwei Jahre nach Transplantation auftritt [44]. Spätere Rezidive sind selten, sodass für transplantierte Patienten nach 2 Jahren eine relevante Chance auf Heilung besteht.

Ein ähnliches Bild zeigt sich bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel (s. Ergebnisse für Gesamtüberleben in Abschnitt 4.3.2.3.3.1 und rezidivfreies Überleben in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.5). Das kurative Potential von Tisagenlecleucel wird angesichts des Kurvenverlaufs mit stabiler Plateaubildung auf dem hohen Niveau konsistent für beide Populationen (ITT & FAS) belegt. Patienten, welche sich nach der Tisagenlecleucel Behandlung in anhaltender kompletter Remission befinden, haben eine reelle Chance auf eine dauerhafte Heilung ihrer Leukämie. Daher ist der Endpunkt rezidivfreies Überleben als patientenrelevant einzustufen.

Das rezidivfreie Überleben ist in den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** definiert als die Zeit vom Erreichen einer CR oder einer CRi, je nachdem was zuerst eintrat, bis zum Rezidiv oder bis zum Tod jedweder Ursache während der CR oder CRi. Patienten, die kein Rezidiv erlitten haben oder gestorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung oder vor dem frühesten Zensurereignis (außer SZT) zensiert. Gründe für Zensurereignisse sind Tabelle 4-105 zu entnehmen. Ausgewertet wurden ausschließlich die Ergebnisse für Patienten mit CR oder CRi. Angegeben wird der KM-Schätzer für das rezidivfreie Überleben sowie die mediane rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten.

European Quality of Life 5-Dimensions Questionnaire (EQ-5D)

Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender Fragebogen zur Erhebung des Gesundheitszustandes [45]. Der EQ-5D ist in einer Vielzahl von Indikationen validiert, unter anderem auch in der ALL [46]. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D Descriptive System und der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Für die Nutzenbewertung ist die VAS relevant und wird im Dossier dargestellt. In der VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands. Der EQ-5D ist für die Anwendung ab einem Alter von zwölf Jahren ausgelegt. Für Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren wurde in der Studie **ELIANA** eine kindergerechte Version (EQ-5D-Y) eingesetzt, die für Kinder ab acht Jahren ausgelegt ist [47]. Als relevante klinische Veränderung (Minimal Important Difference, MID) in der VAS des EQ-5D wurden für Krebserkrankungen Werte von 8 bis 12 Punkten (bei Ermittlung basierend auf dem Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]-Status als Referenz) bzw. 7 bis 10 Punkten (bei Ermittlung auf Basis des Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G]-Fragebogens als Referenz) ermittelt [48]. Der ECOG-Status erfasst körperliche Einschränkungen, der FACT-G schließt auch psychosoziale und emotionale Komponenten mit ein und ist damit umfassender [49]. Für das vorliegende Dossier wird daher als klinisch relevante Veränderung die MID herangezogen, die unter Bezug auf den FACT-G ermittelt wurde. Zusätzlich wurde die post-hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossiervorlage durchgeführt. Dies entspricht einer MID von 15 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung oder Heilung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider, sie ist damit unmittelbar patientenrelevant. Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie **ELIANA** bei Kindern ab einem Alter von acht Jahren erhoben. In den Studien **ENSIGN** und **B2001X** wurde die Gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben.

Der PedsQL (Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen [50, 51]. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Total summary score; Summenwert zur physischen Gesundheit, Physical health summary score; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit, Psychosocial summary score). Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. In der Studie **ELIANA** wurden nur die Patienten selbst befragt. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtscore des Patientenfragebogen angegeben [50]. Die nachfolgende Tabelle 4-14 gibt die Werte des PedsQL für gesunde Kinder wieder.

Tabelle 4-14: Normative Mittelwerte des PedsQL für gesunde Kinder

Skalen / Summenwerten	Normativer Mittelwert
emotionale Funktion	80,9
soziale Funktion	87,4
schulische Funktion	78,6
physische Funktion	84,4
Summenwert zur psychosozialen Gesundheit	82,8
Gesamtscore	83,0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [52]	

Für das vorliegende Dossier werden daher für den PedsQL eine MID von 4,4 Punkten für den Gesamtwert des Patientenfragebogen angewendet. Zusätzlich wurde die post-hoc spezifizierte Analyse mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite gemäß Dossievorlage durchgeführt. Dies entspricht einer MID von 15 Punkten für den Gesamtscore des Patientenfragebogens.

Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert [28]. Gemäß IQWiG-

Methodenpapier liegt dabei in der Nutzenbewertung das Augenmerk auf einer Auswahl unerwünschter Ereignisse, die sich aus bisherigen Erkenntnissen zum Arzneimittel ergeben [28]. Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, der SUE sowie der UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3/4 dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.

Weiter werden UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4), sowie SUE jeweils nach *System Organ Class* (SOC) und *Preferred Terms* (PT) abgebildet, falls

- UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind,
- UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind sowie
- UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind.

Weiter wird für Tisagenlecleucel die Häufigkeit der AESI berichtet. Dabei werden – gemäß der im Risk Management Plan (RMP) spezifizierten Listung – sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken basierende AESI dargestellt. Die Darstellung erfolgt dabei für jeglichen Schweregrad sowie differenziert nach Schweregrad. Ebenso werden die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) berichtet.

Statistische Analysen zu ELIANA, ENSIGN und B2001X

Da es sich bei den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** um einarmige Studien handelt, erfolgte die Auswertung mit Hilfe deskriptiver Statistik (z.B. Mittelwerte, Standardabweichungen, 95 %-Konfidenzintervalle [KI]). Für die Überlebenszeitanalysen (OS, DOR, RFS, EFS) wurden die Kaplan-Meier-Schätzer sowie die mediane Überlebenszeit angegeben und die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dargestellt.

Statistische Analysen zu A2205B (LTFU [A2205B])

Primäres Ziel der Studie ist die Beschreibung ausgewählter, verzögerter UE, welche vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CAR-T-Zell-Therapie stehen. Die Auswertung der im Rahmen der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse erfolgte deskriptiv.

Darüber hinaus wurde für die Studien **ELIANA**, **ENSIGN** sowie **B2001X** zu den Endpunkten OS sowie RFS jeweils eine zusätzliche Auswertung durchgeführt, indem die Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) aus der Studie A2205B mit den Daten der jeweiligen Behandlungsstudie (**ELIANA**, **ENISGN** bzw. **B2001X**) kombiniert wurden. Die Auswertung erfolgte wie oben für die Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** beschrieben, jedoch unter Berücksichtigung der längeren Nachbeobachtung von Patienten, die aus diesen Studien in die Studie A2205B übergangen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9,7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

Zu Tisagenlecleucel liegen im hier relevanten Anwendungsgebiet einarmige Studien vor, welche für den adjustierten Vergleich auf patientenindividueller Ebene gepoolt werden. Die Methodik wird in Abschnitt 4.3.2.3.2 näher erläutert.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen zu weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel

Das Therapieansprechen wurde in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** durch ein unabhängiges Bewertungskomitee beurteilt. Zusätzlich erfolgte die Bewertung auch lokal durch den Prüfarzt. Die Auswertung der Endpunkte, in welche die Bewertung zum Therapieansprechen einfließt, erfolgte daher als Sensitivitätsanalyse auch gemäß der lokalen Bewertung (siehe dazu auch Anhang 4-E und Studienbericht). Ergebnisse dieser Analysen gehen nicht in die Nutzenbewertung ein.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die

Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Übersicht über die durchgeführten Subgruppenanalysen in den weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel

Eine Übersicht der für das vorliegende Dossier *a priori* oder *post hoc* durchgeführten Subgruppenanalysen der weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel ist Tabelle 4-15 zu entnehmen:

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

Tabelle 4-15: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhangslose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Registerstudie nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich (Tisagenlecleucel vs. SOC)																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	•	•	n.d.	n.d.	•	•	•	n.d.	•	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•	n.d.	n.d.
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	•	•	n.d.	n.d.	•	•	•	n.d.	•	•	•	•	•	n.d.	n.d.	•	n.d.	n.d.
ELIANA																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	•	•	•	•	•	•	○	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Minimale Resterkrankung (MRD)	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Remissionsdauer (DOR)	•	•	•	•	•	•	n.d.	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhanglose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Ereignisfreies Überleben (EFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rezidivfreies Überleben (RFS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																		
PedsQL	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit																		
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○
ENSIGN																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhanglose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Minimale Resterkrankung (MRD)	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Remissionsdauer (DOR)	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Ereignisfreies Überleben (EFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rezidivfreies Überleben (RFS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit																		
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○
B2001X																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.	○

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhanglose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	○
Minimale Resterkrankung (MRD)	●	●	●	●	●	n.d	n.d	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	n.d
Remissionsdauer (DOR)	●	●	●	●	●	n.d	n.d	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	n.d
Ereignisfreies Überleben (EFS)	●	●	●	●	●	n.d	n.d	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	n.d
Rezidivfreies Überleben (RFS)	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	○
Verträglichkeit																		
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●	○	○	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	○
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.																		

Die Subgruppenanalysen wurden nach folgenden quantitativen Merkmalen kategorisiert:

- Alter (<10 Jahre, ≥10 Jahre bis <18 Jahre, ≥18 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (kaukasisch, asiatisch, andere)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, andere)
- Erkrankungs- /Rezidivstatus (refraktär auf vorherige Therapielinie, rezidiert)
- SZT vor Baseline (ja, nein)
- Region (US, EU, Rest der Welt [ROW])
- Eignung für eine SZT (geeignet für eine SZT, ungeeignet für eine SZT)
- Baseline Tumorlast im Knochenmark (niedrig¹⁰, hoch¹¹)
- Extramedulläre Erkrankung zu Baseline (ja, nein)
- Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL (positiv, negativ)
- Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement (ja, nein)
- Hypodiploidie (ja, nein)
- BCR-ABL1-like (ja, nein)
- Karyotyp-Komplexität - ≥5 zusammenhangslose Abnormalitäten (ja, nein)
- Down-Syndrom (ja, nein)
- Zeit seit Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (≤Median, >Median)
- Anzahl Rezidive (0, 1, 2, ≥3)

Die Auswahl der dargestellten Merkmale der Krankheitsentitäten sowie der angewendeten Kriterien zur Kategorisierung begründet sich dabei wie folgt:

¹⁰ morphologisch oder MRD <50 % und keiner der beiden ≥50 %

¹¹ morphologisch oder MRD ≥50 %

Erkrankungs- /Rezidivstatus / SZT vor Baseline / Eignung für eine SZT

Der Erkrankungs- /Rezidivstatus ist ein prognostischer Schlüsselfaktor hinsichtlich potenziell unterschiedlicher Raten behandlungsbezogener Morbidität bei Patienten, welche nach einer allogenen SZT rückfällig wurden, vs. Patienten, die keine SZT erhalten haben.

Baseline Tumorlast im Knochenmark / extramedulläre Erkrankung zu Baseline

Die Tumorlast im Knochenmark zu Baseline sowie das Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung zu Baseline sind wichtige Indikatoren der Gesamterkrankungslast, welche einen potenziell prognostischen Faktor darstellt.

BCR-ABL / MLL Rearrangement / Hypodiploidie / BCR-ABL1-like / Karyotyp-Komplexität (≥5 zusammenhangslose Abnormalitäten)

BCR-ABL, Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement, Hypodiploidie, BCR-ABL1-like und Karyotyp-Komplexität (≥5 zusammenhangslose Abnormalitäten) stellen Hochrisikofaktoren für den Outcome einer ALL im First-line- und primär rezidierten Setting dar. Patienten mit genannten Hochrisikofaktoren haben eine schlechtere Prognose [53, 54].

Down-Syndrom

Patienten mit Down-Syndrom haben bekanntermaßen erhöhte behandlungsbedingte Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei einer ALL. Auf Grund dessen wird für diese Population häufig von einer SZT abgeraten.

Anzahl Rezidive

Die Anzahl der Rezidive stellt einen wichtigen prognostischen Faktor dar [23].

Da es sich bei den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X um einarmige Studien handelt, wurden keine Interaktionstests berechnet. Die Methodik der Subgruppenanalysen des adjustierten Vergleichs wird im Studienbericht und

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Studie **ELIANA** (finaler Datenschnitt: 17. November 2022) sind dem separaten Anhang 4-H.1, für die Studie **ENSIGN** (finaler Datenschnitt: 24. Mai 2019) dem separaten Anhang 4-H.2, für die Studie **B2001X** (finaler Datenschnitt: 13. Oktober 2020) dem separaten Anhang 4-H.3 und für den adjustierten Vergleich dem separaten Anhang 4-H4 zu entnehmen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹². Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹³ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁴ und Rücker (2012)¹⁵ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁶.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{17, 18, 19}

¹² Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹³ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁶ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁷ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁸ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁹ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, folglich kann kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter Studien durchgeführt werden.

Im Anwendungsgebiet liegen drei einarmige klinischen Studien mit Tisagenlecleucel vor: **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie eine **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)**.

Eine prospektive Vergleichsstudie ist in der Indikation refraktäre oder rezidierte B-Zell-ALL derzeit nicht umsetzbar. Kausal hierfür ist wesentlich das Fehlen infrage kommender Vergleichstherapien. Dementsprechend sind retrospektive Vergleiche gegen den tatsächlichen Versorgungsstandard, wie von Novartis vorgelegt, die beste verfügbare Evidenz zur Ableitung bzw. Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber der Realversorgung (Standard of care, SOC) wurden von Novartis **quantitative, adjustierte Vergleiche** für die Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Gesamtremissionsrate (ORR) auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum (ALL-REZ BFM-, ALL-SCT BFM und GMALL-Register) als historische Kontrollen generiert. Die Methodik dazu wird in Abschnitt 4.3.2.3.2 beschrieben.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
 - Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
 - Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine abgeschlossenen, abgebrochenen oder laufenden RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert. Die RCT OBERON (NCT03628053) war eine von Novartis gesponserte Studie, welche nicht zur Zulassung herangezogen werden sollte. Die Studie OBERON (NCT03628053) wurde zurückgezogen, bevor der erste Patient aufgenommen wurde.					
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCT identifiziert (Stand: 09.06.2023).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C1.

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

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

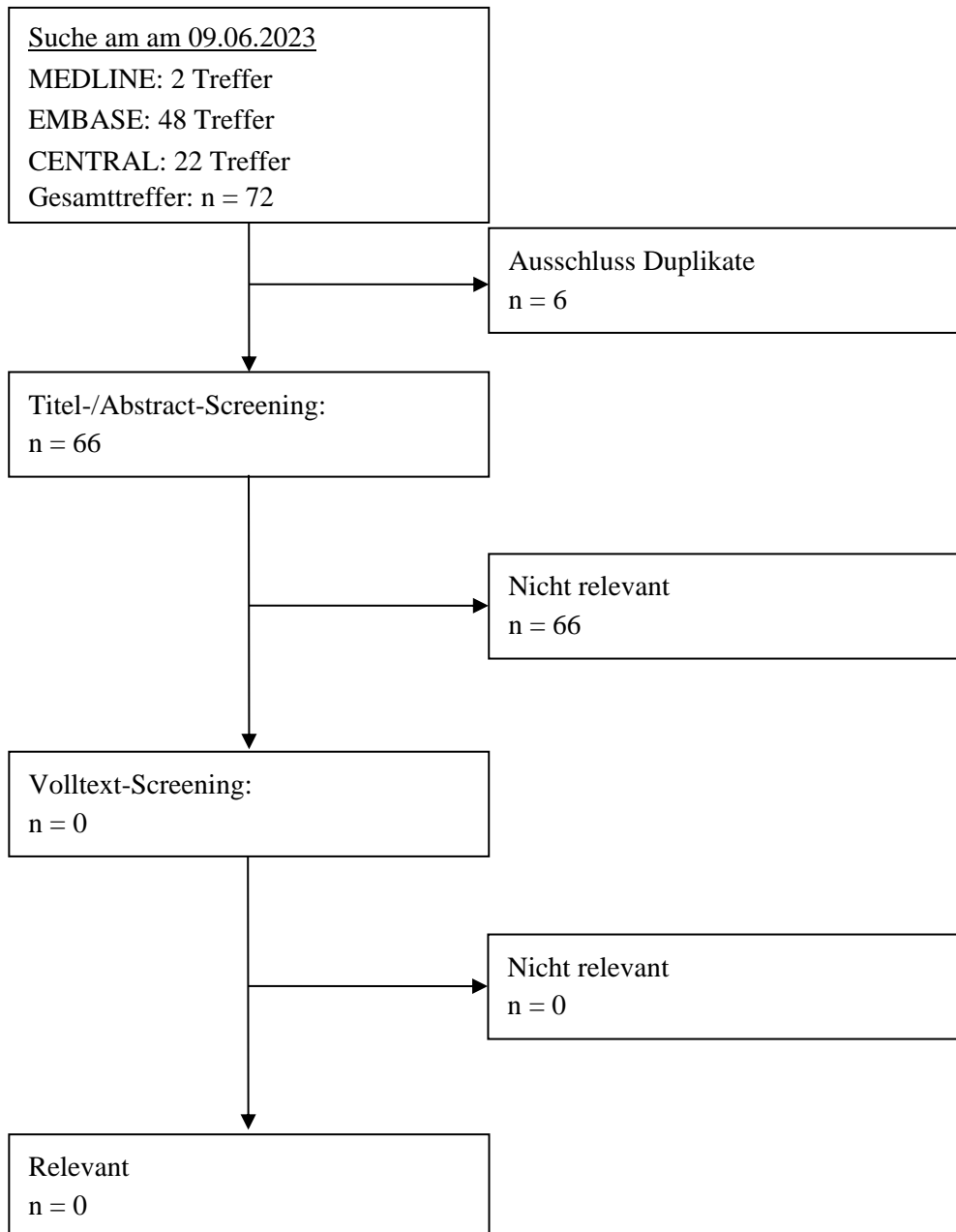


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde keine relevante Publikation zu einer RCT identifiziert.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D1.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				
A: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche erfolgte am 09.06.2023.

Es konnte bei der Suche in Studiendatenbanken/ Studienergebnisdatenbanken keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

Da keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert wurde, wurde keine Suche über das Suchportal der EMA bzw. in der Datenbank AMIce durchgeführt.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-16) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-19: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Es konnte keine RCT identifiziert werden.				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				
A: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Da keine relevante RCT im zu bewertenden Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert wurde, wurde keine Suche nach Studien auf der Webseite des G-BA durchgeführt (Stand 28.07.2023).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-20: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.						
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
A: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						
B: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.						
C: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						
D: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften

Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	< Gruppe 1 >	< Gruppe 2 >	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend. Es konnte keine RCT identifiziert werden.			
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Tabelle 4-23: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend. Es konnte keine RCT identifiziert werden.				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

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

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

Nicht zutreffend. Es konnte keine RCT identifiziert werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-24: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend. Es konnte kein RCT identifiziert werden.							
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es konnte kein RCT identifiziert werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	< Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend. Es konnte kein RCT identifiziert werden.					
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw.

validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von < Endpunkt xxx >

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
< Studie 1>	< hoch / niedrig>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein / unklar>	< ja / nein>	< hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁰

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-29: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	< Effekt- modifikator- a>	< Effekt- modifikator- -b>	< Effekt- modifikator- c>	< Effekt- modifikator- d>
Nicht zutreffend						
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. N.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-30 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-30: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	< Effekt- modifikator -a>	< Effekt- modifikator -b>	< Effekt- modifikator -c>	< Effekt- modifikator -d>
Nicht zutreffend.						
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. k. A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – RCT

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

Nicht zutreffend. Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert, folglich kann kein indirekter Vergleich auf Basis randomisierter Studien durchgeführt werden.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-32: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-33: Operationalisierung von < Endpunkt xxx >

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-35: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-36: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
< Studie 1 >	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-37: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-39: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterhe- ber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisab- hängige Berichterstat- ung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-40: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
ELIANA CCTL019B2202	Ja	Ja	Beendet	4/2015 – 11/2022	Tisagenlecleucel
ENSIGN CCTL019B2205J	Ja	Ja	Beendet	8/2014 – 05/2019	Tisagenlecleucel
CCTL019B2001X	Nein	Ja	Beendet	4/2017 – 10/2020	Tisagenlecleucel
CCTL019A2205B	Nein	Ja	Laufend	11/2015 bis voraussichtlich 02/2036 Datenschnitte: Jährlich	Tisagenlecleucel
CCTL019B2401*	Nein	Ja	Laufend	Beobachtungsdauer: 15 Jahre Datenschnitte: CIBMTR: Jährlich EBMT: Halbjährlich	Nicht-interventionelle Studie
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. *Diese nicht-interventionelle Beobachtungsstudie wird im Modul 4A nicht weiter betrachtet, die Ergebnisse finden sich im Anhang 4-G.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-40 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 09.06.2023 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-40 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

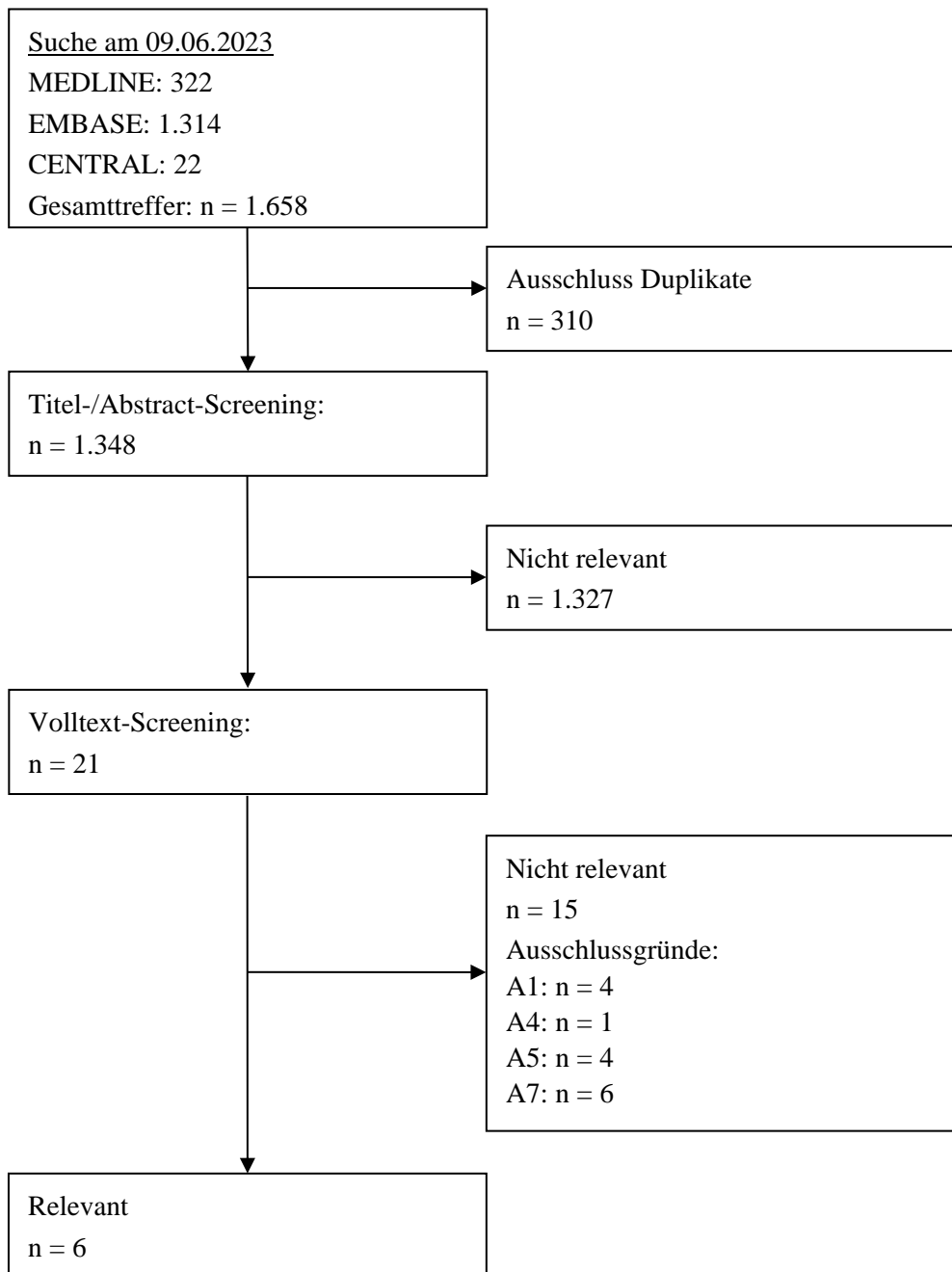


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

Im Rahmen der am 09.06.2023 durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wurden 6 Publikationen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien als potenziell relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um 4 Publikationen zur ELIANA-Studie [52, 55-57] und eine Publikation mit Daten zu ELIANA und CCTL019B2401 von Pasquini et al. [58].

Zusätzlich wurde eine weitere Publikation von Guarini et al. [59] zu einer prospektiven Single-Center-Studie mit Tisagenlecleucel im Versorgungsalltag identifiziert. Aufgrund der geringen

Patientenzahl und dem individuellen Versorgungskontext wurde diese Studie jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-40) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-42: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit bisherigen Therapieoptionen

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
Studien zu Tisagenlecleucel				
CCTL019B2202 (ELIANA)	<i>Clinicaltrials.gov</i> NCT02435849 [60] <i>ICTRP</i> NCT02435849 [61] <i>EU-CTR</i> 2013-003205-25 [62]	Ja	Ja	Abgeschlossen
CCTL019B2205J (ENSIGN)	<i>Clinicaltrials.gov</i> NCT02228096 [63] <i>ICTRP</i> NCT02228096 [64] 2015-003736-13 [65] <i>EU-CTR</i> 2015-003736-13 [66]	Ja	Nein	Abgeschlossen
CCTL019B2001X	<i>Clinicaltrials.gov</i> NCT03123939 [67] <i>ICTRP</i> NCT03123939 [68] 2016-001991-31 [69] <i>EU-CTR</i> 2016-001991-31 [70]	Ja	Nein	Abgeschlossen
CCTL019A2205B	<i>Clinicaltrials.gov</i> : NCT02445222 [71] <i>ICTRP</i> : NCT02445222 [72] <i>EU-CTR</i> : 2014-001673-14 [73]	Ja	Nein	Laufend
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. A: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-42 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 09.06.2023 wieder.

Über das Suchportal der EMA oder in AMIce konnten bei der Suche am 21.07.2023 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen, oder die Studienberichte identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-40) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-43: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
ELIANA (CCTL019B 2202)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376) [74] (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529) [75] Nutzenbewertung G-BA (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376) [20, 76] (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529) [30, 77] Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529) [78]	ja	ja	ja
ENSIGN (CCTL019B 2205J)	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376) [74] (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529) [75] Nutzenbewertung G-BA (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-376) [20, 76] (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529) [30, 77] Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-529) [78]	ja	nein	ja
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. A: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-43 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 21.07.2023 ergab für die Studie **ELIANA** keine Studienergebnisse oder zusätzlichen Dokumente für den hier **bewertungsrelevanten Datenschnitte**. Bei den identifizierten Unterlagen auf der G-BA Webseite handelt es sich um Studienergebnisse bzw. Unterlagen zu früheren Datenschnitten, welche hier nicht mehr thematisiert werden. Für die Studie **ENSIGN** sind die Ergebnisse zum auch in diesem Modul 4A nochmals gezeigtem finalen Datenschnitt enthalten.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-44: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
Adjustierter Vergleich						
Registerstudie Nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen (PID-Register)	Nein	Ja	Nein	Ja [17]	Nein	Nein
Einarmige Studien						
ELIANA (CCTL019B2202; NCT0243584)	Ja	Ja	Nein	Ja [10]	Ja [60-62]	Ja [20, 30, 52, 55-57, 74-78]
ENSIGN (CCTL019B2205J; NCT02228096)	Ja (supportiv)	Ja	Nein	Ja [11]	Ja [63-66]	Ja [20, 30, 74-78]
B2001X (CCTL019B2001X NCT03123939)	Nein	Ja	Nein	Ja [12]	Ja [67-70]	Nein
CCTL019A2205B	Nein	Ja	Nein	Ja [13]	Ja [71-73]	Nein
CCTL019B2401*	Nein	Ja	Nein	Ja [14]	Nein	Ja [58]
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>A: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>B: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>C: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>*Bei der CCTL019B2401 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Spezifisch in der Publikation von Pasquini et al. werden die Registerdaten zu Tisagenlecleucel-Patienten des CIBMTR dargestellt, welche ebenfalls Gegenstand der Studie B2401 und damit durch deren Annual Safety Report [14] für das vorliegende Dossier erfasst sind. Da es sich hierbei um Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt, werden die Ergebnisse ausschließlich im Anhang 4-G gezeigt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.2.1 Charakteristika des adjustierten Vergleichs

Hintergrund und Ziel

Bei Planung des klinischen Studienprogramms zu Tisagenlecleucel wurde für die Studien ein einarmiges Studiendesign gewählt, da mit den wenigen anderen verfügbaren Behandlungsoptionen innerhalb des Anwendungsgebiets kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte. Tisagenlecleucel stellte dagegen eine Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) dar. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Auf einen Kontrollarm wurde daher verzichtet.

Im Anwendungsgebiet liegen drei einarmige klinischen Studien mit Tisagenlecleucel vor: **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie eine **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)**.

- **ELIANA** (CCTL019B2202; NCT02435849): Einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit B-Zell ALL im Alter von 3 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings bis 21 Jahren bei initialer Diagnose (primär- oder chemorefraktär, zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv nach allogener SZT oder für eine allogene SZT nicht geeignet); N = 98²¹, finaler Datenschnitt vom 17. November 2022.
- **ENSIGN** (CCTL019B2205J; NCT02228096): Einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit r/r B-Zell-ALL im Alter von 3 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings bis 21 Jahren bei initialer Diagnose (primär- oder chemorefraktär, zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv nach alloSZT oder für eine alloSZT nicht geeignet); N = 75, finaler Datenschnitt vom 24. Mai 2019.
- **B2001X** (CCTL019B2001X; NCT03123939): Einarmige Studie nach Beendigung der Rekrutierungsphase der zulassungsrelevanten Studie ELIANA zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit B-Zell-ALL im Alter bis 25 Jahren zum Zeitpunkt des Screenings (primär- oder chemorefraktär, zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv nach allogener SZT oder für eine allogene SZT nicht geeignet); N = 73 (ausgeschlossen werden Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllen, i.e. Alter < 3 Jahre), Daten bis LPLV am 13. Oktober 2020.
- Zusätzlich Daten der **ELIANA**-, **ENSIGN**- und der **CCTL019B2001X**-Patienten, die in die noch laufende Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie **LTFU A2205B** (CCTL019A2205B) eingingen: Langzeit-Nachbeobachtung aller mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten zur Generierung von Langzeitdaten zu Sicherheit und

²¹ In **ELIANA** wurde ein Patient nach Beginn der Studie im Jahr 2019 zusätzlich aufgenommen.

Wirksamkeit, **ELIANA** N = 31, **ENSIGN** N = 31, **B2001X** N = 50, Datenschnitt vom 3. Mai 2022

Da die Zulassung von Tisagenlecleucel auf Basis einarmiger Studien erfolgte und in den systematischen Literatur- und Studienregisterrecherchen weder vergleichende Studien in Form einer RCT oder eines nicht-randomisierten Vergleichs identifiziert werden konnte, wurden von Novartis für die verfahrensrelevante Fragestellung nach dem medizinischen Zusatznutzen **quantitative, adjustierte Vergleiche** von Tisagenlecleucel auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) als historische Kontrollen generiert. Der Vergleich mit historischen Kontrollen war aus zwei Gründen notwendig. Erstens wird Tisagenlecleucel bei der hier betrachteten Patientengruppe in einem Krankheitsstadium angewendet, in dem alle für einen Kontrollarm in Frage kommenden zugelassenen Vergleichstherapien bereits vorgelagert eingesetzt wurden und damit therapeutisch ausgeschöpft sind – faktisch kommt keine zVT für eine vergleichende Studie in Frage. Zum anderen ist unter Berücksichtigung der klinischen Versorgungspraxis eine stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit in Deutschland für diese Patienten zu berücksichtigen. Daher ist die Durchführung einer prospektiven vergleichenden Studie in der Indikation der refraktären oder rezidierten pädiatrischen B-Zell-ALL derzeit nicht umsetzbar und ein retrospektiver Vergleich mit historischen Daten aus der Versorgungsrealität zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens als adäquat einzustufen. Der G-BA hat in einem vergleichbaren Fall die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung aufgrund des Fehlens einer zVT und damit der nicht zu erwartenden Verbesserung der medizinischen Evidenzgrundlage als nicht umsetzbar erachtet [15].

Als Quelle für den Vergleichsarm wurden patientenindividuelle Daten aus den drei größten bestehenden Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum retrospektiv erhoben:

- ALL-REZ BFM Register (Charité Berlin): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren, therapierefraktär oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv; eingeschlossen bis September 2017 mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit, mindestens jedoch bis Ende 2019. N = 115
- GMALL-Register (Universitätsklinikum Frankfurt): Erwachsene ≥ 18 Jahre, therapierefraktär oder mit Rezidiv nach SZT, oder zweites oder späteres Rezidiv (unabhängig von einer SZT); eingeschlossen bis September 2017 mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit, mindestens jedoch bis Ende 2019. N = 83,
- ALL-SCT BFM Register (Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit einem Rezidiv nach SZT; Rekrutierung bis 2013 (letzter Patient eingeschlossen), mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit. N = 104

Diese Patientenregister sind nach Kenntnis des Sponsors die einzigen Register, die mit der Erhebung von Daten über pädiatrische Patienten und junge Erwachsene (bis einschließlich 25 Jahre) mit r/r- (ALL) beauftragt sind und bilden damit die relevanten Quellen für die Auswertung von PID im deutschsprachigen Raum. Das GMALL wurde dabei für eine

anwendungsbegleitende Datenerhebung vom IQWiG als die die am besten geeignete primäre Datenquelle bewertet [16].

Um die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber vorhandener Therapieoptionen in der Realversorgung (Standard of care) zu ermöglichen, wird aus den zusammengefassten (gepoolten) patientenindividuellen Daten dieser drei Register mittels Adjustierung (Propensity Score Weighting) jeweils ein Kontrollarm für folgende Vergleiche gebildet:

- **Hauptanalyse:** Adjustierter Vergleich der **gepoolten Populationen** der Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X** (N = 244) sowie Patienten der drei genannten Studien, die in die **LTFU**-Studie eingingen, gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Patientendaten** (PID) der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM (N = 302)
- **Ergänzende Analyse:** Adjustierter Vergleich der Population der Studie **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten PID** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM

Im Zuge der Adjustierung wurde eine grafische Auswertung der PS-Verteilungen zwischen den beiden Behandlungsgruppen durchgeführt. In den Patientenindividuellen Daten der Studie **ELIANA** befanden sich dabei zwei Patienten im Bereich fehlender Überlappung und wurden entsprechend getrimmt, d.h. sie wurden im adjustierten Vergleich nicht berücksichtigt. Die resultierende Patientenzahl der gepoolten Populationen der Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X** (N = 244) der Hauptanalyse sowie die Population der Studie **ELIANA** (N = 96) der ergänzenden Analyse umfassen daher zwei Patienten weniger.

Die international durchgeführte **ELIANA**-Studie (Australien, Europa, Kanada, Japan, USA) ist die pivotale, zulassungsrelevante Studie für Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund wurde spezifisch dieser Vergleich von **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der gepoolten PID-Register als ergänzende Analyse gewählt.

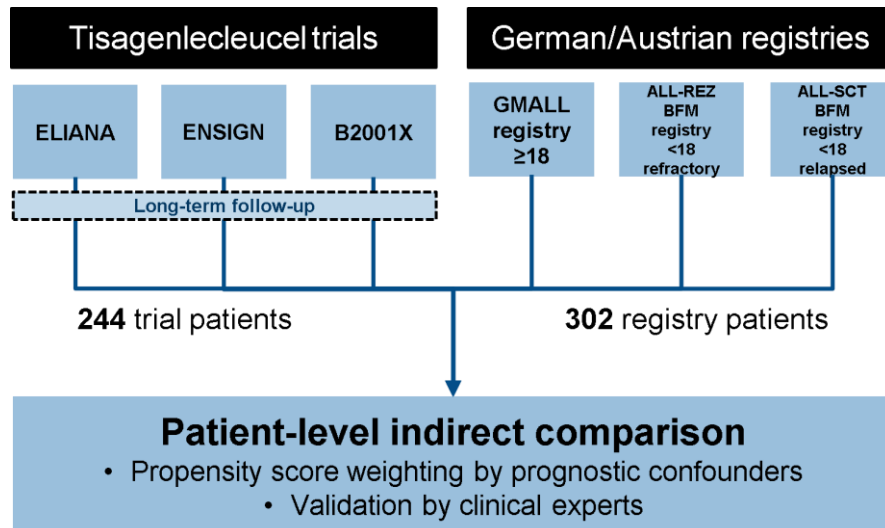


Abbildung 4-4: Studiendesign des adjustierten Vergleichs von Tisagenlecleucel mit Versorgungsdaten von Patienten aus drei Registern

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Vergleichstherapie

Als Vergleichstherapien wurden, folgende im deutschen Versorgungskontext verfügbare Therapieoptionen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen:

- Induktions-Therapie in Verbindung mit einer allogenen Stammzelltransplantation
- Kombinations- oder Monochemotherapie
- Monoklonaler Antikörper
- Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) in Kombination oder als Monotherapie

Die Anwendung einer dieser Therapien wurde als qualifizierende Therapielinie definiert.

Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden auf Basis der zulassungsbegründenden Studie **ELIANA** definiert. Das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde für jede Therapielinie geprüft, d. h. zu jedem Zeitpunkt eines qualifizierenden Therapieversagens.

Wesentliche Einschlusskriterien waren:

- Alter von 3 bis 25 Jahren
- Rezidierte oder refraktäre pädiatrische B-Vorläuferzell-ALL
 - Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv

- Knochenmarkrezidiv nach allogener SZT
- Primär refraktär (Nichterreichen einer Komplettremission nach 2 Zyklen eines Standard-Chemotherapieregimes) oder chemorefraktär nach Rezidiv (Nichterreichen einer Komplettremission nach 1 Zyklus eines Standard-Chemotherapieregimes)
- Knochenmark mit $\geq 5\%$ Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung zum Zeitpunkt des qualifizierenden Therapieversagens

Als wesentliche Ausschlusskriterien wurden folgende Merkmale definiert:

- Isoliertes extramedulläres Rezidiv
- Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom).
- Patienten mit Burkitt-Lymphom/Leukämie (reifzellige B-Zell ALL).
- 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.
- Aktive ZNS-Beteiligung durch die maligne Erkrankung, definiert als ZNS-3 (Leukozyten $\geq 5/\mu\text{L}$ mit Vorhandensein von Lymphoblasten in der zerebrospinalen Flüssigkeit) oder Vorhandensein von klinischen Symptomen mit entsprechenden Veränderungen in der Bildgebung; Patienten mit zurückliegender ZNS-Erkrankung, die effektiv behandelt wurden, sind für die Studienteilnahme geeignet.

Methoden

Das Vorliegen einer qualifizierenden Therapielinie war die notwendige Bedingung für die Berücksichtigung der individuellen Daten eines Registerpatienten als historische Kontrolle. Bei Registerpatienten, die mehrere potenzielle qualifizierende Therapielinien aufwiesen, wurde zur Auswahl der in die weiteren Analysen eingehenden Therapielinie wie folgt vorgegangen:

In einem ersten Schritt wurden die Randverteilungen der Therapielinien zwischen Tisagenlecleucel-Patienten und den Registerpatienten verglichen. War eine Therapielinie bei den Registerpatienten im Vergleich zu den Tisagenlecleucel-Patienten unterrepräsentiert (im Sinne einer geringeren relativen Häufigkeit), wurden alle Registerpatienten, die diese Therapielinie durchliefen, als Kontrollpatienten verwendet. Gehörte ein Registerpatient zu mehr als einer unterrepräsentierten Therapielinie, wurde die Linie mit dem höchsten Unterschied in den relativen Häufigkeiten zwischen Registerpatienten und Tisagenlecleucel-Patienten ausgewählt. Alle anderen Linien dieses Registerpatienten wurden verworfen.

Wenn es unter den verbleibenden Registerpatienten verhältnismäßig mehr potenzielle Kontrollen innerhalb einer Therapielinie gab, wurde ein iteratives Zufallsauswahlverfahren

angewandt, um den im Tisagenlecleucel-Datensatz beobachteten Prozentsatz der Linie zu erfüllen. Zunächst wurden alle potenziellen Registerpatienten, die genau eine und diejenigen, die mehr als eine Therapielinie vorweisen, getrennt. Registerpatienten aus der ersten Gruppe konnten leicht als Kontrollen der entsprechenden Behandlungslinie unter den Tisagenlecleucel-Patienten zugeordnet werden. Registerpatienten der zweiten Gruppe, die mehr als eine Behandlungslinie repräsentieren, wurden durch einen zufallsgesteuerten iterativen Algorithmus ausgewählt: Zunächst wurde die Randverteilung der Therapielinien bei Tisagenlecleucel-Patienten und Registerpatienten berechnet, um den relativen Bedarf an Registerpatienten in jeder Linie zu ermitteln. Bei jeder Iteration wurden die potenziellen Registerpatienten in einer zufälligen Reihenfolge sortiert, und die Behandlungslinien des ersten Registerpatienten wurde bewertet. Der Registerpatient wurde als Kontrolle der Behandlungslinie zugewiesen, die im Vergleichsarm am stärksten unterrepräsentiert war (definiert als relative Differenz; für eine bestimmte Therapielinie = (% der Tisagenlecleucel-Patienten - % der Registerpatienten) / (% der Registerpatienten)). Nach der Zuweisung wurde der Patient aus dem Pool der potenziellen Registerpatienten entfernt, und die nächste Iteration begann mit der Neuberechnung der Randverteilungen der Linien und der Bestimmung des Bedarfs an Kontrollen in jeder Linie.

Die qualifizierenden Therapielinien für Registerpatienten wurden wie beschrieben für folgende Vergleiche ermittelt:

- **Hauptanalyse:** Adjustierter Vergleich der **gepoolten Populationen** der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie Patienten der drei genannten Studien, die in die **LTFU-Studie** gingen, gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Patientendaten** (PID) der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM
- **Ergänzende Analyse:** Adjustierter Vergleich der Population der Studie **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten PID** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM

Nach Generierung des Kontrollarms (Registerpatienten) erfolgte der Vergleich der Tisagenlecleucel- und der Registerpopulation hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.5.2 beschriebenen Endpunkte. Zur Sicherstellung einer hinreichenden Strukturgleichheit erfolgte eine Adjustierung der Populationen hinsichtlich präspezifizierter Confounder in zwei Schritten. Zunächst wurde eine Liste potenzieller Confounder durch eine systematische Suche in nationalen und internationalen Therapieleitlinien und Publikationen identifiziert. Aus der Literatur können nicht alle Confounder eindeutig der Population im Anwendungsgebiet (refraktäre oder rezidierte B-Vorläuferzell-ALL bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen) zugeordnet werden. Ausgehend von den identifizierten Confoundern stuften klinische Experten diese in ihrer Relevanz für die vorliegende Indikation ein als „nicht wichtig“, „wichtig“ oder „sehr wichtig“.

Systematische Suche zur Identifizierung von Confoundern im Rahmen des adjustierten Vergleiches

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um relevante Confounder im Rahmen eines indirekten, adjustierten Vergleiches zu identifizieren, um die Strukturgleichheit der resultierenden Arme sicherzustellen. Es wurden dazu systematische Literaturrecherchen analog der Methodik zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V durch den G-BA in evidenzbasierten Leitlinien und systematischen Reviews, Meta-Analysen und Health-Technology-Assessment (HTA)-Berichten im Indikationsgebiet akute lymphatische B-Zell-Leukämie in drei Schritten durchgeführt.

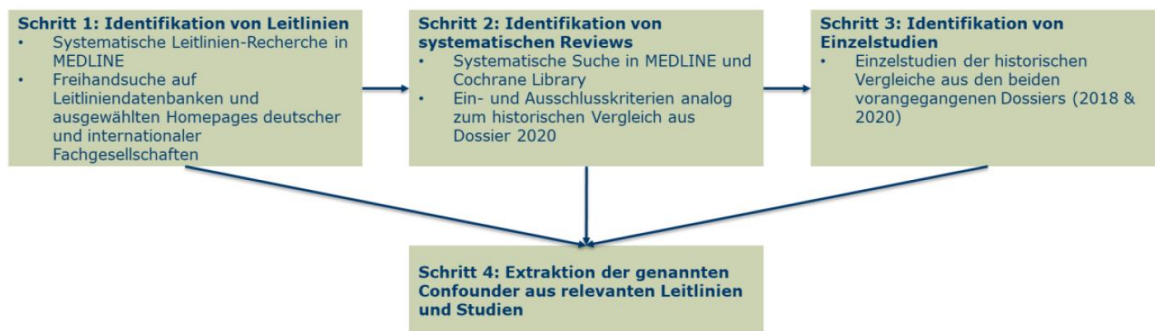


Abbildung 4-5: Übersicht zur Identifizierung von Confoundern [23]

Für die Schritte 1 und 2 wurden systematische Literaturrecherchen analog der Methodik zur Bestimmung der zVT nach § 35a SGB V durch den G-BA in evidenzbasierten Leitlinien und systematischen Reviews, Meta-Analysen und HTA-Berichten im Indikationsgebiet akute lymphatische B-Zell-Leukämie durchgeführt und die Treffer anhand der vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Selektion der identifizierten Treffer wurde durch zwei voneinander unabhängige Reviewer vorgenommen. Für Schritt 3 wurden die Ergebnisse der vom G-BA akzeptierten Suchstrategien aus den vergangenen Dossiers herangezogen [23].

Alle identifizierten Confounder sind zusammen mit ihrer Relevanz laut klinischen Experten und der Abbildbarkeit in den Registerdaten nachfolgend in Tabelle 4-45 dargestellt. Bei unterschiedlicher Einschätzung seitens der Experten wird als konservativer Ansatz die jeweils höchste Wichtigkeit berücksichtigt und auf alle Register angewendet. Folgende Confounder, die als „sehr wichtig“ oder „wichtig“ eingestuft worden sind, in den Registerdaten abbildbar waren und zu mindestens 80 % in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie zur Verfügung standen, wurden in der Hauptanalyse berücksichtigt:

- Alter bei Erstdiagnose
- Anzahl vorherige Behandlungslinien (1, 2 oder > 2)
- Extramedulläre Beteiligung (*ja* oder *nein*)
- Krankheitsstatus (*refraktär* oder *rezidiert auf vorherige Linie*)
- Vorherige Stammzelltransplantation (*ja* oder *nein*)
- Zytogenetische Veränderung:

- BCR-ABL1 (*ja* oder *nein*)
- MLL rearrangiert (*ja* oder *nein*)
- Karyotyp (Hypodiploidie; *ja* oder *nein*)

Die beiden Confounder zytogenetische Veränderungen *Karyotyp/Hypodiploidie*) und *MLL rearrangiert* wurden in der Hauptanalyse berücksichtigt, obwohl die Abbildbarkeit in Registerdaten als *nicht vollständig* bewertet wurde. Die Angaben standen jedoch für über 80 % der Patienten in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie zur Verfügung.

Die folgenden als „wichtig“ oder „sehr wichtig“ bestimmten Confounder wurden bei der Adjustierung nicht berücksichtigt:

- Folgeerkrankungen / Toxizitäten nach Vortherapien
- Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv
- Früh- / Spätrezidiv nach Erstdiagnose (< 18, 18 – 36 oder > 36 Monate)

Die Confounder *Folgeerkrankungen / Toxizitäten nach Vortherapien*, *Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv* sowie *Früh-/Spätrezidiv (nach Erstdiagnose)* wären als Confounder in die Analysen eingegangen, jedoch wiesen weniger als 80 % der Patienten in jedem Behandlungsarm in mindestens einer Therapielinie gültige Werte für die jeweiligen Confounder auf. Für den Confounder *Folgeerkrankungen / Toxizitäten nach Vortherapien* waren keine verwertbaren Angaben im Registerdatensatz verfügbar und für den Confounder *Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv* waren keine verwertbaren Angaben im Tisagenlecleucel-Datensatz verfügbar.

Der Confounder *Zeit seit der vorangegangenen SZT bis zum Rezidiv* wurde entfernt, da laut Einschätzung der befragten Experten nur die Zeit zwischen der ersten erhaltenen SZT (nach erster CR) bis zum ersten Rezidiv prognostisch relevant ist. Für die Tisagenlecleucel-Daten war jedoch diese Information in den Studiendaten nicht eindeutig identifizierbar.

Tabelle 4-45: Übersicht der identifizierten wichtigen/sehr wichtigen Confounder, deren Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet und entsprechende Abbildbarkeit in Registerdaten

Potenzielle Confounder (identifiziert durch systematische Literaturrecherche)	Relevanz für r/r B-Zell-ALL bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten (≥ 3 und ≤ 25 Jahre)^a nicht wichtig/ wichtig / sehr wichtig	Abbildbarkeit in Registerdaten^a ja / nicht vollständig / nicht abbildbar
Alter bei Erstdiagnose	Sehr wichtig	ja
Anzahl vorherige Behandlungslinien (1, 2 oder > 2)	Wichtig	ja
Extramedulläre Beteiligung (ja, nein)	Wichtig	ja
Folgeerkrankungen / Toxizitäten Vortherapien	nach Wichtig	nicht vollständig

Potenzielle Confounder (identifiziert durch systematische Literaturrecherche)	Relevanz für r/r B-Zell-ALL bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten (≥ 3 und ≤ 25 Jahre)^a nicht wichtig/ wichtig / sehr wichtig	Abbildbarkeit in Registerdaten^a ja / nicht vollständig / nicht abbildbar
Früh- / Spätrezidiv nach Erstdiagnose (< 18 , $18 - 36$ oder > 36 Monate)	Sehr wichtig	ja
Krankheitsstatus (refraktär auf vorherige Behandlung oder rezidiert nach vorheriger Behandlung)	Sehr wichtig	ja
Vorherige Stammzelltransplantation (ja oder nein)	Sehr wichtig	ja
Zeit seit der vorangegangenen Komplettremission bis zum Rezidiv	Sehr wichtig	ja
Zeit seit vorangegangenen SZT bis zum Rezidiv (< 6 oder ≥ 6 Monate)	Sehr wichtig	ja
Zytogenetische Veränderungen <ul style="list-style-type: none"> • BCR-ABL1 • MLL rearrangiert • Karyotyp (Hypodiploidie) 	Wichtig Wichtig Wichtig	ja nicht vollständig nicht vollständig
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: basierend auf Einschätzung der Experten im Rahmen der Confounder Validierung		

Confounderadjustierung

Um einen Eindruck vom Ausmaß des Gleichgewichts der Confounder zwischen Tisagenlecleucel-Patienten und Registerpatienten in den Analysepopulationen zu erhalten, wurde die Verteilung der Confounder in den Behandlungsgruppen zunächst deskriptiv anhand der standardisierten mittleren Differenzen (SMD) zwischen den Behandlungsarmen für jeden Confounder in jeder Analysepopulation beschrieben. Ungewichtete und gewichtete SMDs wurden anhand logistischer Regression verglichen. Die SMD des einzelnen Confounder sollte nach der Adjustierung idealerweise bei 0 liegen, ein Bereich von -0,25 bis 0,25 wurde als akzeptabel definiert, um von ausreichender Balancierbarkeit zwischen Tisagenlecleucel-Patienten und Registerpatienten hinsichtlich wichtiger Confounder auszugehen [79].

Zwecks Adjustierung der zuvor beschriebenen potenziellen Confounder wurden Propensity-Scores (PS) für die Behandlung mit Tisagenlecleucel mittels logistischer Regression ermittelt, wobei die Behandlung als abhängige und die Confounder als unabhängige Variablen betrachtet wurden. Es wurde eine grafische Auswertung der Überlappung der PS-Dichtefunktionen zwischen den Behandlungsgruppen durchgeführt. Patienten in nicht überlappenden Regionen der PS-Dichtefunktionen wurden getrimmt und von weiteren Analysen ausgeschlossen. Gemäß den Analysen und Entscheidungsschemata nach Desai & Franklin (2019) wurden die PS der verbleibenden Patienten, die Tisagenlecleucel erhielten, in 10 ungefähr gleich große Strata eingeteilt, und die Gewichte für den durchschnittlichen Behandlungseffekt (ATT) wurden

anschließend berechnet, um die Stratumzugehörigkeit der Registerpatienten zu berücksichtigen [18]. Patienten, die Tisagenlecleucel erhielten, wurden nicht gewichtet.

Ergebnisse

Die adjustierten Vergleiche wurden für folgende Endpunkte durchgeführt.

- OS
- ORR

Für die Endpunkte EFS und RFS konnte aufgrund fehlender Registerdaten kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden. Für das EFS waren nur unvollständige Daten aus den ALL-REZ BFM- und ALL-SCT BFM Registern und keine Daten aus dem GMALL-Register (erwachsene Patienten) verfügbar. Für das RFS lagen keine Daten aus den ALL-SCT BFM- und GMALL-Registern vor. Nach Ausschluss von Patienten, für die keine ausreichenden Informationen zu den jeweiligen Endpunkten EFS bzw. RFS verfügbar waren, zeigten sich schlecht balancierte Residualkollektive. In der Folge konvergierte das präspezifizierte logistische Regressionsmodell zur Berechnung von Propensity Scores nicht und die Durchführung eines adjustierten Vergleichs war daher nicht möglich.

Die Operationalisierung der Endpunkte wird detailliert bei der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3 (Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen) beschrieben.

Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse für die ITT-Population der Tisagenlecleucel-Studien dargestellt. Dies umfasst alle Patienten, die in die Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie in die **LTFU** eingeschlossen wurden. Die Auswertung einer ITT-Population ist aufgrund der Verwendung versorgungsnaher Daten für den Kontrollarm PID-Register nicht möglich. Die Ergebnisse für Patienten der FAS-Population (infundierte Patienten) sowie des ebenfalls durchgeführten nicht-adjustierten (naiven) Vergleichs sind dem Studienbericht der Registerstudie zu entnehmen [17].

Tabelle 4-46: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Registerstudie des adjustierten Vergleiches der gepoolten Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten (PID-Register)**

Studie	Tisagenlecleucel	PID-Register
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled) N = 236	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b N = 281
Alter (Jahre)		
n	236	281
Mittelwert (SD)	12,2 (5,7)	12,8 (11,4)
Median (Min; Max)	11,5 (3,0; 33,0)	11,0 (3,0; 25,0)
Alterskategorien – n (%)		
< 10 Jahre	92 (39,0)	91,1 (32,4)

Studie	Tisagenlecleucel	PID-Register
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled) N = 236	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b N = 281
≥ 10 bis < 18 Jahre	96 (40,7)	115,5 (41,1)
≥ 18 Jahre	48 (20,3)	74,4 (26,5)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	104 (44,1)	93,2 (33,2)
Männlich	132 (55,9)	187,8 (66,8)
Karnofsky-Index – n (%)		
100	69 (29,2)	20,8 (7,4)
90	71 (30,1)	14,9 (5,3)
80	35 (14,8)	25,5 (9,1)
70	16 (6,8)	17,0 (6,1)
60	7 (3,0)	11,5 (4,1)
50	5 (2,1)	4,1 (1,4)
< 50	0 (0,0)	3,6 (1,3)
Fehlende Werte	33 (14,0)	183,7 (65,4)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark – n (%)		
niedrig	73 (30,9)	70,7 (25,2)
hoch	160 (67,8)	78,8 (28,1)
Unbekannt	3 (1,3)	131,5 (46,8)
Klassifizierung des ZNS-3-Status – n (%)		
Ja	236 (100,0)	281 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%)		
Ja	24 (10,2)	34,1 (12,1)
Nein oder unbekannt	212 (89,8)	246,9 (87,9)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)		
n	236	281
Mittelwert (SD)	8,1 (5,4)	8,6 (8,3)
Median (Min; Max)	7,0 (0; 22,0)	7,1 (0; 25,0)
Alterskategorien bei Erstdiagnose – n (%)		
< 10 Jahre	147 (62,3)	188,9 (67,2)
≥ 10 bis < 18 Jahre	72 (30,5)	44,2 (15,7)
≥ 18 Jahre	17 (7,2)	48,0 (17,1)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
Ja	131 (55,5)	152,3 (54,2)
Nein	105 (44,5)	128,7 (45,8)
Krankheitsstatus – n (%)		
Refraktär	48 (20,3)	60,6 (21,6)
Rezidiert ^b	188 (79,7)	220,4 (78,4)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
1	21 (8,9)	20,7 (7,4)
2	85 (36,0)	102,6 (36,5)
> 2	130 (55,1)	157,7 (56,1)
Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%)		
< 18 Monate	52 (22,0)	50,5 (18,0)
≥ 18 bis ≤ 36 Monate	83 (35,2)	72,2 (25,7)
> 36 Monate	84 (35,6)	96,2 (34,2)

Studie	Tisagenlecleucel	PID-Register
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled) N = 236	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b N = 281
unbekannt	17 (7,2)	62,2 (22,1)
Hypodiploidie – n (%)		
Ja	3 (1,3)	0 (0,0)
Nein oder unbekannt	233 (98,7)	281 (100,0)
BCR-ABL – n (%)		
Positiv	8 (3,4)	7,7 (2,8)
Negativ oder unbekannt	228 (96,6)	273,3 (97,3)
MLL-Rearrangement – n (%)		
Ja	5 (2,1)	9,2 (3,3)
Nein oder unbekannt	231 (97,9)	271,8 (96,7)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Datenschnitte für gepoolte Studien: ELIANA : 17. November 2022; ENSIGN : 24. Mai 2019; B2001X : 13. Oktober 2020 (LPLV); LTFU : 03. Mai 2022		
b: Da im Kontrollarm eine Gewichtung mittels Fine Stratification Weights erfolgte, resultierten dabei „nicht-natürliche“ Patientenzahlen.		
Quelle: [17]		

Tabelle 4-47: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Registerstudie des adjustierten Vergleiches der Studien **ELIANA** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten (PID-Register)**

Studie	Tisagenlecleucel	PID-Register
Adjustierter Vergleich Ergänzende Analyse Studie ELIANA vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled) N = 96	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b N = 275
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	12,1 (5,4)	12,4 (11,7)
Median (Min; Max)	11,5 (3,0; 27,0)	10,5 (3,0; 25,0)
Alterskategorien – n (%)		
< 10 Jahre	39 (40,6)	93,8 (34,1)
≥ 10 bis < 18 Jahre	40 (41,7)	114,0 (41,5)
≥ 18 Jahre	17 (17,7)	67,2 (24,4)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	42 (43,8)	90,6 (33,0)
Männlich	54 (56,3)	184,4 (67,1)
Karnofsky-Index – n (%)		
100	28 (29,2)	21,8 (7,9)
90	24 (25,0)	15,2 (5,5)
80	13 (13,5)	23,5 (8,5)
70	8 (8,3)	17,5 (6,4)
60	2 (2,1)	11,0 (4,0)
50	3 (3,1)	3,5 (1,3)

Studie	Tisagenlecleucel	PID-Register
Adjustierter Vergleich Ergänzende Analyse Studie ELIANA vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled) N = 96	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b N = 275
< 50	0 (0,0)	4,9 (1,8)
Fehlende Werte	18 (18,8)	177,7 (64,6)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark – n (%)		
niedrig	28 (29,2)	72,5 (26,4)
hoch	68 (70,8)	80,2 (29,2)
Unbekannt	0 (0,0)	122,3 (44,5)
Klassifizierung des ZNS-3-Status – n (%)		
Ja	96 (100,0)	275 (100,0)
Nein	0 (0,0)	0 (0,0)
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%)		
Ja	10 (10,4)	31,8 (11,6)
Nein oder unbekannt	86 (89,6)	243,2 (88,4)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)		
Mittelwert (SD)	7,8 (5,1)	7,9 (8,0)
Median (Min; Max)	6,5 (0; 21,0)	7,2 (0; 25,0)
Alterskategorien bei Erstdiagnose – n (%)		
< 10 Jahre	63 (65,6)	197,7 (71,9)
≥ 10 bis < 18 Jahre	30 (31,3)	38,6 (14,0)
≥ 18 Jahre	3 (3,1)	38,7 (14,1)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
Ja	57 (59,4)	155,4 (56,5)
Nein	39 (40,6)	119,6 (43,5)
Krankheitsstatus – n (%)		
Refraktär	19 (19,8)	57,1 (20,8)
Rezidiert ^b	77 (80,2)	217,9 (79,3)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
1	7 (7,3)	12,5 (4,6)
2	29 (30,2)	88,9 (32,3)
> 2	60 (62,5)	173,6 (63,1)
Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%)		
< 18 Monate	20 (20,8)	52,6 (19,1)
≥ 18 bis ≤ 36 Monate	36 (37,5)	76,1 (27,7)
> 36 Monate	33 (34,4)	99,3 (36,1)
unbekannt	7 (7,3)	47,1 (17,1)
Hypodiploidie – n (%)		
Ja	2 (2,1)	0,0 (0,0)
Nein oder unbekannt	94 (97,9)	275 (100,0)
BCR-ABL – n (%)		
Positiv	2 (2,1)	3,7 (1,3)
Negativ oder unbekannt	94 (97,9)	271,3 (98,7)
MLL-Rearrangement – n (%)		
Ja	1 (1,0)	3,4 (1,2)
Nein oder unbekannt	95 (99,0)	271,6 (98,8)

Studie	Tisagenlecleucel	PID-Register
Adjustierter Vergleich Ergänzende Analyse Studie ELIANA vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled) N = 96	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b N = 275
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. A: Datenschnitte der Studie ELIANA : 17. November 2022 b: Da im Kontrollarm eine Gewichtung mittels Fine Stratification Weights erfolgte, resultierten dabei „nicht-natürliche“ Patientenzahlen. Quelle: [17]		

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-48: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CCTL019B2202 ELIANA	Einarmig	Patienten im Alter von ≤25 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) mit rezidivierter (d.h. refraktärer oder zweites oder späteres Rezidiv im Knochenmark oder Rezidiv nach SZT) (r/r) B-Zell-ALL (Hauptkohorte) bzw. B-Zell-ALL und sehr hohem Risiko bei erstem Rezidiv (Kohorte 1).	Tisagenlecleucel N = 98 Hauptkohorte (N = 97) Kohorte 1 (N = 1) ^a (Datenschnitt 17. November 2022)	Geplante Studiendauer: 60 Monate. Geplante Datenschnitte: Interims Analyse: nachdem die ersten 50 Patienten, welche eine CTL019 Infusion erhalten hatten, mindestens 3 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studie früher abgebrochen haben Finale Analyse: nachdem alle Patienten 60 Monate nachbeobachtet wurden oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben.	Australien, Europa, Kanada, Japan, USA 4/2015 – 11/2022	Gesamtremissionsrate Minimale Resterkrankung Remissionsdauer ereignisfreies Überleben rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse
CCTL019B2205J ENSIGN	Einarmig	Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom im Alter von 3 bis 21 Jahren (bei initialer Diagnose), die primär- oder chemorefraktär waren, ein Rezidiv nach allogener SZT zeigten oder für eine allogene SZT nicht geeignet waren.	Tisagenlecleucel N = 75 (Datenschnitt 24. Mai 2019)	Geplante Studiendauer: 5 Jahre Geplante Datenschnitte: monatlich für die ersten 6 Monate, vierteljährlich - bis zu 2 Jahre und halbjährlich - bis zu 5 Jahre und bis zum Auftreten eines Rezidivs. Die Studie wurde nach Zulassung von Tisagenlecleucel in den USA, EU und Japan beendet. Allen Studienteilnehmern wurde	USA 8/2014 – 5/2019	Gesamtremissionsrate Minimale Resterkrankung Remissionsdauer ereignisfreies Überleben rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				die Teilnahme an der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie angeboten. Finaler Datenschnitt vom 24.Mai 2019 entspricht dem Datum der letzten Visite des letzten Patienten.		
CCTL019B2001X B2001X	Einarmig	Pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von <26 (zum Zeitpunkt des Screenings), die chemo-refraktär waren, ein Rezidiv nach allogener SZT zeigten oder die für eine allogene SZT ungeeignet waren.	Tisagenlecleucel N = 74 (Datenschnitt 13. Oktober 2020)	Geplante Studiendauer: 12 Monate Geplante Datenschnitte: Finale Analyse: Wenn alle in die Studie aufgenommenen Patienten 1 Jahr nach der CTL019-Infusion beobachtet worden sind oder die Studie vor dem Ende der Follow-up-Periode vorzeitig verlassen haben.	Europa, Kanada und Japan 4/2017 – 10/2020	Sicherheit Ansprechrate Anteil nachfolgender SZT Remissionsdauer ereignisfreies Überleben rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben Minimale Resterkrankung

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CCTL019A2205B A2205B	Einarmig	Pädiatrische und erwachsene Patienten, die im Rahmen einer früheren klinischen Studie (u.a. ELIANA , ENSIGN und B2001X) eine CTL019-Infusion erhielten.	Tisagenlecleucel ^b N = 414	15 Jahre (Studienbeginn 02.11.2015)	Europa, USA, Kanada	Sicherheit rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>A: Kohorte 1 wurde mit Amendment 6 des Studienprotokolls zur Rekrutierung neuer Patienten mit sehr hohem Risiko bei erstem Rezidiv in US-Studienzentren ergänzt. Die Rekrutierung wurde am 15. Juni 2020 nach Einschluss eines einzelnen Patienten aufgrund der geringen Rekrutierungszahl eingestellt.</p> <p>B: Keine Intervention im Rahmen der Studie A2205B. Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgte im Rahmen einer früheren klinischen Studie und war Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie A2205B.</p> <p>Quellen: [10-13]</p>						

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Kontrollgruppe	Vorbehandlung
Studien mit Tisagenlecleucel			
CCTL019B2202 ELIANA	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
CCTL019B2205J ENSIGN	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
CCTL019B2001X B2001X	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
CCTL019A2205B A2205B	Tisagenlecleucel i.v., einmalig ^a	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			
A: Keine Intervention im Rahmen der Studie A2205B . Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgte im Rahmen einer früheren klinischen Studie und war Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie A2205B .			

Tabelle 4-50: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
Alter (Jahre)		
n	80	98
Mittelwert (SD)	11,9 (5,4)	12,0 (5,5)
Median (Min; Max)	11,0 (3; 24)	11,0 (3; 27)
Alterskategorien – n (%)		
< 10 Jahre	33 (41,3)	41 (41,8)
≥ 10 bis < 18 Jahre	33 (41,3)	40 (40,8)
≥ 18 Jahre	14 (17,5)	17 (17,3)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	34 (42,5)	43 (43,9)
Männlich	46 (57,5)	55 (56,1)
Abstammung – n (%)		
Weiß	59 (73,8)	70 (71,4)
Asiatisch	10 (12,5)	15 (15,3)
Sonstige	11 (13,8)	13 (13,3)
Ethnie – n (%)		
Hispano oder Latino	15 (18,8)	18 (18,4)
Sonstige	65 (81,3)	80 (81,6)
Zur Herstellung von Tisagenlecleucel relevantes Körpergewicht (kg)		
n	80	86
Mittelwert (SD)	41,6 (23,4)	41,4 (23,4)
Median (Min; Max)	34,5 (14,4; 137,0)	34,5 (14,4; 137,0)
Karnofsky-Index – n (%)		
100	30 (37,5)	30 (30,6)
90	24 (30,0)	24 (24,5)
80	13 (16,3)	13 (13,3)
70	8 (10,0)	8 (8,2)
60	2 (2,5)	2 (2,0)
50	3 (3,8)	3 (3,1)
< 50	0	0
Fehlende Werte	0	18 (18,4)
MRD im Knochenmark (%)		
n	75	93
Mittelwert (SD)	51,7 (31,1)	53,8 (31,8)
Median (Min; Max)	62,5 (0,2; 97,4)	62,9 (0,2; 97,4)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark (%)		
n	80	98
Mittelwert (SD)	62,8 (31,0)	64,7 (30,4)
Median (Min; Max)	73,8 (5,0; 98,5)	75,0 (5,0; 99,6)
Klassifizierung des ZNS-Status – n (%)		
ZNS-1	68 (85,0)	85 (86,7)
ZNS-2	10 (12,5)	10 (10,2)
ZNS-3	1 (1,3)	1 (1,0)
Unbekannt	1 (1,3)	2 (2,0)

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%)		
Ja	11 (13,8)	11 (11,2)
Nein	69 (86,3)	87 (88,8)
Unbekannt	0	0
Krankheitsdiagnose – n (%)		
B-Zell-ALL	80 (100)	98 (100)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)		
n	80	98
Mittelwert (SD)	7,5 (5,0)	7,7 (5,1)
Median (Min; Max)	6,0 (0; 21)	6,0 (0; 21)
Alterskategorie bei Erstdiagnose – n (%)		
< 10 Jahre	55 (68,8)	65 (66,3)
≥ 10 Jahre	25 (31,3)	33 (33,7)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
0	32 (40,0)	40 (40,8)
1	42 (52,5)	50 (51,0)
2	6 (7,5)	8 (8,2)
Krankheitsstatus – n (%)		
Primär refraktär ^a	6 (7,5)	8 (8,2)
Rezidiert ^b	74 (92,5)	90 (91,8)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
n	80	98
Mittelwert (SD)	3,4 (1,6)	3,4 (1,7)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 8)	3,0 (1; 8)
Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate)		
n	74	90
Mittelwert (SD)	32,7 (16,5)	31,7 (15,7)
Median (Min; Max)	32,6 (1,0; 70,0)	30,0 (1,0; 70,0)
Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%)		
< 18 Monate	16 (21,6)	20 (22,2)
≥ 18 bis ≤ 36 Monate	26 (35,1)	36 (40,0)
> 36 Monate	32 (43,2)	34 (37,8)
Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate)		
n	74	74
Mittelwert (SD)	4,2 (2,7)	4,2 (2,7)
Median (Min; Max)	3,5 (1,5; 13,8)	3,5 (1,5; 13,8)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Vor der Studie wurde zu keiner Zeit eine Komplettremission erreicht		
b: Mindestens ein Rezidiv vor der Studie und nicht für eine Chemotherapie qualifiziert.		
Quelle: [80] Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14		

Tabelle 4-51: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019		
Alter (Jahre)		
n	64	75
Mittelwert (SD)	12,4 (5,2)	12,8 (5,3)
Median (Min; Max)	12,5 (3; 25)	13,0 (3; 25)
Alterskategorien – n (%)		
< 10 Jahre	20 (31,3)	22 (29,3)
≥ 10 bis < 18 Jahre	34 (53,1)	39 (52,0)
≥ 18 Jahre	10 (15,6)	14 (18,7)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	34 (53,1)	35 (46,7)
Männlich	30 (46,9)	40 (53,3)
Abstammung– n (%)		
Weiß	52 (81,3)	60 (80,0)
Asiatisch	5 (7,8)	6 (8,0)
Sonstige	7 (10,9)	9 (12,0)
Ethnie – n (%)		
Hispano oder Latino	25 (39,1)	30 (40,0)
Sonstige	39 (60,9)	45 (60,0)
Zur Herstellung von Tisagenlecleucel relevantes Körpergewicht (kg)		
n	64	70
Mittelwert (SD)	43,7 (20,1)	47,3 (25,3)
Median (Min; Max)	42,4 (16,2; 93,4)	44,0 (16,2; 157,8)
Karnofsky-Index – n (%)		
100	18 (28,1)	18 (24,0)
90	28 (43,8)	28 (37,3)
80	13 (20,3)	13 (17,3)
70	2 (3,1)	2 (2,7)
60	1 (1,6)	1 (1,3)
50	2 (3,1)	2 (2,7)
< 50	0	0
Fehlende Werte	0	11 (14,7)
MRD im Knochenmark (%)		
n	60	60
Mittelwert (SD)	45,4 (33,8)	45,4 (33,8)
Median (Min; Max)	51,0 (0; 99,0)	51,0 (0; 99,0)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark (%)		
n	64	64
Mittelwert (SD)	60,6 (30,1)	60,6 (30,1)
Median (Min; Max)	68,5 (8,0; 98,0)	68,5 (8,0; 98,0)
Klassifizierung des ZNS-Status – n (%)		
ZNS-1	56 (87,5)	56 (74,7)
ZNS-2	7 (10,9)	7 (9,3)
ZNS-3	1 (1,6)	1 (1,3)
Unbekannt	0	11

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019		
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%)		
Ja	5 (7,8)	5 (6,7)
Nein	59 (92,2)	59 (78,7)
Unbekannt	0	11 (14,6)
Krankheitsdiagnose – n (%)		
B-Zell-ALL	64 (100)	75 (100)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)		
n	64	75
Mittelwert (SD)	8,6 (5,3)	9,1 (5,6)
Median (Min; Max)	8,0 (1; 19)	8,0 (1; 22)
Alterskategorie bei Erstdiagnose – n (%)		
< 10 Jahre	36 (56,3)	40 (53,3)
≥ 10 Jahre	28 (43,8)	35 (46,7)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
0	36 (56,3)	43 (57,3)
1	26 (40,6)	30 (40,0)
2	2 (3,1)	2 (2,7)
Krankheitsstatus – n (%)		
Primär refraktär ^a	7 (10,9)	8 (10,7)
Rezidiert ^b	57 (89,1)	67 (89,3)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
n	64	75
Mittelwert (SD)	2,9 (1,5)	3,0 (1,5)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 9)	3,0 (1; 9)
Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate)		
n	56	66
Mittelwert (SD)	33,6 (23,8)	33,1 (23,0)
Median (Min; Max)	27,6 (1,0; 108,0)	29,7 (1,0; 108,0)
Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%)		
< 18 Monate	16 (28,1)	19 (28,4)
≥ 18 bis ≤ 36 Monate	18 (31,6)	21 (31,3)
> 36 Monate	22 (38,6)	26 (38,8)
Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate)		
n	57	57
Mittelwert (SD)	3,1 (1,7)	3,1 (1,7)
Median (Min; Max)	2,6 (1,3; 9,8)	2,6 (1,3; 9,8)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Vor der Studie wurde zu keiner Zeit eine Komplettremission erreicht.		
B: Mindestens ein Rezidiv vor der Studie und nicht für eine Chemotherapie qualifiziert.		
Quelle: [11] Tabelle 14.1-4.1, Tabelle 14.1-4.4, [81]Tabelle 14		

Tabelle 4-52: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020		
Alter (Jahre)		
n	69	74
Mittelwert (SD)	11,3 (6,72)	11,3 (6,59)
Median (Min; Max)	10,0 (0,0; 33,0)	9,5 (0,0; 33,0)
Alterskategorien – n (%)		
< 10 Jahre	34 (49,3)	37 (50,0)
≥ 10 bis < 18 Jahre	18 (26,1)	19 (25,7)
≥ 18	17 (24,6)	18 (24,3)
Geschlecht – n (%)		
Weiblich	28 (40,6)	30 (40,5)
Männlich	41 (59,4)	44 (59,5)
Abstammung – n (%)		
Weiß	52 (75,4)	55 (74,3)
Schwarz oder Afroamerikanisch	2 (2,9)	2 (2,7)
Asiatisch	4 (5,8)	4 (5,4)
Amerikanischer Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,4)	1 (1,4)
Unbekannt	3 (4,3)	3 (4,1)
Sonstige	7 (10,1)	9 (12,2)
Ethnie – n (%)		
Hispano oder Latino	6 (8,7)	6 (8,1)
Nicht Hispano oder Latino	47 (68,1)	51 (68,9)
Nicht gemeldet	8 (11,6)	9 (12,2)
Sonstige	8 (11,6)	8 (10,8)
Zur Herstellung von Tisagenlecleucel relevantes Körpergewicht (kg)		
n	69	72
Mittelwert (SD)	38,4 (23,49)	38,3 (23,05)
Median (Min; Max)	31,0 (8,0; 112,1)	32,0 (8,0; 112,1)
Karnofsky-Index – n (%)		
100	25 (36,2)	25 (33,8)
90	20 (29,0)	20 (27,0)
80	11 (15,9)	11 (14,9)
70	7 (10,1)	7 (9,5)
60	6 (8,7)	6 (8,1)
50	0	0
< 50	0	5 (6,8)
Morphologische Blastenzahl im Knochenmark (%)		
n	66	66
Mittelwert (SD)	56,7 (33,48)	56,7 (33,48)
Median (Min; Max)	67,3 (0,0; 99,0)	67,3 (0,0; 99,0)
Tumorlast zu Studienbeginn – n (%)		
<50%	26 (37,7)	27 (36,5)
≥50%	40 (58,0)	44 (59,5)
Unbekannt	3 (4,3)	3 (4,1)

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020		
Klassifizierung des ZNS-Status – n (%)		
ZNS-1	52 (75,4)	52 (70,3)
ZNS-2	5 (7,2)	5 (6,8)
ZNS-3	2 (2,9)	2 (2,7)
Unbestimmt	6 (8,7)	6 (8,1)
Unbekannt	0	0
Fehlend	4 (5,8)	9 (12,2)
Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Studienaufnahme – n (%)		
Ja	9 (13,0)	10 (13,5)
Nein	60 (87,0)	64 (86,5)
Unbekannt	0	0
Krankheitsdiagnose – n (%)		
B-Zell-ALL	69 (100)	74 (100)
Alter bei Erstdiagnose (Jahre)		
n	69	74
Mittelwert (SD)	7,2 (5,79)	7,3 (5,66)
Median (Min; Max)	4,0 (0; 21)	5,0 (0; 21)
Alterskategorie bei Erstdiagnose – n (%)		
< 10 Jahre	46 (66,7)	50 (67,6)
≥ 10 Jahre	23 (33,3)	24 (32,4)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)		
0	27 (39,1)	29 (39,2)
1	38 (55,1)	39 (52,7)
2	4 (5,8)	6 (8,1)
Krankheitsstatus – n (%)		
Refraktär	1 (1,4)	1 (1,4)
Rezidiert	68 (98,6)	73 (98,6)
Anzahl vorheriger Therapielinien		
n	69	74
Mittelwert (SD)	2,7 (1,36)	2,7 (1,42)
Median (Min; Max)	2,0 (1; 8)	2,0 (1; 8)
Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate)		
n	66	70
Mittelwert (SD)	33,6 (24,56)	32,8 (24,17)
Median (Min; Max)	29,8 (4,4; 156,0)	29,3 (3,5; 156,0)
Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%)		
< 18 Monate	16 (23,5)	17 (23,3)
≥ 18 bis ≤ 36 Monate	25 (36,8)	28 (38,4)
> 36 Monate	25 (36,8)	25 (34,2)
Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate)		
n	67	67
Mittelwert (SD)	4,2 (2,32)	4,2 (2,32)
Median (Min; Max)	3,5 (1,6; 15,4)	3,5 (1,6; 15,4)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [12] Tabelle 14, Tabelle 15, Tabelle 16		

Tabelle 4-53: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Studie **A2205B** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel		
	ELIANA N = 31	ENSIGN N = 31	B2001X N = 50
A2205B Datenschnitt: 03. Mai 2022			
Alter bei der ersten Infusion (Jahre)			
n	31	31	50
Mittelwert (SD)	12,0 (4,94)	13,7 (4,80)	10,3 (6,07)
Median (Min; Max)	11,0 (4-23)	14,0 (4-25)	8,5 (1-24)
Geschlecht – n (%)			
Weiblich	14 (45,2)	14 (45,2)	21 (42,0)
Männlich	17 (54,8)	17 (54,8)	29 (58,0)
Abstammung – n (%)			
Weiß	26 (83,9)	25 (80,6)	39 (78,0)
Asiatisch	2 (6,5)	2 (6,5)	3 (6,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0	0	1 (2,0)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0	0	1 (2,0)
Sonstige	2 (6,5)	2 (6,5)	3 (6,0)
Unbekannt	1 (3,2)	2 (6,5)	3 (6,0)
Ethnie – n (%)			
Hispano oder Latino	5 (16,1)	17 (54,8)	5 (10,0)
Nicht Hispano oder Latino	22 (71,0)	8 (25,8)	33 (66,0)
Nicht gemeldet	2 (6,5)	2 (6,5)	5 (10,0)
Sonstige	2 (6,5)	4 (12,9)	7 (14,0)
Primärer Malignitätsstatus zu Studienbeginn			
In Remission	29 (93,5)	29 (93,5)	36 (72,0)
Keine Remission/Keine Progression	0	0	2 (4,0)
Rezidiv/Progression	1 (3,2)	2 (6,5)	12 (24,0)
Unbekannt	1 (3,2)	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			
Die Tabelle zeigt ausschließlich die Werte zu Studienbeginn von Patienten, welche eine CTL019 Infusion erhalten haben.			
Studienbeginn war das Datum der Aufnahme in die A2205B Studie.			
Quelle: [82] Tabelle 13, Tabelle 14			

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

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

Studiendesign und Durchführung

a. ELIANA

Studiendesign

Bei der Studie **ELIANA** handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) B-Zell-ALL. Gemäß Einschlusskriterien musste für das Vorliegen einer rezidivierten B-Zell-ALL dabei ein zweites oder späteres Rezidiv im Knochenmark oder ein Rezidiv nach erfolgter SZT vorliegen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 1. Juli 2019, der Grundlage der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2020 war, waren basierend auf diesen Einschlusskriterien 97 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, von denen 79 Patienten eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten. Die Rekrutierung in diese sogenannte „Hauptkohorte“ war zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts bereits beendet²².

Mit Amendment 6 des Studienprotokolls vom 21. März 2019 wurden auf Empfehlung der FDA zwei zusätzliche Kohorten zur Behandlung von ca. 15 Hochrisiko-Patienten in US-amerikanischen Studienzentren ergänzt: Patienten mit sehr hohem Risiko bei erstem Rezidiv (Kohorte 1) sowie Patienten mit Rezidiv nach einer SZT, welche zum Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion nicht länger als 6 Monate zurückliegen durfte (Kohorte 2). Im Oktober 2019 wurde ein Patient in die Kohorte 1 eingeschlossen, bevor die Rekrutierung in die beiden Kohorten am 15. Juni 2020 aufgrund der geringen Rekrutierungszahl eingestellt wurde.

Im Hinblick auf die Definition der rezidivierten B-Zell-ALL entsprechen die Einschlusskriterien für die Kohorte 1 (sehr hohes Risiko bei erstem Rezidiv) nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv). Allerdings hatte der in die Kohorte 1 eingeschlossene Patient nach einem ersten Rezidiv nicht auf eine Chemotherapie angesprochen und wies bei Einschluss in die Studie somit eine chemorefraktäre B-Zell-ALL auf. Wie die Patienten der Hauptkohorte entspricht folglich auch der Patient der Kohorte 1 dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden deshalb die Ergebnisse beider Kohorten (Hauptkohorte + Kohorte 1) gemeinsam dargestellt, d.h. betrachtet werden insgesamt

²² Die Rekrutierungsphase für die Hauptkohorte wurde am 1. Februar 2017 beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 92 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, von denen 75 Tisagenlecleucel erhalten hatten. Mit Amendment 5 des Studienprotokolls wurde auf Anfrage der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (PDMA) eine weitere Rekrutierungsphase für die Aufnahme von 5 zusätzlichen japanischen Patienten geöffnet, die mit dem Datenschnitt vom 13. April 2018 (siehe Tabelle 4-56) beendet war. Im Studienbericht für diesen sowie für die folgenden Datenschnitte wurden die Ergebnisse aller 97 Patienten vollständig abgebildet. Die Patienten wurden somit GCP-konform rekrutiert und im Studienbericht korrekt dokumentiert.

98 eingeschlossene Patienten (Enrolled Set bzw. ITT-Population), von denen 80 Patienten Tisagenlecleucel erhielten (FAS-Population).

Die Studie wurde in elf Ländern in den USA, Kanada, Europa, Australien und Japan durchgeführt. Der erste Patient wurde im April 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde mit dem finalen Datenschnitt vom 17. November 2022, der Grundlage der vorliegenden Bewertung ist, protokollgemäß beendet.

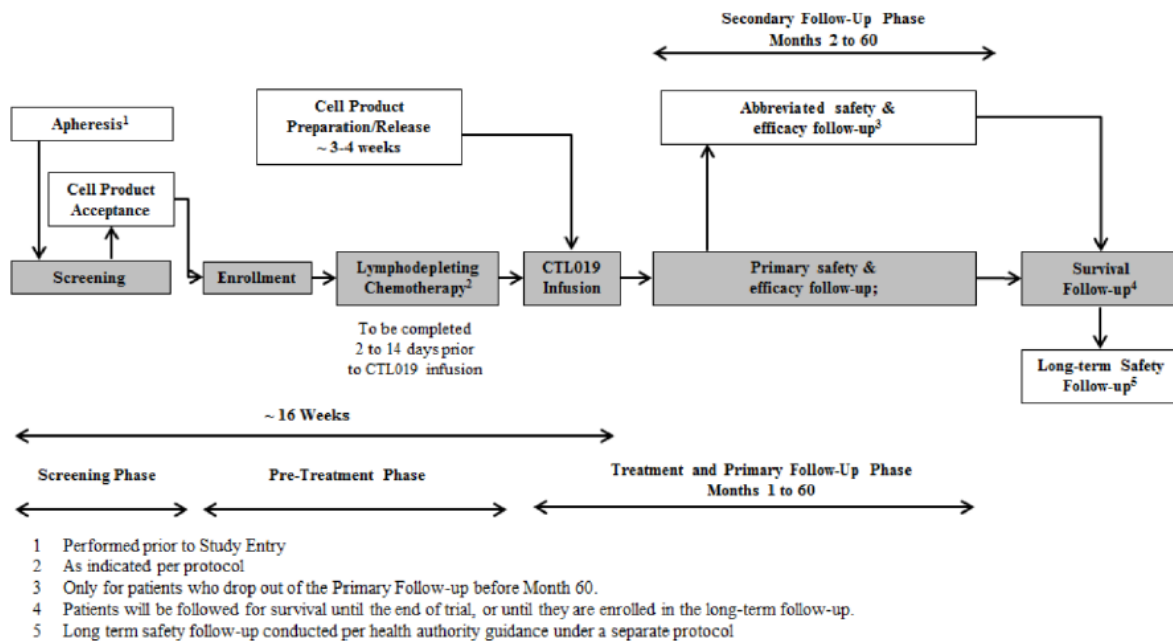


Abbildung 4-6: Studiendesign der Studie **ELIANA**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie **ELIANA** besteht aus den aufeinanderfolgenden Phasen (Abbildung 4-6): Screening mit Aphaese, Studienaufnahme nach Akzeptanz des Aphaeseproduktes (Enrollment), Pre-Treatment-Phase mit der lymphozytendepletierenden Therapie und eventueller Bridging-Chemotherapie, Infusion von Tisagenlecleucel (Treatment), primäre Nachbeobachtung (Primary Follow-up) von Monat 1 bis 60, ggf. sekundäre Nachbeobachtung (Secondary Follow-up) von Monat 2 bis 60 und Überlebensnachbeobachtung (Survival Follow-up). In die sekundäre Nachbeobachtung, in der längere Zeitintervalle zwischen den Erhebungen lagen, gingen Patienten über, die die primäre Nachbeobachtung vorzeitig beendet hatten. Bei vorzeitiger Beendigung von sowohl primärer als auch sekundärer Nachbeobachtung erfolgte die weitere Nachbeobachtung im Rahmen des Survival Follow-up. In dieser letzten Studienphase wird das Überleben der Patienten bis zum Ende der Studie oder bis zur Aufnahme in die Langzeit-Nachbeobachtung verfolgt.

Die Studie schloss pädiatrische und junge erwachsene Patienten zwischen drei Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) und 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) ein. Mit Amendment 6 des Studienprotokolls und Ergänzung der Kohorte 1 wurde das Alter gemäß Einschlusskriterien bis auf ein Alter von 25 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) erweitert. Das tatsächliche Alter der eingeschlossenen Patienten bei Studienaufnahme lag zwischen 3 und 24 Jahren für die FAS-Population bzw. zwischen 3 und 27 Jahren für die ITT-Population.

Interventionen

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden den Patienten der Studie **ELIANA** mononukleäre Zellen inkl. T-Zellen mittels Apherese entnommen. Während der erforderlichen Leukapherese musste durch den Prüfarzt jedes unerwünschte Ereignis oder jeder abnormale Laborwert kontrolliert werden, soweit das Ereignis nicht als krankheitsbedingt, Krankheitsprogression, interkurrente Erkrankung oder in Zusammenhang mit einer Begleitmedikation stehend eingestuft wurde. Bei Auftreten entsprechender Toxizitäten oblag die Entscheidung über den Abschluss der Leukapherese dem Prüfarzt, die Reaktion auf Toxizitäten musste entsprechend lokaler Prozeduren der Prüfcentren erfolgen

Für jeden Patienten musste das Leukapherese-Produkt in der Fertigungsstätte eingegangen sein und die Eignung der entnommenen T-Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel bestätigt worden sein. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig und unbeeinflusst vom Herstellungszeitpunkt. Im Median lag die Wartezeit für die Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bei 45,5 Tagen (Tabelle 4-57). Während der Warte- bzw. Herstellungszeit konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie; Tabelle 4-54).

Tabelle 4-54: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt 17. November 2022		
Bridging-Chemotherapie n (%)	70 (87,5)	83 (84,7)
LD-Chemotherapie n (%)	77 (96,3)	78 (79,6)
Bridging-Chemotherapie und/oder LD-Chemotherapie n (%)	79 (98,8)	92 (93,9)
Art LD-Chemotherapie n (%)		
n	77 (96,3)	78 (79,6)
Fludarabin-basiert	76 (95,0)	77 (78,6)
Nicht-Fludarabin-basiert	1 (1,3)	1 (1,0)
No LD-Chemotherapy	3 (3,8)	20 (20,4)

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt 17. November 2022		
Antineoplastische Wirkstoffe LD-Chemotherapie n (%)		
Cyclophosphamid	76 (95,0)	77 (78,6)
Fludarabin	70 (87,5)	71 (72,4)
Fludarabin Phosphat	6 (7,5)	6 (6,1)
Cytarabin	1 (1,3)	1 (1,0)
Etoposid	1 (1,3)	1 (1,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quellen: [80] Tabelle 18, Tabelle 19, Tabelle 71, Tabelle 193		

Eine Bridging-Chemotherapie erhielten 83 der 98 (84,7 %) eingeschlossenen Patienten bzw. 70 der 80 (87,5 %) infundierten Patienten (Tabelle 4-54). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 78 der 98 eingeschlossenen Patienten bzw. 77 der 80 infundierten Patienten, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Von den Tisagenlecleucel-infundierten Patienten erhielten 3 der 80 Patienten (3,8 %) vor Infusion keine lymphodepletierende Chemotherapie. Insgesamt erhielten 92 der 98 eingeschlossenen Patienten eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Von den 18 Patienten, die zwar in die Studie eingeschlossen, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel infundiert wurden, erhielten 13 Studienteilnehmer entweder eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides (siehe Tabelle 72 aus [80].)

Andere Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten alle 80 Patienten in Form von Begleitmedikationen, darunter Paracetamol (78,8 %), Serotonin-Antagonisten (47,5 %), Mehrfachmedikationen (98,8 %; hauptsächlich Vancomycin: 50,0 %), Sulfonamide (45,0 %) und Interleukin-Inhibitoren (41,3 %; hauptsächlich Tocilizumab: 41,3 %), Carbapeneme (38,8 %), Kombinationen aus Penicillin (37,5 %), Kombinationen aus Sulfonamiden und Trimethoprim (38,8 %), Opium-Alkaloide (45,0 %), adrenerge und dopaminerge Substanzen (43,8 %), primäre Immunglobuline (41,3 %), humane Immunglobuline (56,3 %), Vollnarkotika (46,3 %; hauptsächlich Propofol: 36,3 %) und Triazolinderivate (37,5 %) (siehe Tabelle 23 aus [80, 83]).

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 43 der 80 Patienten (53,8 %) (siehe Tabelle 4-55). Von den 61 Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom erhielten 31 (50,8 %) wenigstens eine Art anti-Zytokintherapie (siehe Tabelle 4-128).

Tabelle 4-55: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie **ELIANA**

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt 17. November 2022	Alle Patienten FAS (infused) N = 80
Patienten mit antineoplastischer Therapie nach Tisagenlecleucel-Infusion (n,%)	43 (53,8)
ATC-Klasse	
Alkylsulfonate	3 (3,8)
Bulsufan	3 (3,8)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	3 (3,8)
Mitoxantron	2 (2,5)
Daunorubicin	1 (1,3)
Pirarubicin	1 (1,3)
Antineoplastische Agentien	1 (1,3)
Kolonie-stimulierende Faktoren	1 (1,3)
Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor	1 (1,3)
Ethylenimine	3 (3,8)
Thiotepa	3 (3,8)
Prüfmedikament	8 (10,0)
Monoklonale Antikörper	16 (20,0)
Inotuzumab	10 (12,5)
Blinatumomab	4 (5,0)
Inotuzumab Ozogamicin	2 (2,5)
Gemtuzumab Ozogamicin	1 (1,3)
Pembrolizumab	1 (1,3)
Verschiedene	27 (33,8)
Methotrexat	19 (23,8)
Prednisolon	9 (11,3)
Dexamethason	8 (10,0)
Prednison	4 (5,0)
Hydrocortison	4 (5,0)
Methylprednisolon	4 (5,0)
Mesna	1 (1,3)
Sirolimus	1 (1,3)
Stickstoff-Senfgas Analoga	21 (26,3)
Cyclophosphamid	18 (22,5)
Melphalan	3 (3,8)

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt 17. November 2022	Alle Patienten FAS (infused) N = 80
Andere antineoplastische Agentien	4 (5,0)
Asparaginase	2 (2,5)
Bortezomib	1 (1,3)
Hydroxycarbamid	1 (1,3)
Pegaspargase	1 (1,3)
Podophylotoxin Derivate	7 (8,8)
Etoposid	6 (7,5)
Etoposidphosphat	1 (1,3)
Proteinkinaseinhibitoren	3 (3,8)
Dasatinib	1 (1,3)
Dasatinib-Monohydrat	1 (1,3)
Imatinib	1 (1,3)
Ponatinib	1 (1,3)
Purinanaloga	24 (30,0)
Fludarabin	14 (17,5)
Mercaptopurin	8 (10,0)
Clofarabin	4 (5,0)
Pyrimidinanaloga	19 (23,8)
Cytarabin	19 (23,8)
Gemcitabin	1 (1,3)
Selektive Immunsuppressiva	2 (2,5)
Antithymozytenglobulin	2 (2,5)
Vincaalkaloide und Analoga	10 (12,5)
Vincristin	9 (11,3)
Vincristinsulfat	1 (1,3)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. ATC-Klassen sind alphabetisch geordnet; die Wirkstoffe innerhalb einer ATC-Klasse sind in absteigender Häufigkeit dargestellt. Eine antineoplastische Therapie kann bei einem Patienten mehr als eine ATC-Klasse einschließen. Quelle: [80] Tabelle 24	

Beobachtungszeit- und Beobachtungsdauer

Für die Studie wurden mehrere Datenschnitte analysiert. Per Protokoll definiert war der erste Datenschnitt im August 2016 sowie der finale 5. Datenschnitt im November 2022. Der erste Datenschnitt erfolgte im August 2016, nachdem die ersten 50 Patienten, die eine CTL019-Behandlung erhalten hatten, mindestens 3 Monate nachbeobachtet worden waren oder die

Studie früher abgebrochen hatten. Der finale Datenschnitt fand statt, nachdem alle Patienten 60 Monate nachbeobachtet worden waren oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Weitere Datenschnitte wurden aufgrund der Anforderung verschiedener Zulassungsbehörden analysiert. Der 4. Datenschnitt vom 1. Juli 2019, der Grundlage der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2020 war, fand auf Anforderung des G-BA statt. Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt. Eine Übersicht aller bisherigen Datenschnitte inkl. Begründung ist Tabelle 4-56 zu entnehmen.

Tabelle 4-56: Übersicht bisheriger Datenschnitte der Studie **ELIANA**

Zeitpunkt des Datenschnitts	Begründung des Datenschnitts
17. August 2016*	Interims Analyse Nachdem die ersten 50 Patienten, welche eine CTL019 Infusion erhalten hatten, mindestens 3 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studie früher abgebrochen haben Eingereicht bei FDA
25. April 2017	Interims Analyse Zur Unterstützung des Zulassungsantrags in der EU
13. April 2018	Interims Analyse Zur Unterstützung der Zulassungsanträge in Japan (PMDA) und außerhalb der USA, EU und Japan
01. Juli 2019	Interims Analyse Anforderung des G-BA
17. November 2022*	Finale Analyse Nachdem alle Patienten 60 Monate nachbeobachtet wurden oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. *Per Protokoll präspezifiziert	

Gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls wurden die Patienten in der Studie **ELIANA** für fünf Jahre nachbeobachtet. Danach gingen sie in eine separate Langzeit-Nachbeobachtungsstudie über (CCTL019A2205B). Dementsprechend betrug die mediane Dauer zwischen Studieneinschluss und letzter Patientenvsiste zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts **ELIANA** vom 17. November 2022 für die FAS-Population (FAS, infused N = 80) 74,32 Monate [Q1: 71,85; Q3: 77,80] bzw. für die ITT-Population (ITT, enrolled N = 98) 74,28 Monate [Q1: 2,60; Q3: 78,26] Alle infundierten Patienten (N = 80) gingen in die primäre Nachbeobachtungsphase über, deren Dauer im Median bei 9,7 Monaten lag. In die Überlebensnachbeobachtung traten 16 Patienten über und die mediane Beobachtungsdauer betrug 13,5 Monate. Weitere Details zur Dauer der Nachbeobachtung in den einzelnen Studienphasen sowie zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer finden sich in Tabelle 4-57.

Tabelle 4-57: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt 22. November 2022		
Mediane Dauer...		
... zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch	2,6 Monate	2,6 Monate
... zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch	1,5 Monate	1,5 Monate
...zwischen Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite ^a	79,3 Monate	81,1 Monate
... der Behandlung und der primären Nachbeobachtung	9,7 Monate	n. b.
...der sekundären Nachbeobachtung	N = 35 13,5 Monate	n. b.
... der Überlebensnachbeobachtung (Survival Follow-up)	N = 16 13,5 Monate	n. b.
Endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer des/der...		
... Gesamtüberlebens	46,2 Monate	26,0 Monate
... Remissionsdauer	10,7 Monate	n. b.
... ereignisfreien Überlebens	9,15 Monate	7,1 Monate
... rezidivfreien Überlebens	10,7 Monate	n. b.
... Nachbeobachtung unerwünschter Ereignisse	k. A.	k. A.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. A: Für infundierte Patienten entspricht das Datum der letzten Patientenvisite dem Datum des Datenschnitts, für nicht infundierte Patienten entspricht es dem Zeitpunkt des Austritts aus der Studie. Quellen: [80] Tabelle 5, Tabelle 6, Tabelle 7 Tabelle 7a, Tabelle 7b, Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 37, Tabelle 38, Tabelle 39, Tabelle 41, Tabelle 43		

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel wurde anhand des primären Endpunkts, der Gesamtremissionsrate durch ein unabhängiges Review-Komitee (IRC) (CR und Cri als bestes Gesamtansprechen) innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel, bewertet. Die Kriterien orientieren sich dabei an den Publikationen der National Comprehensive Cancer Network (NCCN)-Leitlinie [84], Cheson et al. 2003 [85] und Appelbaum et al. 2007 [86] und basieren hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Zusätzlich werden die ORR sowie das beste Gesamtansprechen berichtet, das zu Tag 28 bzw. innerhalb von 6 Monaten erreicht wurde. Das Erreichen einer CR oder Cri wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Das Ansprechen wurde zu Screening, Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 nach Infusion erhoben.

Wesentliche patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren der MRD-Status im Knochenmark, die DOR, das RFS, das EFS, das OS sowie patientenberichtete Zielgrößen erhoben mittels EQ-5D und PedsQL.

Die Verträglichkeit wird während der gesamten Studie überwacht. Gemäß den Richtlinien der Gesundheitsbehörden (FDA, EMA) für Gentherapeutika oder Arzneimittel für neuartige Therapien, die integrierende Vektoren (z.B. lentivirale Vektoren) beinhalten, werden alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten unabhängig von deren Ansprechen auf Tisagenlecleucel bis zu einer Dauer von insgesamt 15 Jahre nachbeobachtet. Im Anschluss an die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie **ELIANA** gehen die Patienten dabei in eine separate Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie über (CCTL019A2205B, siehe unten).

Die definierte, differenzierte UE-Erhebung für die primäre und sekundäre Follow-up Phase wurde mit den Behörden abgestimmt und dem Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt. Das Vorgehen stellt somit sicher und zielt darauf ab, alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe zu erfassen, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion) mit dem jeweiligen Fokus auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren.

Eine Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der Studie sind Tabelle 4-58 zu entnehmen.

Tabelle 4-58: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der Studie **ELIANA**:

ELIANA	Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase
	≤12 Monate	>12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion
Unerwünschtes Ereignis	Jedes neue oder sich verschlechternde UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - Jedes SUE (darunter jedes UE mit Todesfolge) - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung - jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Autoimmunerkrankungen ○ Hämatologische Erkrankungen ○ UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung 	Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Autoimmunerkrankungen ○ Hämatologische Erkrankungen ○ UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung
Begleitmedikation	Jede Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - Medikation in Zusammenhang zu den definierten UE und SUE - Erbgutverändernde Medikamente - Bestrahlung und antineoplastische Therapien - Immunoglobulintherapien - Immunosuppressive Medikamente - Investigative Therapien 	<ul style="list-style-type: none"> - Intravenöse Immunoglobulintherapie - Erste Antineoplastische Therapie bei Patienten in Remission
geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D17, D21, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9	M12, M15, M18, M21, M24, M30, M36, M42, M48, M54, M60	M12, M24, M36, M48, M60
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Protokoll Amendments und Protokollverletzungen

Insgesamt gab es 35 (43,8 %) Patienten mit Protokollverletzungen in der FAS-Population bzw. 36 (36,7 %) in der ITT-Population. Darunter war lediglich ein Patient mit schwerer Protokollverletzung und 35 (43,8 %) Patienten in der FAS-Population bzw. 36 (36,7 %) Patienten in der ITT-Population mit minderschweren Protokollverletzungen (für einen Patienten können mehrere Protokollverletzungen zutreffend sein). Die häufigsten minderschweren Protokollverletzungen waren „Visite außerhalb des Studienzentrums aufgrund von COVID-19“ sowie „Fehlende Visite aufgrund von COVID-19“ (siehe Tabelle 1 und Tabelle 2 aus [80]).

Die Protokoll Amendments sind detailliert in Anhang 4-E dargestellt.

Auswertungspopulationen

In der Studie **ELIANA** wurden die in Tabelle 4-59 genannten Analysepopulationen definiert.

Tabelle 4-59: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie **ELIANA**

Analysepopulation	Definition
Screened Set	Das Screened Set umfasste alle Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten und für die Studie gescreent wurden.
Enrolled Set (ITT)^a	Das Enrolled Set umfasste alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Das Aufnahmedatum wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem der Patient alle Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllte und das Leukaphereseprodukt des Patienten von der Herstellungseinrichtung erhalten und akzeptiert wurde.
Full Analysis Set (FAS-Population)^a	Das Full Analysis Set umfasste alle Patienten, die eine Infusion von Tisagenlecleucel erhielten.
Interim Efficacy Analysis Set (IEAS)	Das IEAS umfasste die ersten 50 Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (für die Zwischenanalyse).
Safety Set^a	Das Safety Set umfasste alle Patienten, die eine Infusion von Tisagenlecleucel erhielten.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis	
a: Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen.	

b. ENSIGN

Studiendesign

Bei der Studie **ENSIGN** handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit refraktärer oder rezidivierter (r/r) B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom. In der Studie **ENSIGN** wurden die ersten 29 Patienten mit Tisagenlecleucel infundiert, welches nach dem Chemie-/Herstellungs-/Kontrollverfahren der Universität of Pennsylvania hergestellt wurde. Die übrigen Patienten wurden im Rahmen der Studie mit einem Produkt behandelt, das in der Novartis-Produktionsstätte in Morris Plains, NJ, USA, hergestellt wurde [11].

Die Studie **ENSIGN** wurde in den USA durchgeführt. Der erste Patient wurde im August 2014 eingeschlossen. Die Studie ist bereits abgeschlossen.

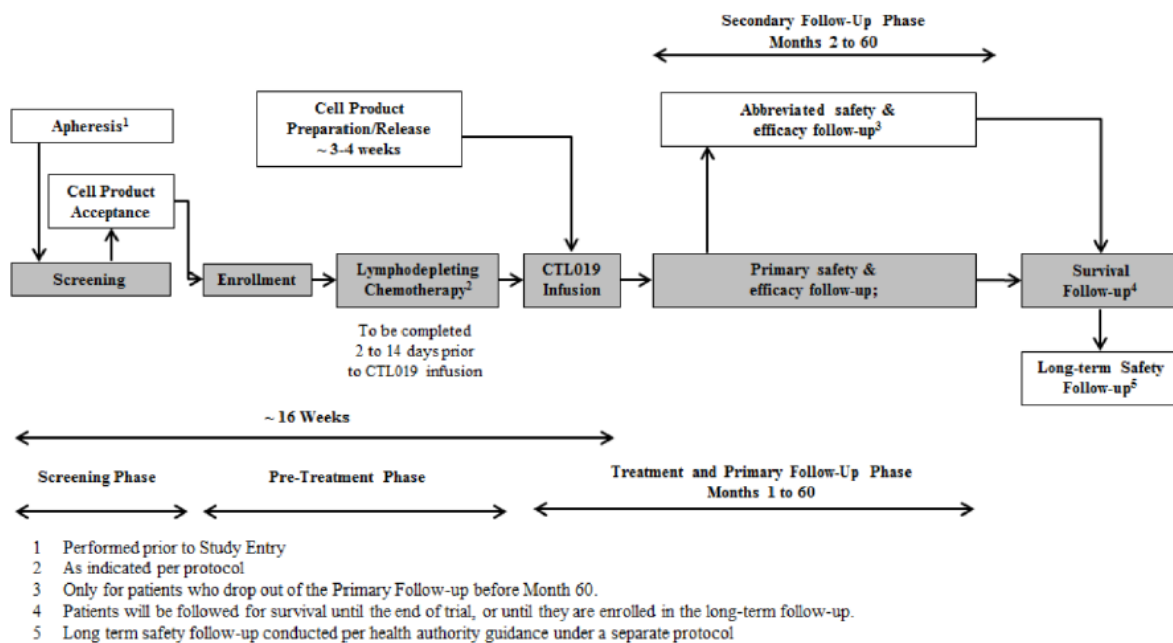


Abbildung 4-7: Studiendesign der Studie **ENSIGN**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie **ENSIGN** besteht aus den aufeinander folgenden Phasen: Screening mit Apherese, Studienaufnahme nach Akzeptanz des Aphereseproduktes (Enrollment), Pre-Treatment-Phase mit der lymphozytendepletierenden Therapie und eventueller Bridging-Chemotherapie, Infusion von Tisagenlecleucel (Treatment), primäre Nachbeobachtung (Primary follow-up) von Monat 1 bis 60, ggf. sekundäre Nachbeobachtung (Secondary follow-up) von Monat 2 bis 60 und Überlebensnachbeobachtung (Survival follow-up). In dieser letzten Studienphase wird das Überleben der Patienten bis zum Ende der Studie oder bis zur Aufnahme in die Langzeit-Nachbeobachtung verfolgt.

Eingeschlossen werden konnten Kinder und junge Erwachsene mit CD19-positiver B-Zell-ALL im Alter von 3 bis 21 Jahren, die primär- oder chemorefraktär waren, ein Rezidiv nach allogener SZT zeigten oder nicht für eine allogene SZT geeignet waren.

Interventionen

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden den Patienten der Studie **ENSIGN** mononukleäre Zellen inkl. T-Zellen mittels Apherese entnommen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig und unbeeinflusst vom Herstellungszeitpunkt. Mitunter kam es zwischen Studieneinschluss und Infusion zu längeren Wartezeiten bis zur Herstellung. Im Median lag die Wartezeit für die Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bei 36,5 Tagen (1,2 Monate). Während der Warte- bzw. Herstellungsdauer konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie) (Tabelle 4-63).

Tabelle 4-60: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolles) N = 75
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019		
Bridging-Chemotherapie n (%)	57 (89,1)	66 (88,0)
LD-Chemotherapie n (%)	60 (93,8)	61 (81,3)
Bridging-Chemotherapie und/oder LD-Chemotherapie n (%)	64 (100)	73 (97,3)
Art LD-Chemotherapie n (%)		
n	60 (93,8)	61 (81,3)
Fludarabin-basiert	59 (92,2)	60 (80,0)
Nicht-Fludarabin-basiert	1 (1,6)	1 (1,3)
No LD-Chemotherapy	4 (6,3)	14 (18,7)
Antineoplastische Wirkstoffe zur LD-Chemotherapie n (%)		
Cyclophosphamid	59 (92,2)	60 (80,0)
Fludarabin	59 (92,2)	60 (80,0)
Cytarabin	2 (3,1)	2 (2,7)
Etoposid	2 (3,1)	2 (2,7)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quellen: [11] 2019 Tabelle 14.3-3.1;		
[81] Tabelle 8, Tabelle 11, Tabelle 19, Tabelle 47; Tabelle 168; Tabelle 169		

Eine Bridging-Chemotherapie erhielten 57 der 64 (89,1 %) infundierten Patienten (FAS-Population) bzw. 66 der 75 (88,0 %) eingeschlossenen Patienten (ITT-Population) (Tabelle 4-60). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 61 der 75 eingeschlossenen

Patienten bzw. 60 der 64 infundierten Patienten, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Insgesamt erhielten 73 der 75 eingeschlossenen Patienten eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Dagegen erhielten alle von den mit Tisagenlecleucel infundierten Patienten eine Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Von den 11 Patienten, die zwar in die Studie eingeschlossen, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel infundiert wurden, erhielten 9 Studienteilnehmer entweder eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides [81].

Andere Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 63 der 64 Patienten (98,4 %) in Form von Begleitmedikationen, darunter Paracetamol (76,6 %), Cephalosporine der 4. Generation (54,7 %), natürliche Opium-Alkaloide (51,6 %) und Immunglobuline (59,4 %; CSR Tabelle 14.3-3.3) [11].

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten dagegen 30 der 64 Patienten (46,9 %) (siehe Tabelle 4-61). Von den 50 Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom erhielten 13 (20,3 %) wenigstens eine Art anti-Zytokintherapie.

Tabelle 4-61: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie ENSIGN

Studie	Tisagenlecleucel
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten FAS (infused) N = 64
Patienten mit antineoplastischer Therapie nach Tisagenlecleucel-Infusion (n, %)	30 (46,9)
ATC-Klasse	
Anthrazykline und verwandte Substanzen	2 (3,1)
Doxorubicin	1 (1,6)
Mitoxantron	1 (1,6)
Antineoplastische und immunmodulierende Agentien	1 (1,6)
Ethylenimine	5 (7,8)
Thiotepa	5 (7,8)
Prüfmedikament	3 (4,7)
Monoklonale Antikörper	10 (15,6)
Blinatumomab	5 (7,8)
Rituximab	3 (4,7)
Inotuzumab	2 (3,1)
Pembrolizumab	1 (1,6)
Verschiedene	16 (25,0)
Dexamethason	7 (10,9)

Studie	Tisagenlecleucel
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten FAS (infused) N = 64
Methotrexat	6 (9,4)
Prednison	4 (6,3)
Bevacizumab	1 (1,6)
Ciclosporin	1 (1,6)
Hydrocortison-Natriumsuccinat	1 (1,6)
Macrogol	1 (1,6)
Stickstoff-Senfgas Analoga	14 (21,9)
Cyclophosphamid	13 (20,3)
Melphalan	1 (1,6)
Andere antineoplastische Agentien	5 (7,8)
Hydroxycarbamid	4 (6,3)
Pegaspargase	1 (1,6)
Podophyllotoxin Derivate	7 (10,9)
Etoposid	5 (7,8)
Etoposidphosphat	2 (3,1)
Proteinkinaseinhibitoren	2 (3,1)
Dasatinib	1 (1,6)
Ribociclib	1 (1,6)
Purinanaloga	10 (15,6)
Clofarabin	5 (7,8)
Fludarabin	4 (6,3)
Mercaptopurin	1 (1,6)
Pyrimidinanaloga	7 (10,9)
Cytarabin	7 (10,9)
Vincaalkaloide und Analoga	6 (9,4)
Vincristin	6 (9,4)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
ATC-Klassen sind alphabetisch geordnet; die Wirkstoffe innerhalb einer ATC-Klasse sind in absteigender Häufigkeit dargestellt.	
Eine antineoplastische Therapie kann bei einem Patienten mehr als eine ATC-Klasse einschließen.	
Quelle: [11] Tabelle 14.3-3.4	

Beobachtungszeit und Beobachtungsdauer

Für die Studie wurden insgesamt drei Datenschnitte ausgewertet. Per Protokoll spezifiziert war der erste Datenschnitt (Februar 2016) und der zweite Datenschnitt (Oktober 2017). Der letzte Datenschnitt erfolgte zur letzten Visite des letzten Patienten (LPLV) am 24.05.2019 (finale Analyse).

Tabelle 4-62: Übersicht bisheriger Datenschnitte der Studie **ENSIGN**

Zeitpunkt des Datenschnitts	Begründung des Datenschnitts
01. Februar 2016*	Interims Analyse
06. Oktober 2017*	Interims Analyse
24. Mai 2019	Finale Analyse
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. *Per Protokoll präspezifiziert	

Vor dem Hintergrund des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 lag die mediane Dauer ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite für die FAS-Population (FAS, N = 64) bei 31,7 Monaten. In der ITT-Population (ITT, N = 75) lag die mediane Dauer ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite bei 34 Monaten.

In der Studie **ENSIGN** befanden sich insgesamt alle 64 infundierten Patienten in der primären Follow up Phase und die mediane Beobachtungsdauer in dieser Phase betrug 6,3 Monate. In die Überlebensnachbeobachtung traten 20 Patienten über und die mediane Beobachtungsdauer betrug 4,3 Monate.

Tabelle 4-63: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolles) N = 75
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019		
Mediane Dauer...		
... zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch	1,8 Monate	1,7 Monate
... zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch	1,2 Monate	1,2 Monate
... ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite ^a	31,7 Monate	34,0 Monate
... der Behandlung und der primären Nachbeobachtung	6,3 Monate	n. b.
... der Überlebensnachbeobachtung	4,3 Monate	n. b.

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolles) N = 75
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019		
Endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer des/der...		
... Gesamtüberlebens	15,1 Monate	13,6 Monate
... Remissionsdauer	11,0 Monate	n. b.
... ereignisfreien Überlebens	5,8 Monate	6,0 Monate
... Nachbeobachtung unerwünschter Ereignisse	k. A.	k. A.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Für infundierte Patienten entspricht das Datum der letzten Patientenvisite dem Datum des Datenschnitts, für nicht infundierte Patienten entspricht es dem Zeitpunkt des Austritts aus der Studie.		
Quellen: [11] Tabelle 14.2-10.1; Tabelle 14.3-1.2, [81] Tabelle 7; Tabelle 9, Tabelle 10		

Endpunkte

Die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel wurde anhand des primären Endpunkts der Gesamtremissionsrate durch IRC-Bewertung (einschließlich CR und Cri) innerhalb von 6 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel bewertet. Die Kriterien orientieren sich dabei an den Publikationen der NCCN-Leitlinie [84], Cheson et al. 2003 [85] und Appelbaum et al. 2007 [86] und basieren hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Das Erreichen einer CR oder Cri wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten erreicht wurde. Das Ansprechen wurde zu Screening, Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 nach Infusion erhoben.

Die Verträglichkeit wird während der gesamten Studie überwacht. Gemäß den Richtlinien der Gesundheitsbehörden (FDA, EMA) für Gentherapeutika oder Arzneimittel für neuartige Therapien, die integrierende Vektoren (z.B. lentivirale Vektoren) beinhalten, werden alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten unabhängig von deren Ansprechen auf Tisagenlecleucel bis zu einer Dauer von insgesamt 15 Jahre nachbeobachtet. In dieser Studie werden Patienten für fünf Jahre nachbeobachtet werden. Danach gehen sie in eine separate Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie über (CCTL019A2205B).

Die definierte, differenzierte UE-Erhebung für die primäre und sekundäre Follow-up Phase wurde mit den Behörden abgestimmt und dem Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt. Das Vorgehen stellt somit sicher, dass alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe erfasst werden, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion) mit dem jeweiligen Fokus auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren.

Eine Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der Studie sind Tabelle 4-64 zu entnehmen.

Tabelle 4-64: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der Studie **ENSIGN**:

ENSIGN	Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase
	≤12 Monate	>12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion
Unerwünschtes Ereignis/ Schweres unerwünschtes Ereignis	Jedes neue oder sich verschlechternde UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - UE/SUE mit Todesfolge - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung - jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen o Hämatologische Erkrankungen o UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel o Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus o Vektorinsertion nahe Onkogen o Neue Tumorerkrankung o Progressive multifokale Leukoenzephalopathie o HBV Reaktivierung 	Neuaufreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen o Hämatologische Erkrankungen o UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel o Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus o Vektorinsertion nahe Onkogen o Neue Tumorerkrankung o Progressive multifokale Leukoenzephalopathie o HBV Reaktivierung
Begleitmedikation	Jede Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - Medikation in Zusammenhang zu den definierten UE und SUE - Erbgutverändernde Medikamente - Bestrahlung und antineoplastische Therapien - Immunoglobulintherapien - Immunsuppressive Medikamente - Investigative Therapien 	<ul style="list-style-type: none"> - Intravenöse Immunglobulintherapie
geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D17, D21, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9	M12, M15, M18, M21, M24, M30, M36, M42, M48, M54, M60	M12, M24, M36, M48, M60

ENSIGN	Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase
	≤12 Monate	>12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Protokoll Amendments und Protokollverletzungen

Insgesamt gab es 12 (18,8 %) Patienten mit Protokollverletzungen in der FAS-Population bzw. 13 (17,3 %) in der ITT-Population. Darunter waren keine Patienten mit schweren Protokollverletzungen und 12 (18,8 %) Patienten in der FAS-Population bzw. bzw. 13 (17,3 %) Patienten in der ITT-Population mit minderschweren Protokollverletzungen. Unter den minderschweren Protokollverletzungen wurden am häufigsten eine fehlende Wiederholung der Herz-Untersuchungen vor Infusion [11, 81].

Die Protokoll Amendments sind detailliert in Anhang 4-E dargestellt.

Auswertungspopulationen

In der Studie **ENSIGN** wurden die in Tabelle 4-65 genannten Analysepopulationen definiert.

Tabelle 4-65: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie **ENSIGN**

Analysepopulation	Definition
Enrolled Set^a	Das Enrolled Set umfasste alle Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten und in die Studie aufgenommen wurden. Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, und Patienten, welche sich zum Zeitpunkt des Daten Cut-Offs der Daten im Screening befanden, sind nicht umfasst.
Full analysis set (FAS-Population)^a	Das Full Analysis Set (FAS-Population) umfasste alle Patienten, die eine Infusion von Tisagenlecleucel erhielten.
Pharmacokinetic Analysis Set (PAS)	Das Pharmacokinetic Analysis Set (PAS) umfasste Patienten aus der FAS-Population, bei denen mindestens eine Probe auswertbare PK-Daten für Tisagenlecleucel lieferte (d.h. Proben, die vom klinischen Pharmakologen nicht zum Ausschluss gekennzeichnet wurden).
Safety Set^a	Das Safety Set umfasste alle Patienten, die eine Infusion von Tisagenlecleucel erhielten.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis	
a: Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen.	

c. B2001X

Studiendesign

Bei der Studie **B2001X** handelt es sich um eine Phase-IIIb-Studie. Diese Studie bietet pädiatrischen/jungen erwachsenen Patienten mit r/r B-Zell-ALL die Möglichkeit, nach Abschluss der Rekrutierung für die einarmige klinische Phase-II-Zulassungsstudie von Novartis (Studie **ELIANA** [CCTL019B2202]) mit CTL019 behandelt zu werden, bis zur Zulassung, der Verfügbarkeit des Produktes und die Kostenerstattung in den teilnehmenden Ländern etabliert ist. In dieser Phase-IIIb-Studie werden weitere Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten sowie Daten zu Patientengruppen erhoben, die nicht in die zulassungsrelevante klinische Studie einbezogen wurden, wie z. B. Patienten im Alter von weniger als 3 Jahren und Patienten, die bereits mit Blinatumomab behandelt wurden.

Der erste Patient wurde im April 2017 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde am 13.10.2020 beendet (letzter Patient letzte Visite).

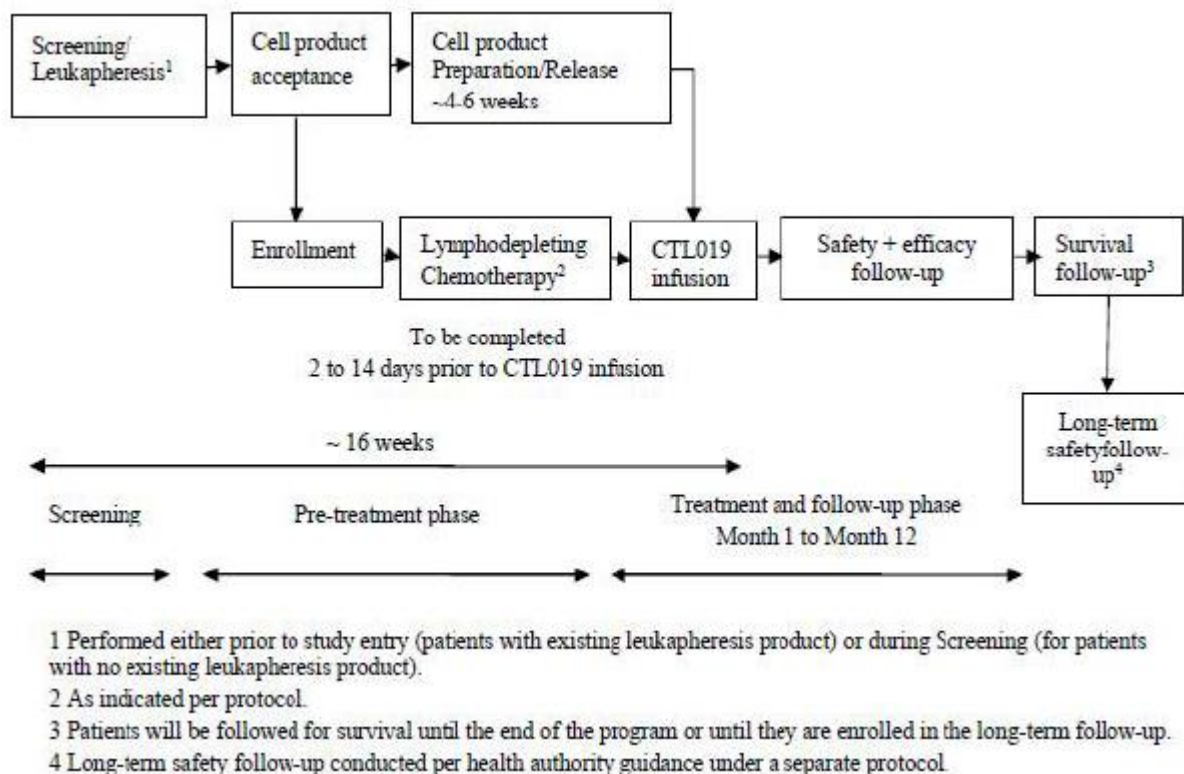


Abbildung 4-8: Studiendesign der Studie **B2001X**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie **B2001X** besteht aus sequentiellen Phasen: Screening, einschließlich Leukapherese, Vorbehandlung (Zellproduktherstellung und lymphozytendepletierende Chemotherapie), Behandlung und Follow-up sowie eine Langzeit-Nachbeobachtung im Rahmen eines separaten Studienprotokolls (z. B. CCTL019A2205B). Das Studiendesign wurde nach Einschluss des

ersten Patienten von dem ursprünglich geplanten, erweiterten Phase-II-Behandlungsprogramm in eine interventionelle Phase-IIIb-Studie geändert.

Die Studie schloss pädiatrische und junge erwachsene Patienten bis 26 Jahre (Zeitpunkt des Screenings) mit B-Zell-ALL, die chemorefraktär sind, nach allogener SZT rezidiviert sind oder anderweitig für eine allogene SZT nicht in Frage kommen ein.

Interventionen

Eine Woche vor der Tisagenlecleucel-Infusion sollte eine Lymphozytendepletion durchgeführt werden, d. h. Tisagenlecleucel wurde 2 bis 14 Tage nach der Lymphozytendepletion infundiert, abhängig von der Art des lymphozytendepletierenden Regimes. Falls die Leukozytenzahl in der Woche vor der CTL019-Infusion ≤ 1.000 Zellen/Mikroliter betrug, war keine Lymphozytendepletion erforderlich. Sofern sich die CTL019-Infusion um mehr als 4 Wochen verspätete, konnte die Lymphozytendepletion wiederholt werden. Das bevorzugte Regime besteht aus

- Fludarabin 30 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. täglich über 4 Tage und
- Cyclophosphamid 500 mg/m² KOF i. v. täglich über 2 Tage beginnend gleichzeitig mit der ersten Dosis Fludarabin.

Sofern vorher unter Cyclophosphamid eine hämorrhagische Zystitis von Grad 4 aufgetreten ist oder der Patient gegenüber einem Cyclophosphamid-haltigen Regime, das kurz vor der lymphozytendepletierenden Chemotherapie verabreicht wurde, chemorefraktär war, kam folgendes Regime zur Anwendung:

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

Es war kein anderes Regime zur Lymphozytendepletion erlaubt.

In der einarmigen Studie erhielten alle Patienten dieselbe Intervention, die Tisagenlecleucel-Infusion. Das Infusionspräparat, in der Studie CTL019-Produkt genannt, wurde auf der Ausgangsbasis der nach der Studienaufnahme durchgeführten Leukapherese produziert, nachdem das Herstellungszentrum von Novartis das Leukaphereseprodukt akzeptiert hat. Basierend auf dem Gewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Leukapherese/des Screenings wurde einer der beiden folgenden Dosisbereiche angestrebt:

- Für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL und einem Gewicht ≤ 50 kg KG ist die Zieldosis $0,2$ bis $5,0 \times 10^6$ autologe transduzierte T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht.
- Für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL und einem Gewicht > 50 kg KG ist die Zieldosis $0,1$ bis $2,5 \times 10^8$ autologe transduzierte T Zellen pro Kilogramm Körpergewicht.

Die Patienten erhielten die maximale Zelldosis dieser Dosisbereiche, die individuell gefertigt werden kann, infundiert. Das Tisagenlecleucel-Produkt wurde vom Herstellungszentrum von Novartis präpariert und etwa 4-6 Wochen nach Beginn der Herstellung dem Studienzentrum gegenüber freigegeben, wenn es alle geforderten Sicherheits- und Qualitätsanforderungen erfüllt hatte. Produkte, die unter den minimalen Grenzwert der Zieldosisbereiche fielen, wurden geprüft, ob sie dem Patienten nach Zustimmung der Gesundheitsbehörde auf Grundlage außergewöhnlicher Umstände zur Infusion zur Verfügung gestellt werden können. Ebenso wurde in anderweitigen Fällen verfahren, in denen ein Tisagenlecleucel-Produkt die Spezifikationen nicht erfüllte.

Tabelle 4-66: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt 13. Oktober 2020		
Bridging-Chemotherapie n (%)	62 (89,9)	k.A.
LD-Chemotherapie n (%)	63 (91,3)	63 (85,1)
Bridging-Chemotherapie und/oder LD-Chemotherapie n (%)	69 (100)	73 (98,6)
Art LD-Chemotherapie n (%)		
n	63 (91,3)	63 (85,1)
Fludarabin-basiert	63 (91,3)	63 (85,1)
Nicht-Fludarabin-basiert	0 (0,0)	0 (0,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quellen: [12] Tabelle 14.3-4.1; [87] Tabelle 20, Tabelle 61, Tabelle 62		

Eine Bridging-Chemotherapie erhielten 62 der 69 infundierten Patienten. Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 63 der 74 eingeschlossenen Patienten bzw. 63 der 69 infundierten Patienten, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Von den Tisagenlecleucel-infundierten Patienten erhielten 6 der 69 Patienten vor Infusion keine lymphodepletierende Chemotherapie. Insgesamt erhielten 73 der 74 eingeschlossenen Patienten eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides.

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 12 der 69 Patienten (17,4%) (siehe Tabelle 4-67).

Tabelle 4-67: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie **B2001X**

Studie	Tisagenlecleucel
B2001X Datenschnitt 13. Oktober 2020	Alle Patienten FAS (infused) N = 69
Patienten mit antineoplastischer Therapie nach Tisagenlecleucel-Infusion (n, %)	12 (17,4)
ATC-Klasse	
Alkylsulfonate	1 (1,4)
Treosulfan	1 (1,4)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	1 (1,4)
Mitoxantron	1 (1,4)
Kortikosteroide	5 (7,2)
Dexamethason	3 (4,3)
Hydrocortison	2 (2,9)
Lokal wirkende Kortikosteroide	2 (2,9)
Hydrocortison	2 (2,9)
Kortikosteroide zur lokalen oralen Behandlung	5 (7,2)
Dexamethason	3 (4,3)
Hydrocortison	2 (2,9)
Kortikosteroide, Kombinationen zur Behandlung von Akne	3 (4,3)
Dexamethason	3 (4,3)
Kortikosteroide, mäßig wirksam (Gruppe II)	5 (7,2)
Dexamethason	3 (4,3)
Hydrocortison	2 (2,9)
Kortikosteroide, einfach	5 (7,2)
Dexamethason	3 (4,3)
Hydrocortison	2 (2,9)
Kortikosteroide, stark (Gruppe III)	2 (2,9)
Hydrocortison	2 (2,9)
Kortikosteroide, schwach (Gruppe I)	2 (2,9)
Hydrocortison	2 (2,9)
Folsäure-Analoga	7 (10,1)
Methotrexat	7 (10,1)
Glukokortikoide	5 (7,2)
Dexamethason	3 (4,3)
Hydrocortison	2 (2,9)

Studie	Tisagenlecleucel
B2001X Datenschnitt 13. Oktober 2020	Alle Patienten FAS (infused) N = 69
Monoklonale Antikörper	7 (10,1)
Inotuzumab Ozogamicin	3 (4,3)
Blinatumomab	2 (2,9)
Alemtuzumab	1 (1,4)
Inotuzumab	1 (1,4)
Stickstoffsenf-Analoga	1 (1,4)
Cyclophosphamid	1 (1,4)
Andere antineoplastische Mittel	2 (2,9)
Hydroxycarbamid	1 (1,4)
Pegaspargase	1 (1,4)
Andere Gynäkologika	7 (10,1)
Methotrexat	7 (10,1)
Andere Immunsuppressiva	7 (10,1)
Methotrexat	7 (10,1)
Podophyllotoxin-Derivate	1 (1,4)
Etoposid	1 (1,4)
Proteinkinaseinhibitoren	1 (1,4)
Ponatinib-Hydrochlorid	1 (1,4)
Purinanaloga	2 (2,9)
Clofarabin	1 (1,4)
Fludarabin	1 (1,4)
Pyrimidin-Analoga	6 (8,7)
Cytarabin	6 (8,7)
Selektive Immunsuppressiva	1 (1,4)
Alemtuzumab	1 (1,4)
Vinca-Alkaloide und Analoga	4 (5,8)
Vincristinsulfat	2 (2,9)
Vinblastin	1 (1,4)
Vincristin	1 (1,4)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. ATC-Klassen sind alphabetisch geordnet; die Wirkstoffe innerhalb einer ATC-Klasse sind in absteigender Häufigkeit dargestellt. Eine antineoplastische Therapie kann bei einem Patienten mehr als eine ATC-Klasse einschließen. Quelle: [87] Tabelle 25	

Beobachtungszeit- und Beobachtungsdauer

Für die Studie wurde ein Datenschnitt analysiert und es waren keine Zwischenanalysen vorgesehen. Dieser Datenschnitt (13.10.2020) stellt die finale Analyse (letzter Patient letzte Visite) dar.

Vor dem Hintergrund des finalen Datenschnitts der Studie **B2001X** vom 13. Oktober 2020 lag die mediane Beobachtungsdauer zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch in der FAS-Population (N=69) bei 2,5 Monaten. Die mediane Dauer zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch betrug 2,1 Monate. Die mediane Dauer ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite lag bei 26,48 Monaten in der FAS-Population. In der ITT-Population (N=74) lag die mediane Beobachtungsdauer zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch ebenfalls bei 2,5 Monaten. Die mediane Dauer zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch betrug ebenfalls 2,1 Monate. Die mediane Dauer ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite lag bei 29,14 Monaten.

Tabelle 4-68: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt 13. Oktober 2020		
Mediane Dauer...		
... zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch	2,5 Monate	2,5 Monate
... zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch	2,1 Monate	2,1 Monate
... ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite ^a	26,48 Monate	29,14 Monate
... der Behandlung und der primären Nachbeobachtung	11,56 Monate	k. A.
... der Überlebensnachbeobachtung	11,8	k. A.
Endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer des/der...		
... Gesamtüberlebens	11,7 Monate	13,3 Monate
... Remissionsdauer	8,9 Monate	k. A.
... ereignisfreien Überlebens	9,0 Monate	9,8 Monate
... Nachbeobachtung unerwünschter Ereignisse	k. A.	k. A.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Für infundierte Patienten entspricht das Datum der letzten Patientenvisite dem Datum des Datenschnitts, für nicht infundierte Patienten entspricht es dem Zeitpunkt des Austritts aus der Studie.		
Quellen: [87] Tabelle 7; Tabelle 8; Tabelle 9, Tabelle 11, Tabelle 12, Tabelle 39, Tabelle 50, [12] Tabelle 14.2-7.1.1 und 14.2-7.1.2		

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie **B2001X** war die Untersuchung der Sicherheit der Tisagenlecleucel-Therapie. Die deskriptive Evaluation der Sicherheit schließt alle während der Therapie auftretenden (treatment-emergent) UE ein, einschließlich schwerwiegende UE (SAE), UE von speziellem Interesse (AESI) und Laborabweichungen, im Zeitraum vom Screening bis zum Ende der Studie (Monat 12 oder vorzeitige Beendigung). „Treatment-emergent“ UE sind definiert als UE, die nach der Tisagenlecleucel-Infusion beginnen oder sich verschlechtern. Die Primäranalyse basiert nur auf dem Safety Set, in dem alle Patienten enthalten sind, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.

Wesentliche sekundäre Endpunkte stellen die Evaluation der Wirksamkeit der Therapie, gemessen anhand der Rate der CR dar, die CR und die Cri einschließt. Der Anteil an Patienten, die CR oder Cri erreichen, und dann in Remission vor der Bewertung des Ansprechens zu Monat 6 eine Stammzelltransplantation erhalten, wurden zusätzlich zu allen Patienten erfasst,

die nach einer Tisagenlecleucel-Infusion eine SZT erhalten. Ausgewertet wurden zudem die DOR, das RFS, das EFS, das OS, das Ansprechen nach 28 Tagen, der Einfluss der Tumorlast bei Studienbeginn auf das Ansprechen, die MRD-Bewertung, die Immunogenität, die Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils *in vivo* sowie ein möglicher Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Tisagenlecleucel und den CRS-Graden.

Zusätzliche Analysen zur Bewertung der Wirksamkeit sind geplant, in denen die Daten dieser Studie mit den Daten der über 15 Jahre laufenden Langzeitstudie (A2205B) kombiniert werden, sowie einige Subgruppenanalysen (siehe separater Anhang 4-H.3 und Tabelle 4-15).

Die definierte, differenzierte UE-Erhebung für die primäre und sekundäre Follow-up Phase wurde mit den Behörden abgestimmt und dem Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP der EMA gefolgt. Das Vorgehen stellt somit sicher, dass alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe erfasst werden, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion) mit dem jeweiligen Fokus auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren. Eine Beobachtung nach 12 Monaten erfolgt mit einer Langzeitnachbeobachtung im Rahmen eines separaten Studienprotokolls (z. B. CCTL019A2205B). Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten sind Tabelle 4-69 zu entnehmen.

Tabelle 4-69: Erfassung der unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären Follow-up Phase der Studie **B2001X**:

B2001X	Primäre Follow-up Phase
	<12 Monate
Unerwünschtes Ereignis	- Jedes neue oder sich verschlechternden UE aller Grade - Tod aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Dauer von ≤ 30 Tagen, unabhängig von der Ursache, und > 30 Tage mit einem zumindest möglichen Zusammenhang mit CTL019
Begleitmedikation	Jede Medikation
geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9, M12
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Protokoll Amendments und Protokollverletzungen

Es gab keine größeren Protokollabweichungen. Insgesamt 28 Patienten (40,6 %) wiesen in dieser Studie Protokollabweichungen auf, am häufigsten Behandlungsabweichungen (15 Patienten, 21,7 %), gefolgt von Abweichungen bei den Ausschlusskriterien (9 Patienten, 13,0 %) und Abweichungen bei den Einschlusskriterien (7 Patienten, 10,1 %). Die Behandlungsabweichungen bestanden hauptsächlich darin, dass das Zeitfenster zwischen der

Unterzeichnung der Einverständniserklärung (ICF) und der CTL019-Infusion mehr als 16 Wochen betrug (8 Patienten, 11,6 %) und dass die kardiale Untersuchung vor der CTL019-Infusion nicht wiederholt wurde (6 Patienten, 8,7 %). Darüber hinaus wurde bei einem Patienten (1,4 %) vor der Infusion kein Grippetest durchgeführt oder die Symptome wurden nicht bestätigt, und ein Patient (1,4 %) hatte vor der CTL019-Infusion eine unkontrollierte aktive Infektion.

Die Protokoll Amendments sind detailliert in Anhang 4-E dargestellt.

Auswertungspopulationen

In der Studie **B2001X** wurden die in Tabelle 4-70 genannten Analysepopulationen definiert.

Tabelle 4-70: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie **B2001X**

Analysepopulation	Definition
Screened Set	Das Screened Set umfasste alle Patienten, die eine Einverständniserklärung unterschrieben hatten und in die Studie aufgenommen wurden.
Enrolled Set^a	Das Enrolled Set umfasste alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Das Aufnahmedatum wurde als der Zeitpunkt definiert, an dem der Patient alle Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllte und das Leukaphereseprodukt des Patienten von der Herstellungseinrichtung erhalten und akzeptiert wurde.
Full analysis set (FAS-Population)^a	Das Full Analysis Set (FAS-Population) umfasste alle Patienten, die eine Infusion von CTL019 erhielten.
Safety Set^a	Das Safety Set (SAF) umfasste alle Patienten, die eine Infusion von Tisagenlecleucel erhielten.
Cellular Kinetic Analysis Set	Das Cellular Kinetic Analysis Set (CKAS) bestand aus den Patienten der FAS-Population, die mindestens eine Probe mit auswertbaren zellkinetischen Daten hatten.
Per-protocol Set	Das Per-Protocol Set (PPS) bestand aus einer Untergruppe von Patienten in der FAS-Population, die die wichtigsten Anforderungen des Studienprotokolls erfüllten. (Detaillierte Definition siehe [12] S.76)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis	
a: Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen	

d. A2205B

Studiendesign

Die Studie **CCTL019A2205B** (A2205B) wird in 11 Ländern (Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Spanien und USA) durchgeführt. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Studie. Die Studie ist als

Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung (LTFU) der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Die Studie steht im Einklang mit den Richtlinien der Gesundheitsbehörden (FDA, EMA), zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit aller mit einer CAR-T-Therapie behandelten Patienten. Patienten nehmen nach Abschluss oder vorzeitigem Ausscheiden aus einem von mehreren CD19-CAR-T Behandlungsprotokollen und Managed-Access-Programmen an der Studie teil. Im Rahmen dieser LTFU-Studie wird den Patienten keine Studienbehandlung verabreicht.

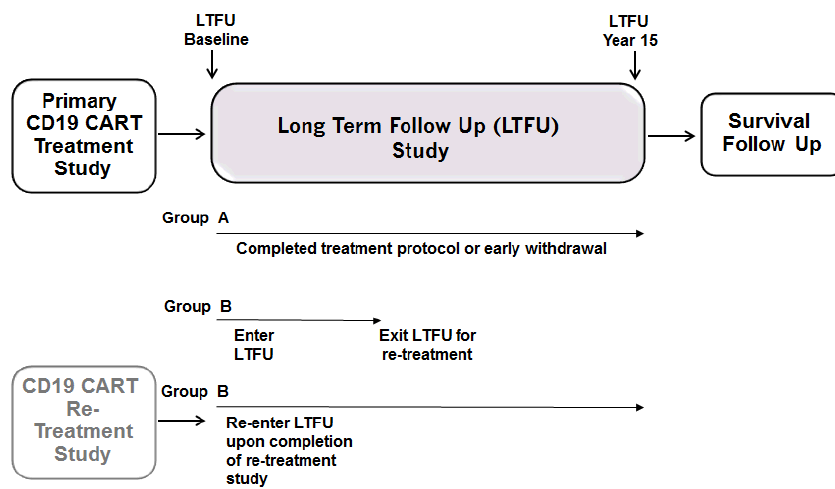


Abbildung 4-9: Studiendesign der Studie **A2205B**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Alle Patienten wurden nach Abschluss oder vorzeitigem Abbruch einer anderen Behandlungsstudie in diese Studie aufgenommen. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe A zugeordnet. Nach der Aufnahme in A2205B wurden einige Patienten im Rahmen einer anderen von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten klinischen Studie mit einer zusätzlichen CAR-T-Therapie re-infundiert und kamen für eine Langzeit-Nachbeobachtung in A2205B in Frage. Diese Patienten erhalten bis zum Abschluss der Wiederbehandlungsstudie für die Studie A2205B einen inaktiven Status. Dieser Status wird nach Abschluss der Wiederbehandlungsstudie sowie erneuter Baselinevisite wieder in einen aktiven Status geändert. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe B zugeordnet. Dieser Studienteil ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

Alle Patienten werden, unabhängig von der Gruppenzuordnung, ab dem Datum der letzten zulässigen CAR-T-Infusion für 15 Jahre aktiv nachbeobachtet. Nach Abschluss der 15-jährigen Nachbeobachtung erfolgt eine Überlebenszeitnachbeobachtung bis der letzte Patient die letzte Visite der LTFU (A2205B) absolviert hat.

Patienten sind zur Teilnahme an der Studie berechtigt, wenn sie folgende Kriterien erfüllen:

- Patienten erhielten eine CAR-T-Therapie nach einer der folgenden Möglichkeiten:

- Von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorte CAR-T-Behandlungsstudie, in denen CAR-T als Monotherapie oder Kombinationstherapie verabreicht wurde.
 - Novartis Managed-Access-Programm außerhalb des kommerziellen Rahmens, d.h. wo die CAR-T-Therapie die im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponserten CAR-T-Behandlungsstudie verabreicht werden sollte.
- Unterschriebene Einwilligungserklärung.

Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien für die Studie.

Beobachtungszeit und Beobachtungsdauer

Der erste Patient wurde am 02. November 2015 (First patient first visit) eingeschlossen. Die Studie ist derzeit noch aktiv und eine Aufnahme in die Langzeitnachbeobachtung weiterhin möglich. Aufgrund der langfristigen Studiendauer werden mehrere Zwischenanalysen in jährlichen Abständen durchgeführt. Per Protokoll spezifiziert sind Zwischenanalysen alle 5 Jahre. Von den Zulassungsbehörden werden jährliche Berichte gefordert.

Vor dem Hintergrund des aktuellen Datenschnitts vom 03. Mai 2022 werden insgesamt 414 Patienten in der Studie beobachtet. Bedingt durch das Basketprotokolldesign der Studie umfasst die Patientenpopulation Patienten verschiedener Indikationen (u.a. Non Hodgkin Lymphom [NHL], ALL und Chronische Lymphatische Leukämie [CLL]). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom 03. Mai 2022 jeweils für Patienten der hier betrachteten Behandlungsstudien dargestellt (**ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X**). Aus den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sind jeweils 31 Patienten und aus der Studie **B2001X** 50 Patienten in die **LTFU (A2205B)** übergegangen.

Im Folgenden wird hinsichtlich der Formulierungen grundsätzlich unterschieden zwischen:

- „**LTFU (A2205B)**“: Auswertung der Patienten ab Studienbeginn der jeweils gezeigten Studie (**ELIANA**, **ENSIGN** bzw. **B2001X**) bis zum genannten Datenschnitt, und

- „**A2205B**“: Betrachtung der gesamten Studie, ohne Differenzierung von Studien, in denen die Patienten ihre CAR-T Therapie erhalten haben.

Die mediane Beobachtungsdauer der gesamten Studie A2205B zum aktuellen Datenschnitt vom 03. Mai 2022 lag bei 54,8 Monaten. Die mediane Zeit von der ersten CAR-T-Infusion bis zur Aufnahme in die Studie A2205B betrug 14,3 Monate.

Endpunkte

Das primäre Ziel dieser Studie ist es, ausgewählte, im Verdacht mit einer früheren CAR-T-Therapie im Zusammenhang stehende, verzögerte UE zu erfassen.

Zu den sekundären Zielen gehört die Überwachung von:

- Persistenz des CD19 CAR-Transgens im peripheren Blut
- RCL-Expression
- Langfristige Wirksamkeit von CD19 CAR-T
- Lymphozytenwerte
- Wachstum, Entwicklung und weiblicher Reproduktionsstatus bei Patienten, welche zum Zeitpunkt der ersten CD19 CAR-T Infusion <18 Jahre alt waren.

Die Wirksamkeit wurde bei allen Patienten, die sich bei Studieneintritt nicht in einem Rezidiv befanden, durch den primären Malignitätsstatus gemessen. Dieser sollte im ersten Jahr alle 3 Monate, von Jahr 2 bis Jahr 5 alle 6 Monate und von Jahr 6 bis Jahr 15 jährlich oder bis zum ersten Rezidiv beurteilt werden. Die Verträglichkeit wird gemäß den Richtlinien der Gesundheitsbehörden für Gentherapeutika oder Arzneimittel, die integrierende Vektoren beinhalten, während der gesamten Studie überwacht, unabhängig von deren Ansprechen auf Tisagenlecleucel [88].

Im vorliegenden Dossier werden daher Ergebnisse für die Endpunkte Gesamtüberleben, rezidivfreies Überleben sowie unerwünschte Ereignisse berichtet. Eine Matrix der Endpunkte ist in Tabelle 4-11 dargestellt.

Protokoll Amendments und Protokollverletzungen

Mindestens eine Protokollabweichung wurde bei 32 Patienten (7,7 %) gemeldet. Folgende Protokollabweichungen standen im Zusammenhang mit COVID-19: bei 14 Patienten (3,4 %) wurde eine Visite wegen COVID-19 nicht am Studienort durchgeführt, bei 2 Patienten (0,5 %) wurde eine Bewertung bzw. ein Verfahren aufgrund von COVID-19 geändert und 3 Patienten (0,7 %) versäumten eine Visite aufgrund von COVID-19.

Die Protokoll Amendments sind detailliert in Anhang 4-E dargestellt.

Auswertungspopulationen

In der Studie A2205B wurden die in Tabelle 4-71 genannten Analysepopulationen definiert.

Tabelle 4-71: Übersicht über die Analysepopulationen der Studie A2205B

Analysepopulation	Definition
All Subjects Set	Das All Subjects Set umfasst alle Patienten, die an der vorliegenden Studie A2205B teilgenommen haben.

Analysepopulation	Definition
Safety Set^a	Das Safety Set umfasst Patienten, die entweder eine CAR-T-Zell-Infusion von Novartis oder University of Pennsylvania erhielten und alle Einschlusskriterien für die vorliegende Studie A2205B erfüllten. Patienten, die das Einschlusskriterium der CAR-T-Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponserten CAR-T-Behandlungsstudie oder eines Novartis MAP außerhalb des kommerziellen Rahmens nicht erfüllten, wurden nicht in das Safety Set aufgenommen. Einige Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, wurden irrtümlich in diese Studie aufgenommen und sind inzwischen aus der Studie ausgeschlossen worden (diese Patienten wurden aufgelistet).
Pooled Set	Das Pooled Set umfasst Patienten, die CTL019 in einer der sieben ursprünglichen Behandlungsstudien erhalten haben, für die Novartis zu Pooling-Zwecken Zugang zu den jeweiligen klinischen Datenbanken hat, d. h. A2201, B2001X , B2101J, B2102J, B2202, B2203J und B2205J. Bei Patienten, die aus anderen Quellen (z. B. University of Pennsylvania-Studien, MAP-Studien) in A2205B eingeschrieben wurden, hat Novartis keinen Zugang zu den Daten vor der Einschreibung in A2205B, weshalb diese Patienten von den explorativen Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen wurden.
Pharmacokinetic Pooled Set	Das Pharmacokinetic Pooled Set umfasst Patienten aus dem Pooled Set, für die ein auswertbares zelluläres kinetisches Profil verfügbar war.
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis</p> <p>a: Für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Analysepopulationen</p>	

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter war ein Prüfzentrum in Deutschland. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der Studie **ELIANA**. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Von den 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass die Studienergebnisse auf Deutschland übertragbar sind.

Von den 28 Studienzentren der Studie **A2205B** befinden sich 13 Studienzentren in Europa, sodass die Studienergebnisse auf Deutschland übertragbar sind.

Für den adjustierten Vergleich wurde nebst den obigen einarmigen Studien als Interventionsarm für den Kontrollarm die patientenindividuellen Daten aus den drei größten bestehenden Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum verwendet (ALL-REZ BFM Register [Charité Berlin], GMALL-Register [Universitätsklinikum Frankfurt] und ALL-SCT BFM Register [Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien]). Die Ergebnisse des adjustierten Vergleichs sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELIANA	n.z.	n.z.	nein	nein	ja	ja	hoch.
ENSIGN	n.z.	n.z.	nein	nein	ja	ja	hoch.
B2001X	n.z.	n.z.	nein	nein	ja	ja	hoch.
LTFU (A2205B)	n.z.	n.z.	nein	nein	ja	ja	hoch
Adjustierter Vergleich	n.z.	n.z.	nein	nein	ja	ja	n.z.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Weitere Untersuchungen mit Tisagenlecleucel:

Bei den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (**ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)**) handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurde das Therapieansprechen außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestimmt. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns grundsätzlich als hoch einzustufen. Für das Gesamtüberleben und Endpunkte zum Ansprechen wird von einer hohen Aussagekraft der Endpunkte ausgegangen: der Eintritt des Todes bzw. das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar. Für Endpunkte zur Verträglichkeit wird ebenfalls von einer hohen Aussagekraft der Endpunkte ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren. Dennoch wird bei den eingeschlossenen Studien (**ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)**) von einer hohen Aussagekraft

ausgegangen, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Die das Verzerrungspotential betreffenden Aspekte für die im Dossier betrachteten Endpunkte werden bei der Beschreibung der jeweiligen Endpunkte sowie im Anhang 4-F dargestellt.

Adjustierter Vergleich

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um einen Vergleich von gepoolten einarmigen Tisagenlecleucel-Studien mit historischen Kontrollen (PID-Register) aus der Versorgungsrealität. Es besteht eine ausreichende zeitliche Überlappung der beiden gepoolten Kohorten, die auch den im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell gültigen Therapiestandard adäquat abbildet. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden auf Basis der zulassungsbegründenden Studie **ELIANA** definiert. Das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde für jede Therapielinie geprüft, d. h. zu jedem Zeitpunkt eines qualifizierenden Therapieversagens. Aufgrund der strengen Einschränkung der Registerpatienten auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie **ELIANA** ist von einer generellen Vergleichbarkeit der beiden Kohorten auszugehen.

Zur Sicherstellung einer hinreichenden Strukturgleichheit erfolgte eine Adjustierung der Populationen hinsichtlich präspezifizierter Confounder. Die Erfassung von Confoundern erfolgte in Übereinstimmung mit dem IQWiG Rapid Report vorab in einer systematischen Suche in nationalen und internationalen Therapieleitlinien und Publikationen und einer Validierung durch klinische Experten [18, 19].

Die Gegenüberstellung der Baselinecharakteristika (siehe Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47) der Patienten zeigt ebenfalls eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der gepoolten Tisagenlecleucel-Studien mit den Registerpatienten (PID-Register). Bei den Tisagenlecleucel-Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **A2205B** handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die historischen Kontrollen basieren auf Patientenindividuellen Registerdaten aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der behandelten Patienten oder Endpunkterheber möglich. Die durchgeführten Analysen wurden ohne Kenntnis der Daten im statistischen Analyseplan präspezifiziert und durch einen historischen Anbieter durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte. Für das Gesamtüberleben und Endpunkte zum Ansprechen wird von einer hohen Aussagekraft der Endpunkte ausgegangen: der Eintritt des Todes bzw. das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar.

Eine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials für nicht-randomisierten Studien ist nicht angezeigt (für weitere Details siehe Anhang 4-F).

Im Folgenden werden Ergebnisse des adjustierten Vergleichs für die Dimensionen Mortalität und Morbidität sowie die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und aus Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und

Verträglichkeit dargestellt und beschrieben. Dabei werden die klinischen Studien **ELIANA** und **ENSIGN**, **B2001X** und LTFU (**A2205B**) getrennt aufgeführt. **ELIANA** stellte die für die Zulassung maßgebliche klinische Studie dar. **ENSIGN**, als in den USA durchgeführte Studie, bildet eine unterstützende Evidenzquelle. Die Studie **B2001X** bot Patienten nach Abschluss der Rekrutierung für die Studie **ELIANA** die Möglichkeit einer CTL019-Therapie bis behördliche Zulassung vorlag, das kommerzielle Produkt verfügbar war und die Kostenerstattung in den teilnehmenden Ländern geregelt war. Zudem wurden im Rahmen dieser Phase-IIIb Studie weitere Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten einer im Vergleich zur zulassungsrelevanten Studie größeren Patientenpopulation generiert. Die Studie **A2205B** ist als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben.

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-73: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität			Verträglichkeit		
	OS	ORR	MRD	DOR	EFS	RFS	EQ-5D VAS	PedsQL	UE	SUE	AESI	SAESI
ELIANA	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
ENSIGN	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
B2001X	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
LTFU (A2205B)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle : [10-13]

Die Endpunkte für die adjustierten Vergleiche mit den gepoolten Registerdaten wurden aus den Endpunkten der zulassungsbegründenden klinischen Studie **ELIANA** nach den Kriterien „Abbildbarkeit“ und „systematische Erfassung“ in den Registerdaten ausgewählt. So waren der Endpunkt MRD sowie Endpunkte zur Lebensqualität in der Registerpopulation nicht abbildbar. Endpunkte zur Verträglichkeit wurden im Vorfeld als wichtige patientenrelevante Endpunkte definiert. Gemäß der ärztlichen Studienleitung ist dieser Endpunkt aber mangels Abbildbarkeit aufgrund fehlender systematischer Erfassung von Sicherheits-Daten in den Patientenregistern nicht valide darstellbar. Für die Endpunkte EFS und RFS konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden: für EFS waren nur begrenzte Daten aus den ALL-REZ BFM- und ALL-SCT BFM Registern und keine Daten aus dem GMALL-Register (erwachsene Patienten) verfügbar. Für das RFS lagen keine Daten aus den ALL-SCT BFM- und GMALL-Registern vor. Der in der Studie **ELIANA** definierten Endpunkte DOR und MRD werden laut G-BA als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft und wurden bei dieser Analyse nicht als Endpunkt definiert.

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

Tabelle 4-74: Matrix der Endpunkte in den adjustierten Vergleichen

Studie	Mortalität		Morbidität				Gesundheits- bezogene Lebensqualität			Verträglichkeit		
	OS	ORR	MRD	DOR	EFS	RFS	EQ-5D VAS	PedsQL	UE	SUE	AESI	SAESI
Hauptanalyse												
Adjustierter Vergleich ELIANA, ENSIGN B2001X und LTFU (A2205B) vs. PID-Register	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein*	Nein*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ergänzende Analyse												
Adjustierter Vergleich ELIANA vs. PID-Register	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein*	Nein*	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.</p> <p>*: Für die Endpunkte EFS und RFS konnte kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden. Für das EFS waren nur begrenzte Daten aus den ALL-REZ BFM- und ALL-SCT BFM Registern und keine Daten aus dem GMALL-Register (erwachsene Patienten) verfügbar. Für das RFS lagen keine Daten aus den ALL-SCT BFM- und GMALL-Registern vor.</p> <p>Nach Ausschluss von Patienten, für die keine ausreichenden Informationen zu den Endpunkten EFS bzw. RFS verfügbar waren, zeigten sich schlecht balancierte Residualkollektive. In der Folge konvergierte das präspezifizierte logistische Regressionsmodell zur Berechnung von Propensity Scores nicht und die Durchführung eines adjustierten Vergleichs war daher nicht möglich.</p> <p>Quelle: [17]</p>												

4.3.2.3.3.1 Mortalität

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-75: Operationalisierung von **Gesamtüberleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Registerstudie Nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen (PID-Register)	<p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die Auswertung des adjustierten Vergleiches war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Referenzdatum bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p>Für die ITT-Patienten der gepoolten Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X war das Referenzdatum dabei definiert als das Datum des Studieneintritts.</p> <p>Für Patienten der historischen Kontrollen (PID-Register) war das Referenzdatum definiert als das Datum des Behandlungsbeginns. Wenn die genauen Daten des Behandlungsbeginns nicht verfügbar waren, wurde das Referenzdatum wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Festlegung auf den 15. Des Monats nach Therapiebeginns, falls keine genaueren Angaben zum Tag verfügbar waren (jedoch nur, falls das Datum des vorherigen Therapieversagens vor dem 15. Des jeweiligen Monats lag) oder 2. Datum des vorherigen Therapieversagens, falls keine Angaben zum Monat des Therapiebeginns verfügbar war oder 3. Festlegung auf den 15. Des Monats des letzten Therapieversagens, falls keine Angaben zum Tag verfügbar waren <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die adjustierten Analysen für den Vergleich der ITT-Population aus den gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) gegenüber den gepoolten PID-Registern berichtet.</p> <p>Als ergänzende adjustierte Analyse wird der Vergleich der ITT-Population der Studie ELIANA gegenüber den gepoolten PID-Registern berichtet.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im Dossier dargestellt wird das Hazard Ratio (HR) zusammen mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) zwischen den Behandlungsgruppen aller Patienten der gepoolten Tisagenlecleucel-Studien und den PID-Registern unter Verwendung der Cox-Proportional-Hazard-Regression mit der Zeit bis zum Ereignis/Zensierung als abhängige und der Behandlung als unabhängige Variable. Ein zweiseitiger 95%-KI für die mediane Überlebenszeit in jeder Behandlungsgruppe wurde mit Hilfe der Log-Log-Transformationsmethode abgeleitet und dargestellt. Die mediane Beobachtungszeit mit 95 %-KI wurde deskriptiv berechnet. Zudem wurden Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Gesamtüberleben, die mediane Überlebenszeit in Monaten sowie für.</p> <p>Für Tisagenlecleucel-Studien gingen in das Pooling folgende Datenschnitte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ELIANA: 17. November 2022; - ENSIGN: 24. Mai 2019;

Studie	Operationalisierung
	<p>- B2001X: 13. Oktober 2020 (LPLV);</p> <p>- LTFU (A2205B): 03. Mai 2022</p>
<p>CCTL019B2202 ELIANA</p>	<p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>In der ITT-Population war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten werden nach Durchführung einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Infusion mit Tisagenlecleucel hinsichtlich OS nachbeobachtet, aber nicht zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p>Die Nachbeobachtung erfolgte im Rahmen der Studienvisiten während der primären Nachbeobachtungsphase. In der sekundären Nachbeobachtungsphase und in der Nachbeobachtungsphase bzgl. OS konnte die Erhebung telefonisch erfolgen. Patienten, bei denen keine Nachbeobachtung möglich war (Lost to Follow-Up), wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></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><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population, die ITT-Population, sowie für Patienten, die in 3 Monaten eine Komplettremission erreicht haben, berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS-Population, ITT-Population sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben.</p> <p>Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT-Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten der FAS-Population definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten der FAS-Population bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>
<p>CCTL019B2205J ENSIGN</p>	<p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>In der ITT-Population war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten werden nach Durchführung einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Infusion mit Tisagenlecleucel hinsichtlich OS nachbeobachtet, aber nicht zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p>Die Nachbeobachtung erfolgte im Rahmen der Studienvisiten während der primären Nachbeobachtungsphase. In der sekundären Nachbeobachtungsphase und in der Nachbeobachtungsphase bzgl. OS konnte die Erhebung telefonisch erfolgen. Patienten, bei denen keine Nachbeobachtung möglich war (Lost to Follow-Up), wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></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><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population, die ITT-Population, sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben, berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9; 12; 15; 18; 21; 24; 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 und 48 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS-Population, ITT-Population sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben.</p> <p>Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT-Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten der FAS-Population definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten der FAS-Population bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p>
<p>CCTL019B2001X B2001X</p>	<p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>In der ITT-Population war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Für die Hauptanalyse wurden Patienten nach Durchführung einer Stammzelltransplantation (SZT) nicht zensiert. Im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse wurden Patienten nach Durchführung einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Infusion mit Tisagenlecleucel hinsichtlich OS unter Zensierung der SZT nachbeobachtet, wenn sich mindestens ein Patient in Remission befand.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studientag 2, 4, 7, 11, 14, 28, Studienmonat 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 im Rahmen der Studienvisiten.</p> <p>Alle Patienten wurden in dieser Studie bis zu 12 Monate nach der CTL019-Infusion nachbeobachtet und anschließend wurden sie in die LTFU (A2205B)-Studie zur weiteren Nachbeobachtung überführt.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population, die ITT-Population, sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben, berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9; 12; 15; 18; 21; 24 und 27 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS, ITT sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben.</p> <p>Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT-Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten der FAS-Population definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten der FAS-Population bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. Oktober 2020 dargestellt.</p>
CCTL019A2205B A2205B	<p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der jeweils betrachteten Behandlungsstudie (ELIANA bzw. ENSIGN bzw. B2001X) bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>In der ITT-Population war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die jeweils betrachtete Behandlungsstudie (ELIANA bzw. ENSIGN bzw. B2001X) bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>Zensierung:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Patienten, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten oder bei denen eine Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts/ der letzten Nachbeobachtung im Rahmen der jeweils betrachteten Behandlungsstudie (ELIANA bzw. ENSIGN bzw. B2001X) zensiert. Bei Patienten der Studien ELIANA/ENSIGN/B2001X, die in die Studie A2205B übergegangen waren, wurde das Datum des Todes oder des letzten Kontakts/der letzten Nachbeobachtung aus der A2205B Studie übernommen.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Nachbeobachtung: nach 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 Monaten und jährlich ab Jahr 6 bis Jahr 15.</p> <p>Nachbeobachtungsphase bzgl. OS: Erhebung alle 6 Monate bis zum Ende der Studie und nach Beendigung der 15-jährigen Nachbeobachtungszeit halbjährlich bis zur letzten Visite des letzten Patienten; Erhebung telefonisch möglich.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population, die ITT-Population, sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben, berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS sowie der ITT.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 3. Mai 2022 dargestellt.</p>
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Weitere Untersuchungen mit Tisagenlecleucel:

Bei den eingeschlossenen Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und A2205B handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Adjustierter Vergleich

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um einen Vergleich von gepoolten einarmigen Tisagenlecleucel-Studien mit historischen Kontrollen (PID-Register) aus der Versorgungsrealität. Bei den Tisagenlecleucel-Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und

A2205B handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die historischen Kontrollen basieren auf Patientenindividuellen Registerdaten aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich, jedoch ist die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Es ist deshalb für diesen Endpunkt nicht von einer Verzerrung durch fehlende Verblindung der Endpunkterheber auszugehen. Für den adjustierten Vergleich wurden alle in den Tisagenlecleucel-Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **A2205B** eingeschlossene Patienten herangezogen, unabhängig, ob diese eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhielten.

Die Patientenindividuellen Registerdaten basierten auf mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten aus der Versorgungsrealität. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte.

Eine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials für nicht-randomisierten Studien ist nicht angezeigt (für weitere Details siehe Anhang 4-F).

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

4.3.2.3.3.1.1 Ergebnisse des adjustierten Vergleichs

Hauptanalyse

Es traten unter Tisagenlecleucel (gepoolte Daten aller in die Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **LTFU (A2205B)** eingeschlossenen Patienten, N = 236) 103 Todesfälle auf (43,6 % der Patienten), während im Kontrollarm basierend auf den **gepoolten Registerdaten** (N = 281) 181 Patienten verstarben (64,4 % der Patienten).

Das mediane Gesamtüberleben betrug dabei in den gepoolten Tisagenlecleucel-Studien 43,2 [27,3; n. b.] Monate gegenüber 10,4 [6,2; 18,2] Monate im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer unterschied sich dabei zwischen den Armen und war für die Patienten in den gepoolten Tisagenlecleucel-Studien mit 14,4 [13,4; 16,2] Monaten deutlich länger als die der gepoolten Registerpatienten mit 6,3 [5,2; 9,1] Monaten.

Für Tisagenlecleucel ergibt sich im adjustierten Vergleich auf patientenindividuellen Daten ein signifikanter Vorteil (HR [95 % KI] 0,57 [0,43; 0,74], $p < 0,001$) im Gesamtüberleben gegenüber SOC.

Tabelle 4-76: **Hauptanalyse**; Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Adjustierter Vergleich Hauptanalyse gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel ^a Alle Patienten ITT (enrolled)	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten ^b
Gesamtzahl Patienten	N = 236	N = 281
Ereignisse – n (%)	103 (43,6)	181 (64,4)
Zensierungen – n (%)	133 (56,4)	100 (35,6)
Mediane Beobachtungsdauer – Monate [95 %-KI]	14,4 [13,40; 16,2]	6,3 [5,2; 9,1]
Medianes Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]	43,2 [27,3; n. b.]	10,4 [6,2; 18,2]
Behandlungseffekt HR [95 % KI], p-Wert	0,57 [0,43; 0,74] p < 0,001	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Datenschnitte für gepoolte Studien: ELIANA : 17. November 2022; ENSIGN : 24. Mai 2019; B2001X : 13. Oktober 2020 (LPLV); LTFU (A2205B) : 03. Mai 2022		
b: Da im Kontrollarm eine Gewichtung mittels Fine Stratification Weights erfolgte resultierten dabei „nicht-natürliche“ Patientenzahlen.		
Quelle: [17]		

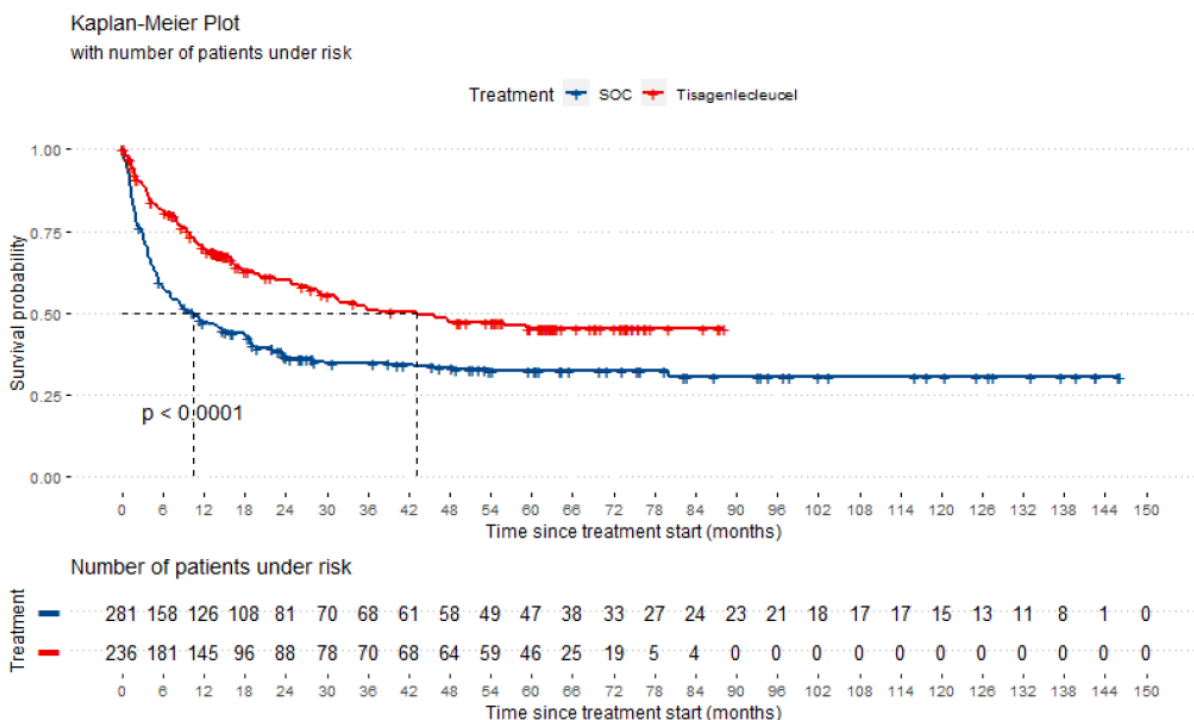


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** des adjustierten Vergleichs der **gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B), ITT (enrolled)** mit historischem Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Ergänzende Analyse

Es traten unter Tisagenlecleucel (alle in die Studie **ELIANA** eingeschlossene Patienten N = 96) 50 Todesfälle auf (52,1 % der Patienten), während im Kontrollarm basierend auf den **gepoolten Registerdaten** (N = 275) 176,1 Patienten verstarben (64,0 % der Patienten).

Das mediane Gesamtüberleben betrug dabei in den gepoolten Tisagenlecleucel-Studien 43,2 [27,3; n. b.] Monate gegenüber 10,4 [6,2; 18,2] Monaten im Kontrollarm.

Die mediane Beobachtungsdauer unterschied sich dabei zwischen den Armen und war für die Patienten in der ELIANA Studie mit 14,4 [13,4; 16,2] Monaten deutlich länger als die der Registerpatienten mit 6,3 [5,2; 9,1] Monaten.

Für Tisagenlecleucel ergibt sich im adjustierten Vergleich auf patientenindividuellen Daten auch in der ergänzenden Analyse ein signifikanter Vorteil (HR [95 % KI] 0,57 [0,43; 0,74], $p < 0,001$) im Gesamtüberleben gegenüber SOC.

Tabelle 4-77: **Ergänzende Analyse**; Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** des adjustierten Vergleichs der Studie **ELIANA** mit historischem Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Adjustierter Vergleich Ergänzende Analyse Studie ELIANA vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled)	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b
Gesamtzahl Patienten	N = 96	N = 275
Ereignisse – n (%)	50 (52,1)	176,1 (64,0)
Zensurierungen – n (%)	46 (47,9)	98,9 (36,0)
Mediane Beobachtungsdauer – Monate [95 %-KI]	27,8 [15,0; 55,8]	6,5 [5,2; 9,0]
Medianes Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]	47,6 [17,6; n. b.]	9,1 [5,9; 17,7]
Behandlungseffekt	0,61 [0,44; 0,86] $p < 0,001$	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Datenschnitt für Studie ELIANA : 17. November 2022		
b: Da im Kontrollarm eine Gewichtung mittels Fine Stratification Weights erfolgte resultierten dabei „nicht-natürliche“ Patientenzahlen.		
Quelle: [17]		

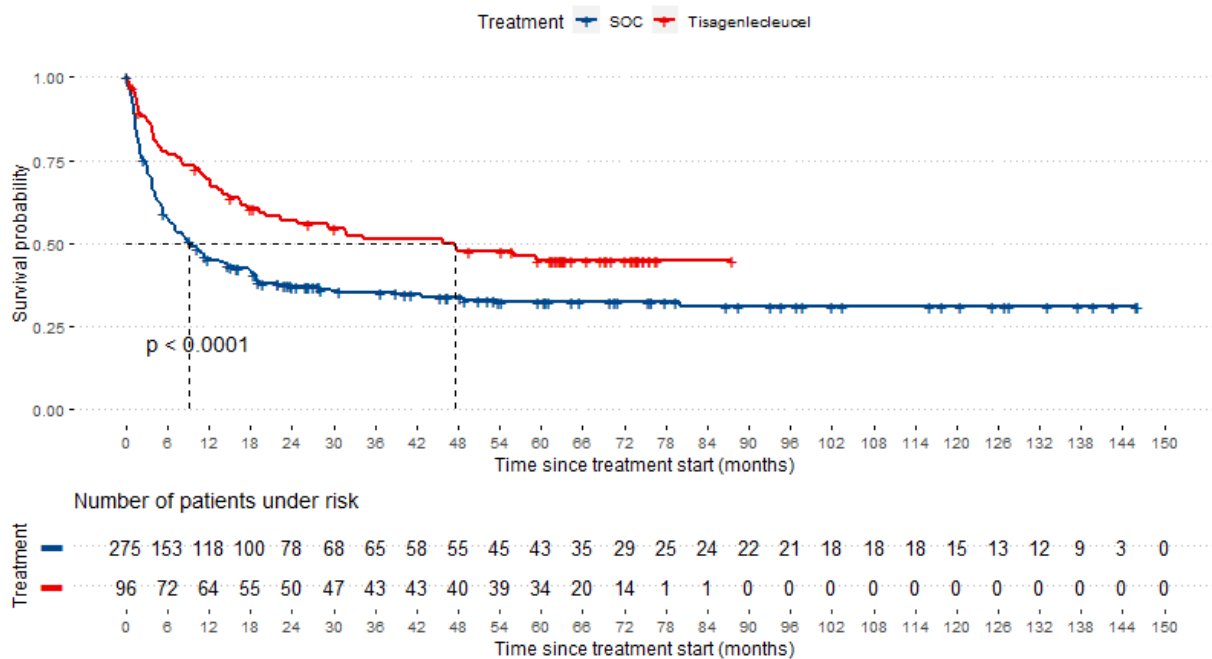


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** des adjustierten Vergleichs der Studie **ELIANA ITT (enrolled)** mit historischem Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Für den adjustierten Vergleich wurde nebst den einarmigen Studien als Interventionsarm für den Kontrollarm die patientenindividuellen Daten aus den drei größten bestehenden Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum verwendet (ALL-REZ BFM Register [Charité Berlin], GMALL-Register [Universitätsklinikum Frankfurt] und ALL-SCT BFM Register [Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien]). **Die Ergebnisse des adjustierten Vergleichs sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.**

4.3.2.3.3.1.1.2 Ergebnisse der weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel

a. ELIANA

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
Ereignisse – n (%)	33 (41,3)	49 (50,0)
Zensierungen – n (%)	47 (58,8)	49 (50,0)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	86,5	87,5
Median	46,2	26,0
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	n. b. [45,6; n. b.]	47,9 [19,4; n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	92,5 [84,1; 96,6]	87,6 [79,2; 92,8]
Monat 6	88,8 [79,5; 94,0]	77,2 [67,5; 84,4]
Monat 9	85,0 [75,0; 91,2]	74,1 [64,1; 81,7]
Monat 12	77,4 [66,5; 85,1]	69,9 [59,6; 78,0]
Monat 15	74,8 [63,7; 82,9]	64,6 [54,1; 73,2]
Monat 18	70,9 [59,5; 79,6]	61,3 [50,8; 70,3]
Monat 21	69,5 [58,0; 78,4]	59,1 [48,5; 68,2]
Monat 24	68,1 [56,6; 77,2]	58,0 [47,4; 67,2]
Monat 27	68,1 [56,6; 77,2]	56,8 [46,2; 66,1]
Monat 30	65,3 [53,5; 74,8]	55,6 [45,0; 65,0]
Monat 33	63,8 [52,0; 73,5]	54,4 [43,8; 63,9]
Monat 36	63,8 [52,0; 73,5]	53,2 [42,5; 62,7]
Monat 39	63,8 [52,0; 73,5]	53,2 [42,5; 62,7]
Monat 42	63,8 [52,0; 73,5]	53,2 [42,5; 62,7]
Monat 45	62,3 [50,4; 72,1]	53,2 [42,5; 62,7]
Monat 48	59,3 [47,2; 69,4]	49,4 [38,7; 59,2]
Monat 51	59,3 [47,2; 69,4]	49,4 [38,7; 59,2]
Monat 54	57,7 [45,5; 68,0]	49,4 [38,7; 59,2]
Monat 57	57,7 [45,5; 68,0]	48,0 [37,3; 57,9]
Monat 60	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 63	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 66	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
Monat 69	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 72	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 75	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 78	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 81	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 84	56,0 [43,8; 66,5]	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 87	n. b.	46,6 [36,0; 56,6]
Monat 90	n. b.	n. b.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [80] Tabelle 41, Tabelle 43		

Wie die Ergebnisse des finalen Datenschnittes vom 17. November 2022 zeigen, ist die Mehrzahl der in der **ELIANA**-Studie mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten auch nach mehreren Jahren noch am Leben. Die Überlebenskurve stabilisiert sich auf hohem Niveau (Plateaubildung).

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes vom 17. November 2022 traten unter den Patienten der Studie **ELIANA**, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten (Full Analysis Set [FAS], N = 80), insgesamt 33 Todesfälle auf (41,3 % der Patienten; siehe Tabelle 4-78). Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate betrug 77,4 % [66,5; 85,1], nach 24 Monaten 68,1 % [56,6; 77,2] und nach 48 Monaten 59,3 % [47,2; 69,4]. Dabei auffällig ist der nur mehr geringe Rückgang der Überlebenswahrscheinlichkeit ab Monat 24 mit der Ausbildung eines stabilen Plateaus bei über 50 % (siehe Abbildung 4-12). Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der FAS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht.

Die Auswertung aller in die Studie **ELIANA** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set [ITT], N = 98) ergab zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes insgesamt 49 Todesfälle (50,0 %; siehe Tabelle 4-78). Die geschätzte Überlebensrate nach 12, 24 bzw. 48 Monaten betrug 69,9 % [59,6; 78,0], 58,0 % [47,4; 67,2] bzw. 49,4 % [38,7; 59,2]. Auch hier zeigte sich analog zur FAS ein Plateau, das im Bereich von knapp 50 % stabil blieb (siehe Abbildung 4-13). Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der ITT **ELIANA** lag bei 47,9 Monaten [19,4; n. b.]. Folglich stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population.

Zusammenfassend zeigen die finalen Daten der Studie **ELIANA**, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten auch nach über 5 Jahren noch bei über 50 % liegt. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt ein stabiles Plateau auf hohem Niveau. Dieses Ergebnis untermauert den kurativen Charakter der Tisagenlecleucel-Therapie bei pädiatrischen Patienten mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten der FAS-Population sowie der ITT-Population sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13).

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

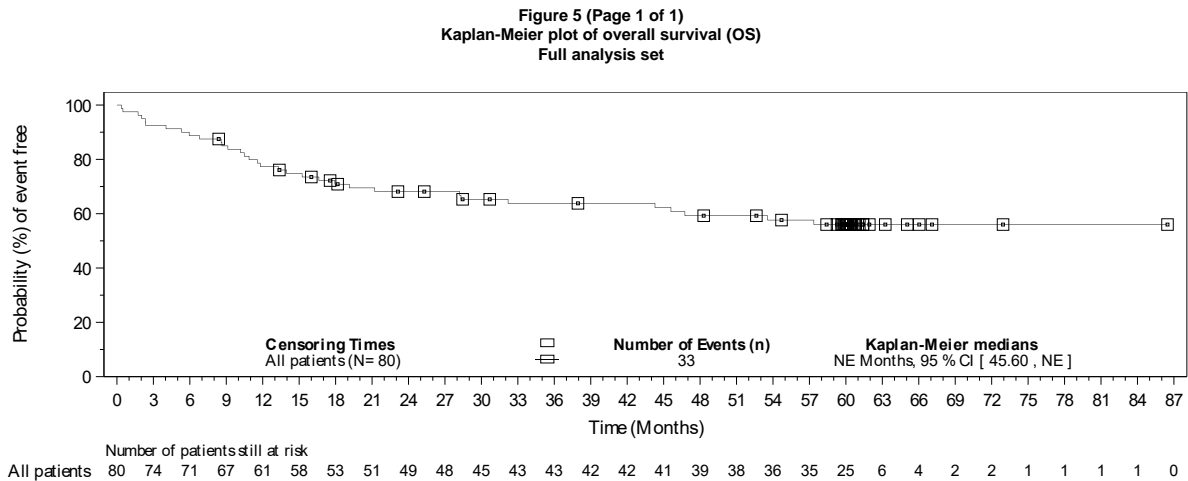


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

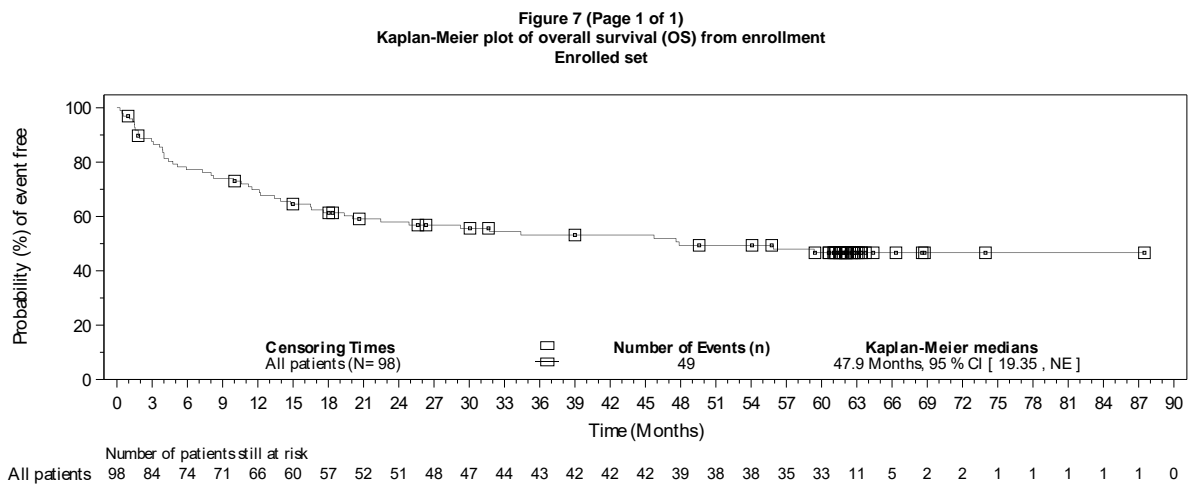


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie **ELIANA** unter Berücksichtigung der 31 Patienten dargestellt, welche in die Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) eingingen.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022		
Ereignisse – n (%)	34 (42,5)	50 (51,0)
Zensierungen – n (%)	46 (57,5)	48 (49,0)
Patienten in ELIANA – n (%)	16 (32,7)	18 (26,9)
Patienten in LTFU (A2205B) – n (%)	30 (96,8)	30 (96,8)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	86,5	87,5
Median	53,09	29,65
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	n. b. [44,3; n. b.]	47,6 [19,4; n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	92,5 [84,1; 96,6]	87,6 [79,2; 92,8]
Monat 6	88,8 [79,5; 94,0]	77,2 [67,5; 84,4]
Monat 9	85,0 [75,0; 91,2]	74,1 [64,1; 81,7]
Monat 12	77,4 [66,5; 85,1]	69,9 [59,6; 78,0]
Monat 15	74,8 [63,7; 82,9]	64,6 [54,1; 73,2]
Monat 18	70,9 [59,5; 79,6]	61,3 [50,8; 70,3]
Monat 21	69,5 [58,0; 78,4]	59,1 [48,5; 68,2]
Monat 24	68,2 [56,6; 77,3]	58,0 [47,4; 67,2]
Monat 27	68,2 [56,6; 77,3]	56,9 [46,3; 66,1]
Monat 30	64,1 [52,3; 73,6]	55,7 [45,1; 65,1]
Monat 33	62,7 [50,9; 72,4]	53,4 [42,8; 62,9]
Monat 36	62,7 [50,9; 72,4]	52,3 [41,7; 61,8]
Monat 39	62,7 [50,9; 72,4]	52,3 [41,7; 61,8]
Monat 42	62,7 [50,9; 72,4]	52,3 [41,7; 61,8]
Monat 45	61,3 [49,4; 71,1]	52,3 [41,7; 61,8]
Monat 48	58,5 [46,6; 68,6]	48,8 [38,2; 58,5]
Monat 51	58,5 [46,6; 68,6]	48,8 [38,2; 58,5]
Monat 54	57,0 [45,1; 67,3]	48,8 [38,2; 58,5]
Monat 57	57,0 [45,1; 67,3]	47,5 [37,0; 57,3]
Monat 60	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 63	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 66	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022		
Monat 69	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 72	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 75	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 78	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 81	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 84	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 87	n. b.	46,3 [35,8; 56,1]
Monat 90	n. b.	n. b.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 2c, Tabelle 3c		

In der FAS-Population lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 bzw. 48 Monaten bei 68,2 % [56,6; 77,3] bzw. 58,5 % [46,6; 68,6]. Bereits nach zwei Jahren war dabei die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, das ab Monat 60 bei 55,5 % [43,6; 65,9] stabil blieb (Tabelle 4-79). In der ITT-Population liegen die Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 58,0 % [47,4; 67,2] zu Monat 24 bzw. 48,8 % [38,2; 58,5] zu Monat 48 mit einem stabilen Plateau bei 46,3 % [35,8; 56,1] ab Monat 60 (Tabelle 4-79).

Die vorgelegten Daten der Studie ELIANA (LTFU [A2205B]) bestätigen somit auch bei längerer Nachbeobachtung die hohe Überlebensrate der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten nach mehreren Jahren. Dabei sind die Ergebnisse für beide Populationen (ITT & FAS) konsistent.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten der FAS-Population bzw. der ITT sind in Abbildung 4-14 und Abbildung 4-15 nachfolgend dargestellt.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 2c (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) - Study B2202
Full analysis set

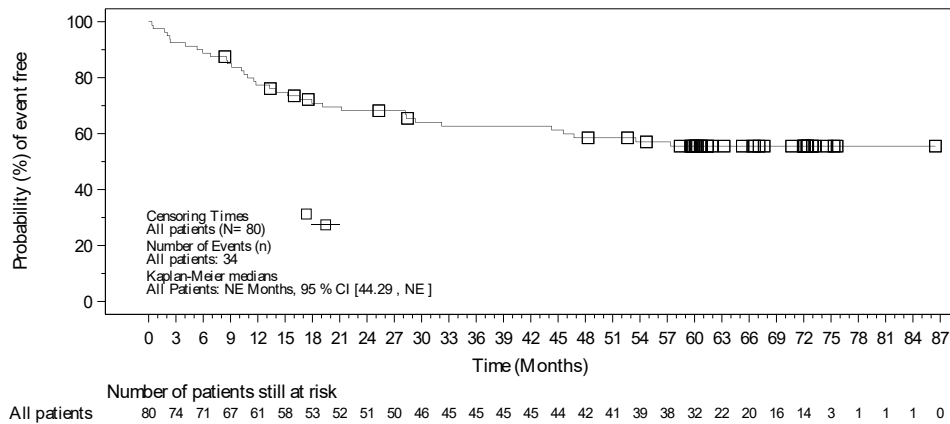


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 3c (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment - Study B2202
Enrolled set

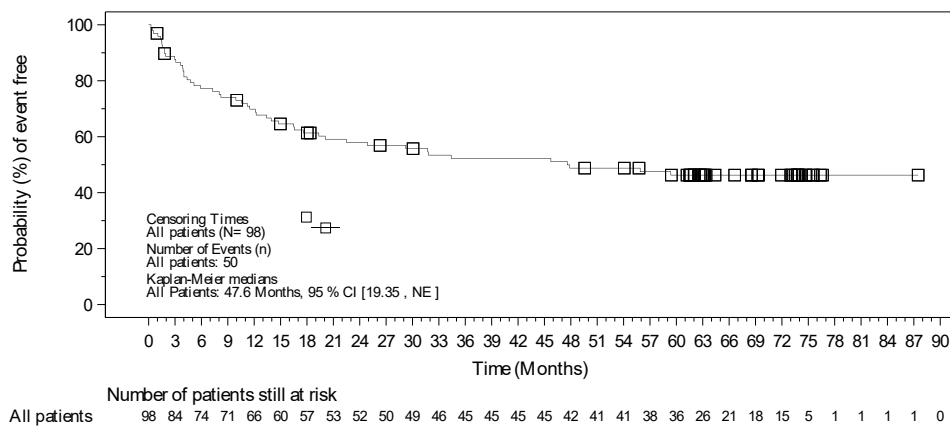


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

b. ENSIGN

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019		
Ereignisse – n (%)	30 (46,9)	36 (48,0)
Zensierungen – n (%)	34 (53,1)	39 (52,0)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	49,3	50,2
Median	15,1	13,6
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	29,9 [15,1; 42,4]	25,9 [10,2; 37,7]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	92,2 [82,2; 96,7]	88,7 [78,6; 94,2]
Monat 6	84,4 [72,9; 91,3]	78,7 [67,1; 86,5]
Monat 9	67,0 [54,0; 77,1]	68,6 [56,3; 78,1]
Monat 12	65,4 [52,4; 75,7]	59,9 [47,4; 70,3]
Monat 15	63,6 [50,4; 74,1]	59,9 [47,4; 70,3]
Monat 18	61,6 [48,2; 72,4]	56,5 [43,9; 67,3]
Monat 21	61,6 [48,2; 72,4]	56,5 [43,9; 67,3]
Monat 24	54,7 [39,8; 67,4]	56,5 [43,9; 67,3]
Monat 27	54,7 [39,8; 67,4]	49,8 [35,7; 62,4]
Monat 30	48,6 [31,2; 64,0]	49,8 [35,7; 62,4]
Monat 33	48,6 [31,2; 64,0]	44,3 [28,3; 59,1]
Monat 36	40,5 [20,9; 59,4]	36,9 [19,1; 54,8]
Monat 39	32,4 [13,2; 53,5]	29,5 [12,1; 49,4]
Monat 42	32,4 [13,2; 53,5]	29,5 [12,1; 49,4]
Monat 45	24,3 [7,3; 46,6]	22,1 [6,7; 43,0]
Monat 48	24,3 [7,3; 46,6]	22,1 [6,7; 43,0]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [11] Tabelle 14.2-9.1, Tabelle 14.2-9.3		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS N = 64), insgesamt 30 Todesfälle auf (46,9 % der Patienten; siehe Tabelle 4-80).

Die 1-Jahres-Überlebensrate für die FAS-Population betrug 65,4 % [52,4; 75,7]. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 54,7 % [39,8; 67,4] und nach 39 Monaten 32,4 % [13,2; 53,5]. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der FAS-Population betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **ENSIGN** 29,9 Monate [15,1; 42,4].

Die Auswertung aller in die Studie **ENSIGN** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set [ITT] N = 75) ergab zum finalen Datenschnitt (24. Mai 2019) insgesamt 36 Todesfälle (48,0 %; siehe Tabelle 4-80).

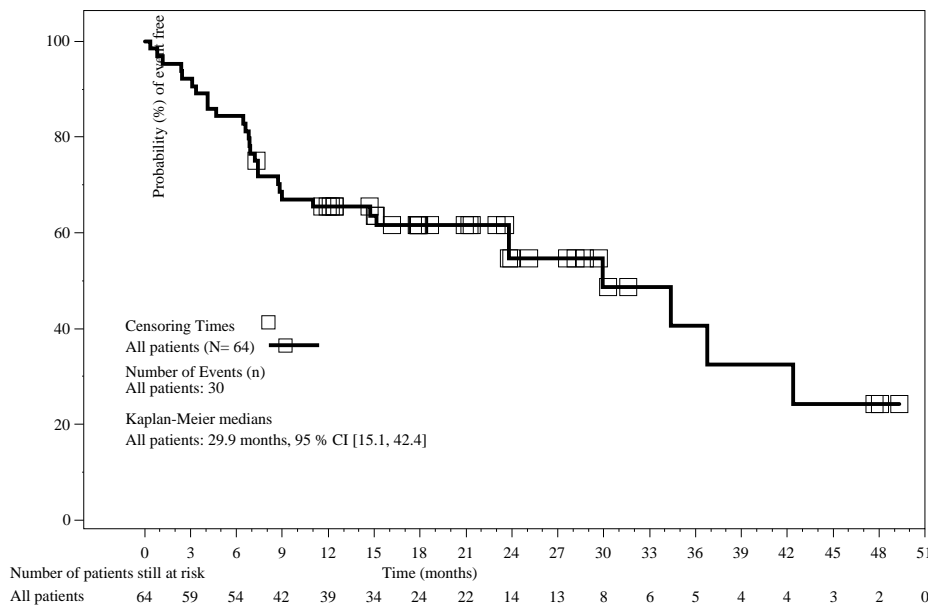
Die prozentuale Überlebensrate der ITT-Population nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 59,9 % [47,4; 70,3], 56,5 % [43,9; 67,3] bzw. 29,5 % [12,1; 49,4]. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der ITT betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **ENSIGN** 25,9 Monate [10,2; 37,7]. Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

Insgesamt waren nach zwei Jahren Beobachtungszeit in der Studie **ENSIGN** noch mehr als die Hälfte der Patienten am Leben.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten der FAS-Population bzw. der ITT sind in Abbildung 4-16 und Abbildung 4-17 nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-9.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
- Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

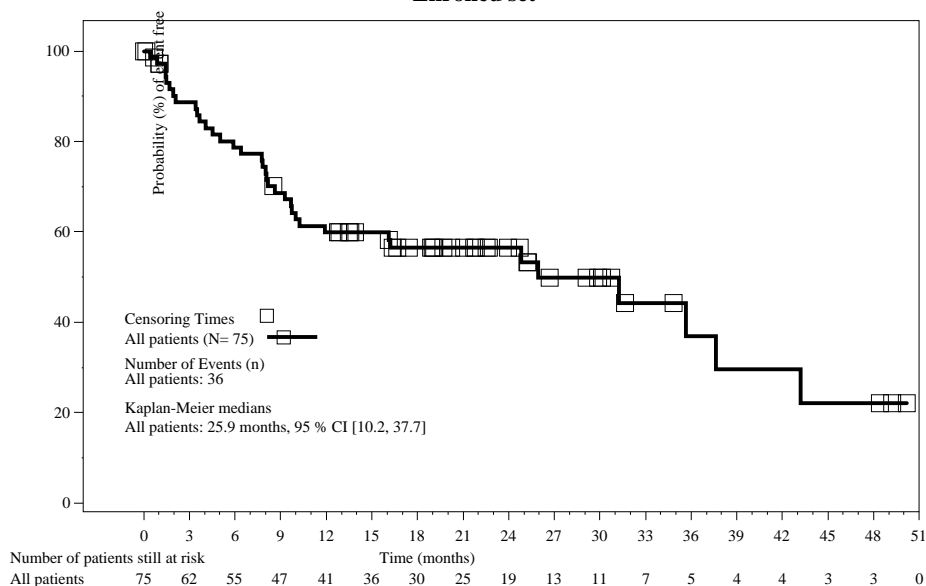
/vob/CCTL019B/CCTL019B2205J/csr_5/pgm/eff/fkmeff1.sas@@/main/1 28AUG19:11:17

Final

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-9.3 (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 first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2205J/csr_5/pgm/eff/fkmeff1.sas@@/main/1 28AUG19:11:17

Final

Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Studie **ENSIGN** unter Berücksichtigung der 31 Patienten dargestellt, welche in die Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) eingingen.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN** (**LTFU [A2205B]**) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022		
Ereignisse – n (%)	35 (54,7)	41 (54,7)
Zensierungen – n (%)	29 (45,3)	34 (45,3)
Patienten in ENSIGN – n (%)	3 (9,1)	8 (18,2)
Patienten in LTFU (A2205B) – n (%)	26 (83,9)	26 (83,9)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	87,0	88,1

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022		
Median	27,55	21,72
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	34,4 [15,1; n. b.]	28,5 [10,2; n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	92,2 [82,2; 96,7]	88,7 [78,6; 94,2]
Monat 6	84,4 [72,9; 91,3]	78,7 [67,1; 86,5]
Monat 9	67,2 [54,2; 77,2]	68,6 [56,4; 78,1]
Monat 12	65,6 [52,6; 75,8]	60,1 [47,6; 70,4]
Monat 15	64,1 [51,0; 74,5]	60,1 [47,6; 70,4]
Monat 18	62,5 [49,5; 73,1]	57,2 [44,8; 67,8]
Monat 21	60,9 [47,8; 71,6]	55,8 [43,4; 66,5]
Monat 24	57,6 [44,5; 68,6]	55,8 [43,4; 66,5]
Monat 27	54,3 [41,3; 65,6]	52,8 [40,4; 63,7]
Monat 30	50,9 [38,0; 62,5]	48,2 [36,1; 59,4]
Monat 33	50,9 [38,0; 62,5]	46,7 [34,6; 57,9]
Monat 36	47,4 [34,6; 59,2]	43,5 [31,5; 54,8]
Monat 39	45,7 [33,0; 57,5]	41,8 [30,0; 53,2]
Monat 42	45,7 [33,0; 57,5]	41,8 [30,0; 53,2]
Monat 45	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 48	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 51	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 54	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 57	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 60	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 63	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 66	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 69	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 72	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 75	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 78	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 81	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 84	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 87	n. b.	40,2 [28,5; 51,6]
Monat 90	n. b.	n. b.

Studie	Tisagenlecleucel	
ENSIGN (LTFU [A2205B])	Alle Patienten	Alle Patienten
Datenschnitt: 03. Mai 2022	FAS (infused)	ITT (enrolled)
	N = 64	N = 75
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [82] Tabelle 2a, Tabelle 3a		

In der FAS-Population lag die geschätzte Gesamtüberlebensrate bei 57,6 % [44,5; 68,6] zu Monat 24 bzw. 45,7 % [33,0; 57,5] zu Monat 39 mit einem stabilen Plateau bei 43,8 % [31,2; 55,8] ab Monat 45. In der ITT-Population betrug die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 24 bzw. 39 Monaten 55,8 % [43,4; 66,5] bzw. 41,8 % [30,0; 53,2]. Ab Monat 45 lag die Rate in der ITT-Population stabil bei 40,2 % [28,5; 51,6].

Die längere Beobachtungsdauer in der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** ermöglicht eine validere Aussage zum Gesamtüberleben. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt ein stabiles Plateau auf hohem Niveau.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten der FAS-Population bzw. der ITT sind in Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19 nachfolgend dargestellt.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 2a (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) - Study B2205J
Full analysis set

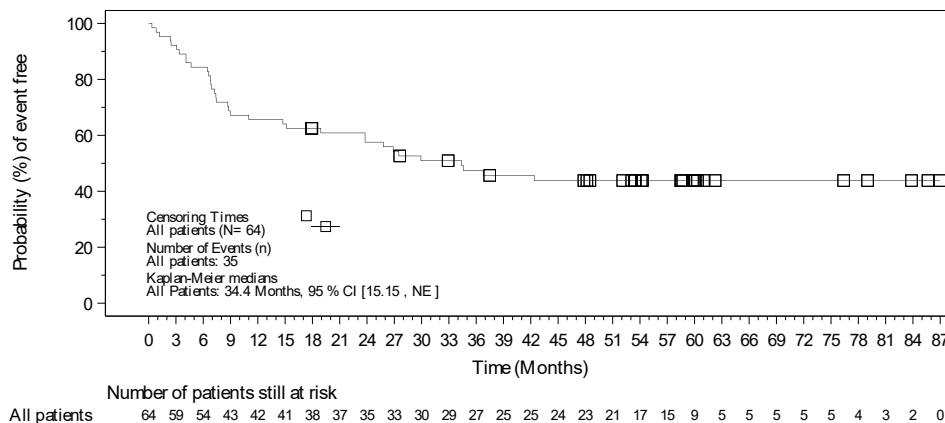


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 3a (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment - Study B2205J
Enrolled set

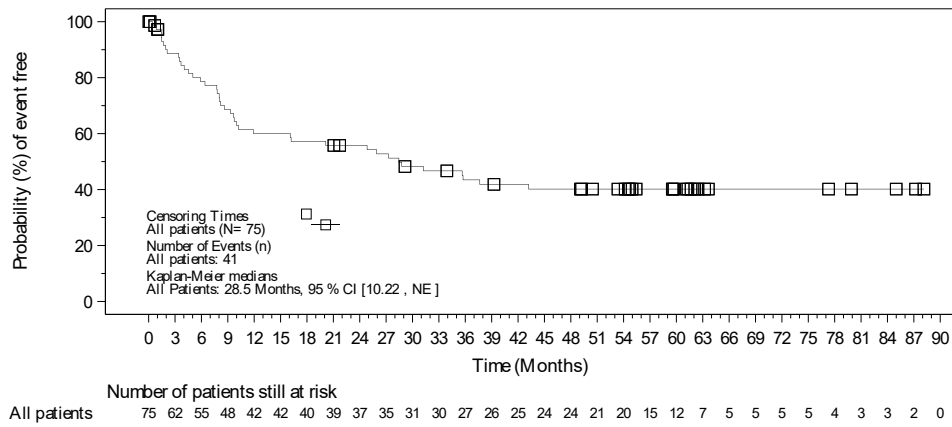


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

c. **B2001X**

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020		
Ereignisse – n (%)	9 (13,0)	13 (17,6)
Zensierungen – n (%)	60 (87,0)	61 (82,4)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	24,4	27,6
Median	11,7	13,3
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	15,1 [12,9; n. b.]	17,2 [15,7; n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	94,0 [84,8; 97,7]	91,7 [82,4; 96,2]
Monat 6	94,0 [84,8; 97,7]	88,7 [78,7; 94,2]
Monat 9	90,0 [78,9; 95,4]	88,7 [78,7; 94,2]
Monat 12	88,0 [76,2; 94,1]	83,2 [71,6; 90,4]
Monat 15	75,4 [41,9; 91,2]	83,2 [71,6; 90,4]
Monat 18	37,7 [1,5; 79,7]	35,7 [1,7; 77,2]
Monat 21	37,7 [1,5; 79,7]	35,7 [1,7; 77,2]
Monat 24	37,7 [1,5; 79,7]	35,7 [1,7; 77,2]
Monat 27	n. b. [n. b.; n. b.]	35,7 [1,7; 77,2]
Monat 30	n. b.	n. b. [n. b.; n. b.]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [87] Tabelle 47, Tabelle 50		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **B2001X** (13. Oktober 2020) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS N = 69), insgesamt 9 Todesfälle auf (13,0 % der Patienten; siehe Tabelle 4-82).

Die 1-Jahres-Überlebensrate für die FAS-Population betrug 88,0 % [76,2; 94,1] und nach 24 Monaten 37,7 % [1,5; 79,7]. Ab Monat 18 lag die Rate in der FAS-Population stabil bei 37,7 %. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der FAS-Population betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **B2001X** 15,1 Monate [12,9; n. b.].

Die Auswertung aller in die Studie **B2001X** eingeschlossenen Patienten (ITT N = 74) ergab zum Datenschnitt (13. Oktober 2020) insgesamt 13 Todesfälle (17,6 %; siehe Tabelle 4-82). Die 1-Jahres-Überlebensrate für der ITT-Population betrug 83,2 % [71,6; 90,4] und nach 24 Monaten 35,7 % [1,7; 77,2]. Ab Monat 18 lag die Rate in der ITT-Population stabil bei

17,2 %, wobei zu diesem Zeitpunkt nur noch ein Patient unter Risiko steht. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der FAS-Population betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **B2001X** 17,2 Monate [15,7; n. b.]. Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population.

Zusammenfassend zeigt sich in der Studie B2001X im zweiten Jahr eine Plateaubildung beim Gesamtüberleben. Das Ergebnis zum Gesamtüberleben untermauert den kurativen Charakter der Tisagenlecleucel-Therapie bei pädiatrischen Patienten mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten der ITT-Population ist nachfolgend dargestellt.

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

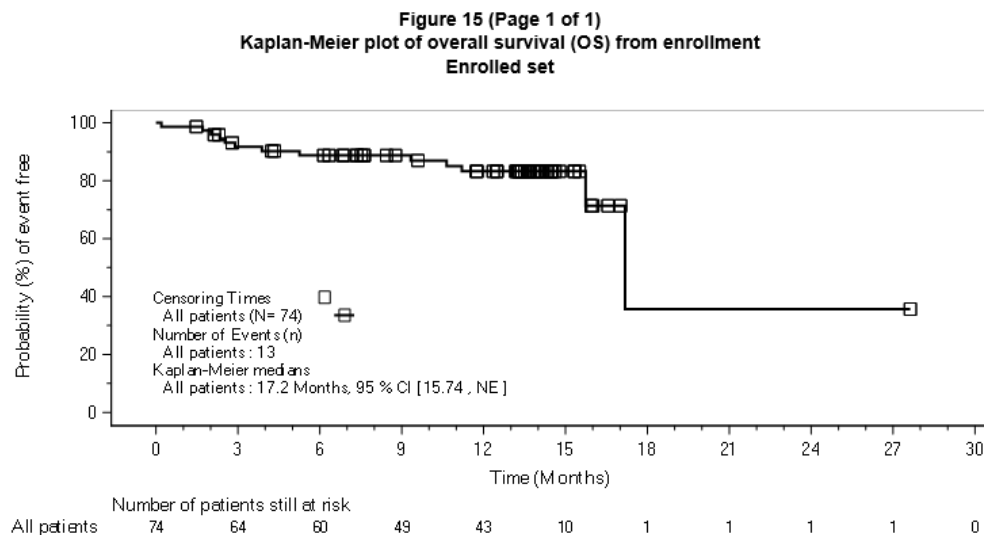


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die **B2001X**-Studie unter Berücksichtigung der 50 Patienten dargestellt, welche in die Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) eingingen.

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022		
Ereignisse – n (%)	24 (34,8)	28 (37,8)
Zensierungen – n (%)	45 (65,2)	46 (62,2)
Patienten in B2001X – n (%)	10 (52,6)	11 (45,8)
Patienten in LTFU (A2205B) – n (%)	35 (70,0)	35 (70,0)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	54,3	57,3
Median	35,25	32,15
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	52,2 [40,1, n. b.]	54,7 [38,8, n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	91,1 [81,3; 95,9]	91,7 [82,5; 96,2]
Monat 6	89,6 [79,4; 94,9]	87,5 [77,3; 93,3]
Monat 9	84,7 [73,4; 91,5]	84,5 [73,8; 91,1]
Monat 12	83,1 [71,5; 90,3]	78,5 [66,9; 86,5]
Monat 15	79,6 [67,5; 87,7]	76,9 [65,0; 85,2]
Monat 18	72,7 [59,7; 82,1]	72,0 [59,5; 81,2]
Monat 21	72,7 [59,7; 82,1]	70,3 [57,8; 79,8]
Monat 24	72,7 [59,7; 82,1]	68,7 [56,0; 78,4]
Monat 27	71,0 [57,9; 80,7]	68,7 [56,0; 78,4]
Monat 30	69,3 [56,0; 79,2]	65,4 [52,6; 75,6]
Monat 33	67,5 [54,1; 77,7]	63,8 [50,9; 74,2]
Monat 36	67,5 [54,1; 77,7]	63,8 [50,9; 74,2]
Monat 39	65,3 [51,7; 75,9]	61,9 [48,8; 72,5]
Monat 42	60,6 [46,5; 72,1]	61,9 [48,8; 72,5]
Monat 45	60,6 [46,5; 72,1]	57,3 [43,8; 68,8]
Monat 48	60,6 [46,5; 72,1]	57,3 [43,8; 68,8]
Monat 51	60,6 [46,5; 72,1]	57,3 [43,8; 68,8]
Monat 54	40,4 [10,4; 69,6]	57,3 [43,8; 68,8]
Monat 57	n. b.	38,2 [10,2; 66,7]
Monat 60	n.b.	n. b.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [82] Tabelle 2b, Tabelle 3b		

In der FAS-Population betrug die geschätzte Gesamtüberlebensrate nach 24 Monaten 72,7 % [59,7; 82,1] bzw. nach 48 Monaten 60,6 % [46,5; 72,1]. In der ITT-Population lag die geschätzte Gesamtüberlebensrate bei 68,7 % [56,0; 78,4] zu Monat 24 bzw. bei 57,3 % [43,8; 68,8] zu Monat 48.

Die vorliegenden Daten der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** zeigen, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten auch nach 4 Jahren noch immer bei über 50 % liegt. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt eine Plateaubildung bereits im zweiten Jahr. Dabei ist der Kurvenverlauf für beide Populationen (ITT & FAS) konsistent.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten der FAS-Population bzw. der ITT sind in Abbildung 4-21 und Abbildung 4-22 nachfolgend dargestellt.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

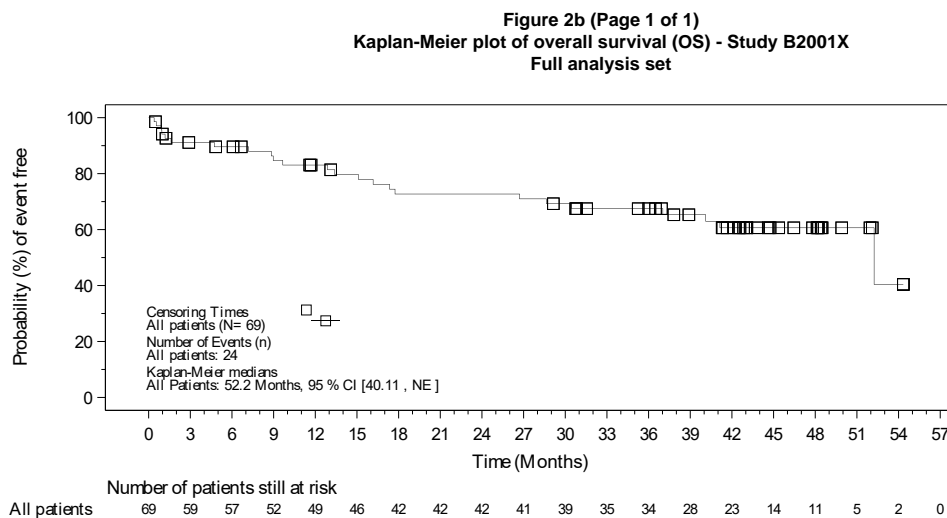


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 3b (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment - Study B2001X
Enrolled set

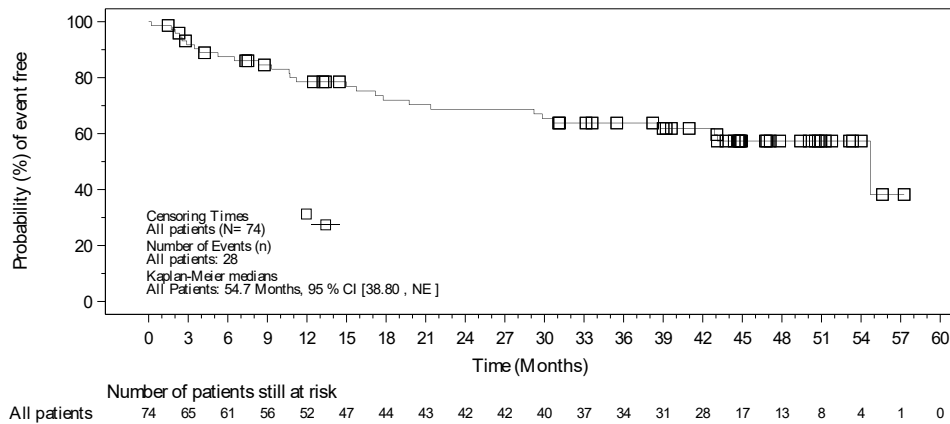


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Fazit

Für pädiatrische Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) B-Zell-ALL besteht ein gravierender therapeutischer Bedarf an kurativen Ansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Diese Patienten wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen besonderen und dringenden Therapiebedarf. Die Patienten befinden sich in einer schwierigen Therapiesituation mit fataler Prognose, d.h. einer sehr kurzen Lebenserwartung.

Der kurative Charakter der Tisagenlecleucel-Therapie bei diesem Patientenkollektiv wird durch die aktuell vorliegenden Daten einer Beobachtung über den Zeitraum von über 5 Jahren bestätigt. Die reiferen Daten der Studie **ELIANA** zeigen, dass die Überlebenschancen der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten auch nach über 5 Jahren noch bei über 50 % liegt. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt ein stabiles Plateau auf hohem Niveau. Dabei ist der Kurvenverlauf für beide Populationen (ITT & FAS) konsistent.

Die längere Beobachtungsdauer in der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** ermöglicht ebenfalls eine validere Aussage zum Gesamtüberleben. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt ein stabiles Plateau bei über 40%.

Die Ergebnisse der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** bestätigen ebenfalls das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel, da die Überlebenschancen auch nach 4 Jahren noch immer bei über 50 % liegt. Der Kurvenverlauf der Überlebenskurve zeigt bereits im zweiten

Jahr ein stabiles Plateau. Dabei ist der Kurvenverlauf für beide Populationen (ITT & FAS) konsistent.

Zusammengefasst kann daher anhand der Beobachtungszeit von bis zu fünf Jahren studienübergreifend der kurative Charakter der Tisagenlecleucel-Therapie untermauert werden.

Nachfolgend werden die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben noch einmal gezielt für die Patienten mit Komplettremission berichtet, da das Ansprechen von besonderem Interesse hinsichtlich der höheren Überlebenschance ist.

d. **ELIANA** (Patienten mit Komplettremission)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten FAS (infused) N' = 66	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten ITT (enrolled) N' = 66
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
Ereignisse – n (%) ^a	22 (33,3)	22 (33,3)
Zensierungen – n (%)	44 (66,6)	44 (66,6)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	72,9	74,0
Median	57,9	59,4
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	100 [100; 100]	100 [100; 100]
Monat 6	100 [100; 100]	100 [100; 100]
Monat 9	95,5 [86,6; 98,5]	98,5 [89,7; 99,8]
Monat 12	87,9 [77,2; 93,7]	92,4 [82,8; 96,8]
Monat 15	84,8 [73,6; 91,5]	86,4 [75,4; 92,7]
Monat 18	80,1 [68,2; 87,9]	81,7 [70,1; 89,2]
Monat 21	78,5 [66,3; 86,7]	78,5 [66,4; 86,7]
Monat 24	76,8 [64,5; 85,3]	76,9 [64,6; 85,4]
Monat 27	76,8 [64,5; 85,3]	76,9 [64,6; 85,4]
Monat 30	73,5 [60,8; 82,6]	75,2 [62,7; 84,0]
Monat 33	71,7 [58,9; 81,2]	73,5 [60,8; 82,6]
Monat 36	71,7 [58,9; 81,2]	71,7 [58,9; 81,2]
Monat 39	71,7 [58,9; 81,2]	71,7 [58,9; 81,2]
Monat 42	71,7 [58,9; 81,2]	71,7 [58,9; 81,2]
Monat 45	71,7 [58,9; 81,2]	71,7 [58,9; 81,2]
Monat 48	68,2 [55,0; 78,2]	68,1 [55,0; 78,2]
Monat 51	68,2 [55,0; 78,2]	68,1 [55,0; 78,2]

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten FAS (infused) N' = 66	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten ITT (enrolled) N' = 66
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri in 3 Monaten. Quelle: [80] Tabelle 42, Tabelle 44		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ELIANA** (17. November 2022) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten und innerhalb von 3 Monaten eine Komplettremission mit vollständiger oder unvollständiger Erholung der Blutwerte erreicht hatten (FAS mit CR / Cri; N' = 66), 22 Todesfälle auf (33,3 %; siehe Tabelle 4-84). Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht. Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Komplettremission betrug 87,9 % [77,2; 93,7], nach 36 Monaten 71,7 % [58,9; 81,2] und nach 51 Monaten 68,2 % [55,0; 78,2]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Absinken der Überlebenskurve ab Monat 18 (siehe Abbildung 4-23) mit einem Plateau ab Monat 33, welches bis zum letzten Erhebungszeitpunkt nahezu unverändert im Bereich von 70% liegt.

Die Anzahl aller in die Studie **ELIANA** eingeschlossenen Patienten, die innerhalb von 3 Monaten eine Komplettremission erreicht haben (ITT mit CR / Cri), sind zwischen FAS und ITT identisch. (N' = 66; siehe Tabelle 4-84). Die geschätzte Überlebensrate der ITT-Population nach 12, 36 bzw. 51 Monaten betrug 92,4 % [82,8; 96,7], 71,7 % [58,9; 81,2] bzw. 68,1 % [55,0; 78,2]. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht erreicht. Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population inklusive der zum FAS analogen Plateaubildung bei den Überlebensraten (im Bereich von 70 % ab Monat 36).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patienten der FAS-Population bzw. der ITT mit CR / Cri in 3 Monaten sind nachfolgend dargestellt (Abbildung 4-23, Abbildung 4-24).

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 6 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) in patients who achieved BOR of CR or CRi within 3 months
Full analysis set

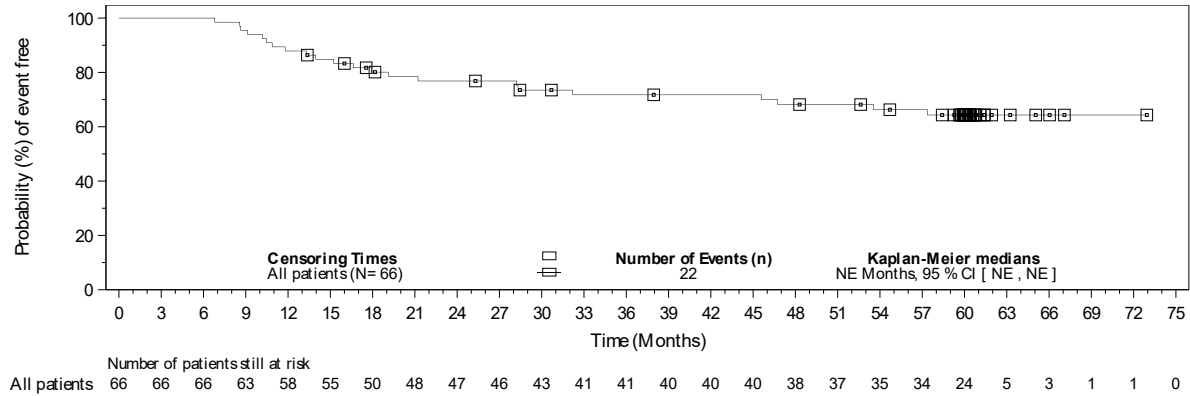


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused), Patienten mit Komplettremission**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 8 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment
Enrolled Set - Patients with BOR of CR or CRi within 3 months

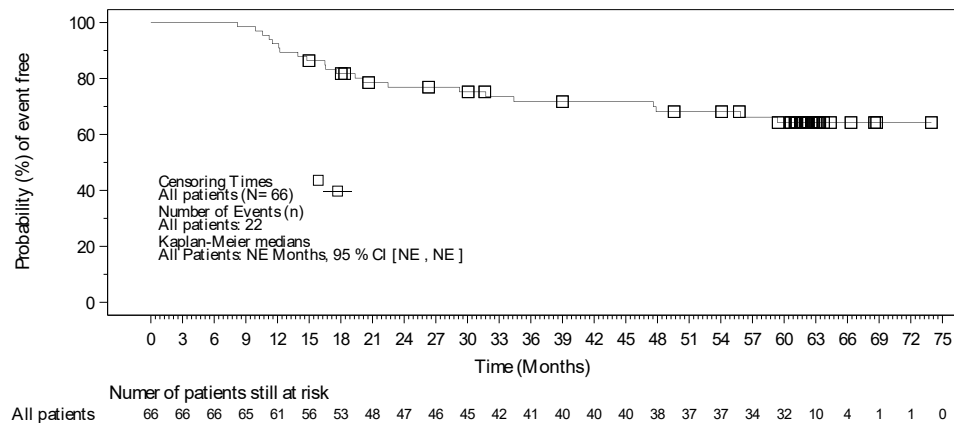


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled), Patienten mit Komplettremission**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

e. ENSIGN (Patienten mit Komplettremission)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten FAS (infused) N° = 45	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten ITT (enrolled) N° = 45
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019		
Ereignisse – n (%) ^a	13 (28,9)	13 (28,9)
Zensierungen – n (%)	32 (71,1)	32 (71,1)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	49,3	50,2
Median	17,9	20,2
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	36,8 [29,9; n. b.]	37,7 [31,2; n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	100 [100; 100]	100 [100; 100]
Monat 6	95,6 [83,4; 98,9]	95,6 [83,4; 98,9]
Monat 9	86,6 [72,6; 93,8]	88,9 [75,3; 95,2]
Monat 12	84,3 [69,9; 92,2]	84,3 [69,9; 92,2]
Monat 15	81,6 [66,5; 90,4]	84,3 [69,9; 92,2]
Monat 18	78,7 [62,8; 88,4]	79,0 [63,3; 88,5]
Monat 21	78,7 [62,8; 88,4]	79,0 [63,3; 88,5]
Monat 24	78,7 [62,8; 88,4]	79,0 [63,3; 88,5]
Monat 27	78,7 [62,8; 88,4]	79,0 [63,3; 88,5]
Monat 30	70,0 [45,7; 84,9]	79,0 [63,3; 88,5]
Monat 33	70,0 [45,7; 84,9]	70,2 [45,9; 85,1]
Monat 36	58,3 [28,6; 79,3]	58,5 [28,7; 79,4]
Monat 39	46,6 [17,5; 71,6]	46,8 [17,5; 71,8]
Monat 42	46,6 [17,5; 71,6]	46,8 [17,5; 71,8]
Monat 45	35,0 [9,5; 62,6]	35,1 [9,5; 62,7]
Monat 48	35,0 [9,5; 62,6]	35,1 [9,5; 62,7]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri.		
Quelle : [11] Tabelle 14.2-9.1.a, Tabelle 14.2-9.3.a		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) trat unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten und eine komplette Remission erreicht haben (FAS mit CR / Cri; N' = 45), 13 Todesfälle auf (28,9 %; siehe Tabelle 4-85).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 84,3 % [69,9; 92,2]. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 78,7 % [62,8; 88,4] und nach 39 Monaten 46,6 % [17,5; 71,6].

Für die Patienten der FAS-Population mit Komplettremission der Studie **ENSIGN** betrug die Dauer des medianen Gesamtüberlebens 36,8 Monate [29,9; n. b.].

Die Anzahl aller in die Studie **ENSIGN** eingeschlossenen Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben (ITT mit CR / Cri), sind zwischen FAS und ITT identisch. (N' = 45; siehe Tabelle 4-85).

Die prozentuale Überlebensrate von Patienten mit Komplettremission der ITT-Population nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 84,3 % [69,9; 92,2], 79,0 % [63,3; 88,5] bzw. 46,8 % [17,5; 71,8]. Das mediane Gesamtüberleben betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes 37,7 Monate [31,2; n. b.].

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patienten der FAS-Population bzw. der ITT mit CR / Cri sind nachfolgend dargestellt.

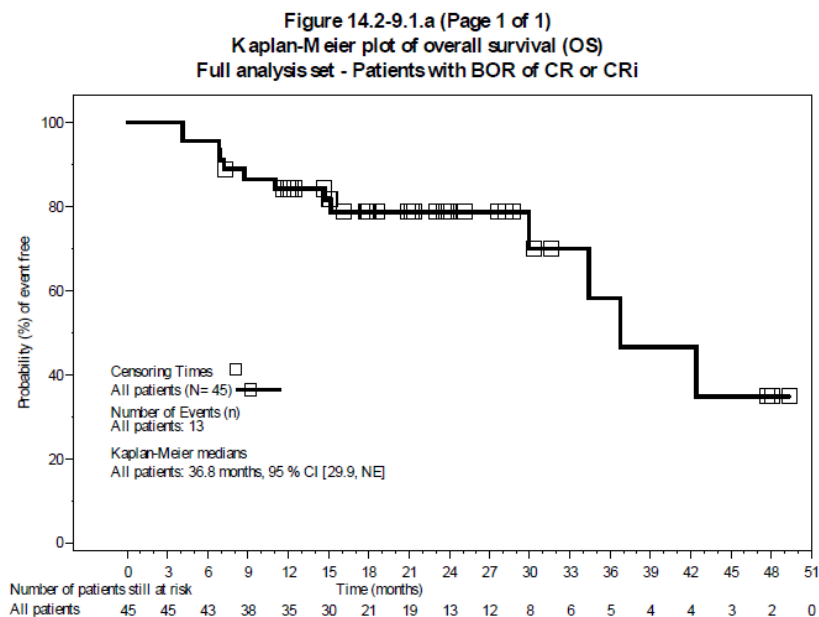


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused), Patienten mit Komplettremission**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

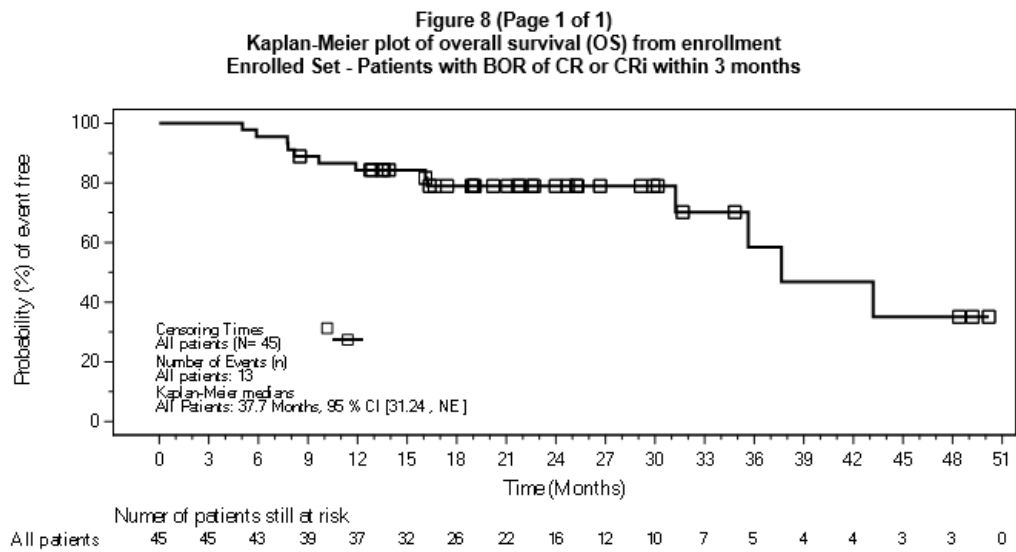


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – **ITT (enrolled), Patienten mit Komplettremission**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

f. **B2001X** (Patienten mit Komplettremission)Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten FAS (infused) N ^o = 57	Patienten mit CR / Cri in 3 Monaten ITT (enrolled) N ^o = 57
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020		
Ereignisse – n (%) ^a	5 (8,8)	5 (8,8)
Zensierungen – n (%)	52 (91,2)	52 (91,2)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	24,4	27,6
Median	11,8	13,6
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	15,1 [12,9; n. b.]	17,2 [15,7; n. b.]
Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
Monat 6	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
Monat 9	95,8 [84,2; 98,9]	100,0 [100,0; 100,0]
Monat 12	93,6 [81,5; 97,9]	93,8 [82,0; 98,0]
Monat 15	80,2 [40,4; 94,8]	93,8 [82,0; 98,0]
Monat 18	40,1 [1,3; 82,5]	40,2 [1,3; 82,5]
Monat 21	40,1 [1,3; 82,5]	40,2 [1,3; 82,5]
Monat 24	40,1 [1,3; 82,5]	40,2 [1,3; 82,5]
Monat 27	n. b. [n. b.; n. b.]	40,2 [1,3; 82,5]
Monat 30	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri.		
Quelle: [87] Tabelle 48, Tabelle 51		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **B2001X** (13. Oktober 2020) trat unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben und eine Komplettremission mit vollständiger oder unvollständiger Erholung der Blutwerte erreicht haben (FAS mit CR / Cri; N^o = 57), 5 Todesfälle auf (8,8 %; siehe Tabelle 4-86).

Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der FAS-Population mit CR / Cri betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **B2001X** 15,1 Monate [12,9; n. b.].

Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Komplettremission betrug 93,6 % [81,5; 97,9] und nach 24 Monaten 40,1 % [1,3; 82,5]. Dabei auffällig ist das Plateau stabiler Überlebensraten ab Monat 18 (siehe Abbildung 4-27).

Die Anzahl aller in die Studie **B2001X** eingeschlossenen Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben (ITT mit CR / Cri), sind zwischen FAS und ITT identisch. (N^e = 57; siehe Tabelle 4-86)

Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Komplettremission betrug 93,8 % [82,0; 98,0] und nach 24 Monaten 40,2 % [1,3; 82,5]. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der ITT mit CR / Cri betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts der Studie **B2001X** 17,2 Monate [15,7; n. b.].

Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population inklusive der zum FAS analogen Plateaubildung bei den Überlebensraten (40,2 % ab Monat 18).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patienten der FAS-Population bzw. der ITT mit CR / Cri sind nachfolgend dargestellt.

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

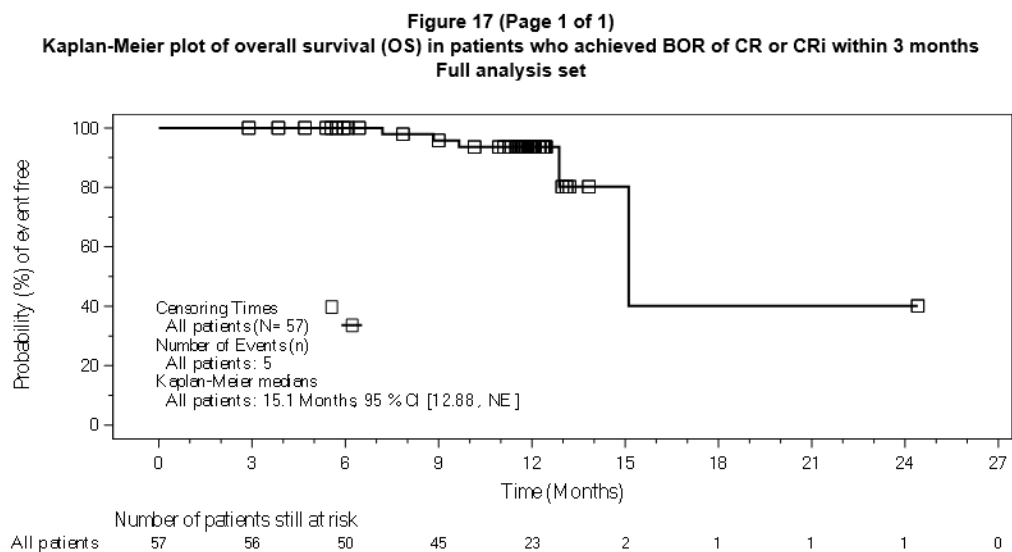


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused), Patienten mit Komplettremission**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

Figure 18 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment in patients who achieved BOR of CR or CRi within 3 months
Enrolled set – Patients with BOR of CR or CRi within 3 months

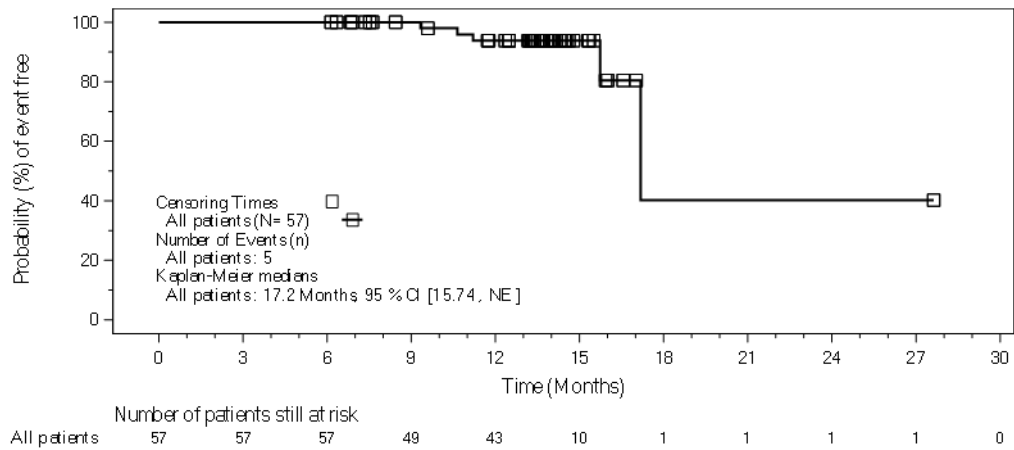


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Enrolled set (ITT), **Patienten mit Komplettremission**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde unter anderem in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Von den insgesamt 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

Von den 28 Studienzentren der Studie **A2205B** befinden sich 13 Studienzentren in Europa, sodass die Studienergebnisse auf Deutschland übertragbar sind.

4.3.2.3.2 Morbidität

4.3.2.3.2.1 Gesamtremissionsrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von **Gesamtremissionsrate**– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Registerstudie Nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen (PID-Register)	<p><u>Analyse des Gesamtremissionsrate (ORR):</u></p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Für die Auswertung der adjustierten Vergleiche war die Gesamtremissionsrate definiert als der Anteil der Patienten mit einer CR (Komplettremission) oder Cri (Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes).</p> <p>Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte in den Studienregistern durch die Einschätzung der behandelnden Ärzte analog den Kriterien der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X.</p> <p>Für die ITT-Population der Tisagenlecleucel-Studien wurden nichtinfinanzierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als non-Responder imputiert.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die adjustierten Analysen für den Vergleich der ITT-Population aus den gepoolten Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) gegenüber den gepoolten PID-Registern berichtet.</p> <p>Als ergänzende adjustierte Analyse wird der Vergleich der ITT-Population der Studie ELIANA gegenüber den gepoolten PID-Registern berichtet.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im Dossier dargestellt werden die Effektmaße Relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) sowie Risikodifferenz (RD) mit dem jeweiligen 95%-KI. Die p-Werte wurden mittels Wald-Test berechnet.</p> <p>Für Tisagenlecleucel-Studien gingen in das Pooling folgende Datenschnitte ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ELIANA: 17. November 2022; - ENSIGN: 24. Mai 2019; - B2001X: 13. Oktober 2020 (LPLV); - LTFU (A2205B): 03. Mai 2022 <p>Die verwendeten Daten der PID-Register war Registerabhängig und beinhaltete Daten bis 2017 (ALL-SCT BFM) bzw. Ende 2019 (ALL-REZ BFM und GMALL)</p>
CCTL019B2202 ELIANA	<p><u>Analyse der Gesamtremissionsrate:</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtremissionsrate (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder Cri (Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) als bestes Gesamtansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Zusätzlich werden die ORR sowie das beste Gesamtansprechen berichtet, das zu Tag 28 bzw. innerhalb von 6 Monaten erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2). Das Erreichen einer CR oder Cri wurde nur dann gewertet, wenn über mindestens 28 Tage nach dem ersten Erreichen des Ansprechens kein Rezidiv auftrat.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Messung der Neutrophilen-, Thrombozytenzahl und der zirkulierenden Blasten erfolgte im peripheren Blut.</p> <p>Die Feststellung einer klinisch erkennbaren extramedullären Manifestation erfolgte durch eine körperliche Untersuchung, Erhebung von ZNS-Symptomen und – sofern geeignet – über bildgebende Verfahren oder andere relevante Methoden (Biopsie, Lumbalpunktion etc.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der ZNS-Beteiligung: Bei jeder körperlichen Untersuchung erfolgt die Befragung und Erfassung hinsichtlich patientenberichteter Symptome, die auf eine ZNS-Beteiligung hinweisen. Solche ZNS-Symptome können schwere Kopfschmerzen, Übelkeit, Meningismus oder kognitive Einschränkung, ohne andere bekannte Ursache, umfassen, ohne darauf beschränkt zu sein. Zerebrospinalflüssigkeit / Lumbalpunktion 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, Lumbalpunktion) bestätigt werden mussten. • 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><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Patienten ohne Ansprechen imputiert, da bei nicht-infundierten Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening 16 bis 12 Wochen vor Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten das Ansprechen nicht bewertet. Die Anzahl der Patienten der ITT-Population mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Monat 1 eine Remission beim 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>Zur Bewertung des Ansprechens wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit „unbekanntem Ansprechen“ bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und für die ITT-Population berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen</u></p> <p>Dargestellt werden jeweils die ORR sowie das beste Gesamtansprechen zu Tag 28, innerhalb von 3 Monaten sowie innerhalb von 6 Monaten. Dabei werden jeweils die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent berichtet. Zusätzlich wird für die ORR das 95 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>
<p>CCTL019B2205J ENSIGN</p>	<p><u>Analyse der Gesamtremissionsrate:</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtremissionsrate (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder Cri (Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder Cri wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die Messung der Neutrophilen-, Thrombozytenzahl und der zirkulierenden Blasten erfolgte im peripheren Blut.</p> <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/Lumbalpunktion 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, Lumbalpunktion) bestätigt werden mussten. • 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><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Patienten ohne Ansprechen imputiert, da bei nicht-infundierten Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening 16 bis 12 Wochen vor Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten das Ansprechen nicht bewertet. Die Anzahl der Patienten der ITT-Population mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Monat 1 eine Remission beim 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>Zur Bewertung des Ansprechens wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit „unbekanntem Ansprechen“ bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und für die ITT-Population berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p>
<p>CCTL019B2001X B2001X</p>	<p><u>Analyse der Gesamtremissionsrate:</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Die Gesamtremissionsrate (Overall Response Rate, ORR) war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder Cri (Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder Cri wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die Messung der Neutrophilen-, Thrombozytenzahl und der zirkulierenden Blasten erfolgte im peripheren Blut.</p> <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/Lumbalpunktion 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, Lumbalpunktion) bestätigt werden mussten. • 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.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphknotengröße: größer als 1,5 cm wird als Abweichung eingeschätzt <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Patienten ohne Ansprechen imputiert, da bei nicht-infundierten Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening 16 bis 12 Wochen vor Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten das Ansprechen nicht bewertet. Die Anzahl der Patienten der ITT-Population mit Kompletteremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Monat 1 eine Remission beim 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>Zur Bewertung des Ansprechens wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit „unbekanntem Ansprechen“ bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und für die ITT-Population berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Dargestellte Analysen:</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. Oktober 2020 dargestellt.</p>
CCTL019A2205B A2205B	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Weitere Untersuchungen mit Tisagenlecleucel:

Bei den eingeschlossenen Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Adjustierter Vergleich

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um einen Vergleich von gepoolten einarmigen Tisagenlecleucel-Studien mit historischen Kontrollen (PID-Register) aus der Versorgungsrealität. Bei den Tisagenlecleucel-Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **A2205B** handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die historischen Kontrollen basieren auf Patientenindividuellen Registerdaten aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich, jedoch ist die Erhebung des Endpunktes Gesamtremissionsrate (ORR) durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien für das Therapieansprechen definiert. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurde das Therapieansprechen zudem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren bestimmt. Für den adjustierten Vergleich wurden alle in den Tisagenlecleucel-Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **A2205B** eingeschlossenen Patienten herangezogen, unabhängig, ob diese eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhielten.

Die Patientenindividuellen Registerdaten basierten auf mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten aus der Versorgungsrealität. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es finden sich keine Hinweise auf sonstige Verzerrungsaspekte.

Eine weitere Einstufung des Verzerrungspotenzials für nicht-randomisierte Studien ist nicht angezeigt (für weitere Details siehe Anhang 4-F).

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

4.3.2.3.2.1.1 Ergebnisse des adjustierten Vergleichs

Hauptanalyse

Die **Gesamtremissionsrate** (ORR) war definiert als bestes Ansprechen in Form einer CR oder Cri. Der adjustierte Vergleich der **gepoolten Daten** aller in die Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)** eingeschlossenen Patienten (**ITT**), unabhängig dessen, ob diese Tisagenlecleucel erhalten haben, ergab für Tisagenlecleucel mit einer ORR von 68,2 % gegenüber SOC mit 51,6 % auf Basis der **gepoolten PID-Register** eine signifikant höhere ORR (RR [95 % KI] 1,31 [1,14; 1,52], $p < 0,001$) zum Vorteil von Tisagenlecleucel.

Tabelle 4-88: **Hauptanalyse**; Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtremissionsrate** des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Adjustierter Vergleich Hauptanalyse gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel^a Alle Patienten ITT (enrolled)	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten^b
Gesamtzahl Patienten	N = 236	N = 281
ORR (CR / Cri) – n (%)	161 (68,2)	144,9 (51,6)
Behandlungseffekt		
RR [95 % KI], p-Wert	1,31 [1,14; 1,52]; $p < 0,001$	
OR [95 % KI], p-Wert	1,99 [1,38; 2,85]; $p < 0,001$	
RD [95 % KI], p-Wert	0,16 [0,08; 0,25]; $p < 0,001$	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Datenschnitte für gepoolte Studien: ELIANA : 17. November 2022; ENSIGN : 24. Mai 2019; B2001X : 13. Oktober 2020 (LPLV); LTFU (A2205B) : 03. Mai 2022		
b: Da im Kontrollarm eine Gewichtung mittels Fine Stratification Weights erfolgte resultierten dabei „nicht-natürliche“ Patientenzahlen.		
Quelle: [17]		

Ergänzende Analyse

Der adjustierte Vergleich der Studie **ELIANA** gegen den Kontrollarm der genannten **gepoolten Registerdaten** bestätigte den signifikanten Vorteil für Tisagenlecleucel gegenüber SOC (RR [95 % KI] 1,34 [1,12; 1,61], p = 0,002) bei der Gesamtremissionsrate.

Tabelle 4-89: **Ergänzende Analyse**; Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtremissionsrate** des adjustierten Vergleichs der Studie **ELIANA** mit historischem Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Adjustierter Vergleich Ergänzende Analyse Studie ELIANA vs. gepoolte Registerdaten	Tisagenlecleucel ^a Alle Patienten ITT (enrolled)	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten ^b
Gesamtzahl Patienten	N = 96	N = 275
ORR (CR / Cri) – n (%)	65 (67,7)	138,5 (50,4)
Behandlungseffekt		
RR [95 % KI], p-Wert	1,34 [1,12; 1,61]; p = 0,002	
OR [95 % KI], p-Wert	2,06 [1,26; 3,36]; p = 0,004	
RD [95 % KI], p-Wert	0,17 [0,06; 0,28]; p = 0,003	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Datenschnitte für Studie ELIANA : 17. November 2022		
b: Da im Kontrollarm eine Gewichtung mittels Fine Stratification Weights erfolgte resultierten dabei „nicht-natürliche“ Patientenzahlen.		
Quelle: [17]		

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Für den adjustierten Vergleich wurde nebst den einarmigen Studien als Interventionsarm für den Kontrollarm die patientenindividuellen Daten aus den drei größten bestehenden Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum verwendet (ALL-REZ BFM Register [Charité Berlin], GMALL-Register [Universitätsklinikum Frankfurt] und ALL-SCT BFM Register [Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien]). **Die Ergebnisse des adjustierten Vergleichs sind somit auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.**

4.3.2.3.3.2.1.2 Ergebnisse der weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel**a. ELIANA**

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtremissionsrate** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
zu 28 (± 4) Tagen		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	63 (78,8) [68,2; 87,1]	63 (64,3) [54,0; 73,7]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	25 (31,3)	25 (25,5)
Cri	38 (47,5)	38 (38,8)
Kein Ansprechen	6 (7,5)	6 (6,1)
Unbekannt	11 (13,8)	29 (29,6) ^a
in 3 Monaten		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	66 (82,5) [72,4; 90,1]	66 (67,3) [57,1; 76,5]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	50 (62,5)	50 (51,0)
Cri	16 (20,0)	16 (16,3)
Kein Ansprechen	7 (8,8)	7 (7,1)
Unbekannt	7 (8,8)	25 (25,5) ^a
in 6 Monaten		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	67 (83,8) [73,8; 91,1]	67 (68,4) [58,2; 77,4]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	56 (70,0)	56 (57,1)
Cri	11 (13,8)	11 (11,2)
Kein Ansprechen	7 (8,8)	7 (7,1)
Unbekannt	6 (7,5)	24 (24,5) ^a
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Nichtinfundierte Patienten wurden als unbekannt gewertet.		
Quelle: [10] Tabelle 14.2-1.1, Tabelle 14.2-1.5;		
[80] Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 30, Tabelle 31, Tabelle 34, Tabelle 35		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ELIANA** (17. November 2022) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten (FAS; N = 80), 66 Patienten (82,5 % [72,4; 90,1]) innerhalb von **3 Monaten** ein Ansprechen (Cr/Cri) (IRC-Bewertung; siehe Tabelle 4-90). Dagegen zeigten 7 Patienten (8,8 %) kein Ansprechen, da die Patienten entweder keine Remission erreichten (5 Patienten), oder bei ihnen trotz erreichter Remission innerhalb von 28 Tagen ein Rezidiv diagnostiziert wurde (2 Patienten). Als „unbekannt“ wurden 7 Patienten (8,8 %) bewertet, entweder aufgrund ihres unbestimmbaren Ansprechens (3 Patienten), Tod vor bzw. unmittelbar nach dem 28 Tage Bewertungszeitpunkt (2 bzw. 1 Patient[en]) oder aufgrund eines Therapiewechsels (1 Patient).

Bei der Bewertung der Gesamtremissionsrate innerhalb von **6 Monaten** stieg die Zahl der Patienten mit Ansprechen auf 67 (83,8 % [73,8; 91,1]), während die Anzahl von 7 Patienten (8,8 %) ohne Ansprechen mit der Auswertung innerhalb von 3 Monaten identisch war. Ein Patient, dessen Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nicht bewertet werden konnte, erreichte innerhalb von 6 Monaten eine Komplettremission, wodurch lediglich bei 6 Patienten (7,5 %) das Ansprechen als unbekannt gewertet wurde.

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28** (± 4) bewertet, erreichten 63 Patienten (78,8 % [68,2; 87,1]) ein Ansprechen. Bei 6 Patienten (7,5 %) wurde kein Ansprechen festgestellt, während eine Bewertung des Ansprechens zu diesem Zeitpunkt bei 11 Patienten (13,8 %) nicht möglich war.

Bei der Betrachtung des Anteils von Patienten CR nach Bewertung zu Tag 28 oder innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten ist ein kontinuierlicher Anstieg von 31,3 % auf 62,5 % bzw. 70,0 % zu beobachten. Dagegen fällt der Anteil an Patienten mit Cri innerhalb der gleichen Zeiträume, von 47,5 % auf 20,0 % bzw. 13,8 %.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhalten hatten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission ist daher in ITT- und FAS-Population identisch und die Gesamtremissionsrate zu Tag 28, innerhalb von 3 Monaten bzw. von 6 Monaten beträgt für die ITT 64,3 %, 67,3 % bzw. 68,4 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

b. ENSIGN

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtremissionsrate** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019		
zu 28 (± 4) Tagen		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	52 (81,3) [69,5; 89,9]	52 (69,3) [57,6; 79,5]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	16 (25,0)	16 (21,3)
Cri	36 (56,3)	36 (48,0)
Kein Ansprechen	6 (9,4)	6 (8,0)
Unbekannt	6 (9,4)	17 (22,7) ^a
in 3 Monaten		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	45 (70,3) [57,6; 81,1]	45 (60,0) [48,0; 71,1]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	34 (53,1)	34 (45,3)
Cri	11 (17,2)	11 (14,7)
Kein Ansprechen	13 (20,3)	13 (17,3)
Unbekannt	6 (9,4)	17 (22,7) ^a
in 6 Monaten		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	45 (70,3) [57,6; 81,1]	45 (60,0) [48,0; 71,1]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	38 (59,4)	38 (50,7)
Cri	7 (10,9)	7 (9,3)
Kein Ansprechen	13 (20,3)	13 (17,3)
Unbekannt	6 (9,4)	17 (22,7) ^a
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Nichtinfundierte Patienten wurden als unbekannt gewertet.		
Quelle: [11] Tabelle 14.2-1.5;		
[81] Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 28 Tabelle 29, Tabelle 30		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS N = 64), 45 Patienten (70,3 % [57,6; 81,1]) ein Ansprechen (Cr/Cri) innerhalb von **3 Monaten** (siehe Tabelle 4-91). Dagegen zeigten 13 Patienten (20,3 %) kein Ansprechen, entweder aufgrund nicht erreichter Remission (8 Patienten) oder erlittenem Rezidiv innerhalb 28 Tagen nach Infusion (5 Patienten). Als „unbekannt“ wurden 6 Patienten (9,4 %) bewertet, entweder aufgrund Todes vor dem 28 Tage Bewertungszeitpunkt (2 Patienten) oder aufgrund eines Therapiewechsels (4 Patienten).

Bei der Bewertung der Gesamtremissionsrate nach **6 Monaten** blieb die Anzahl von Patienten mit Ansprechen, ohne Ansprechen bzw. unbekanntem Ansprechen unverändert verglichen mit der Bewertung 3 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion.

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 52 Patienten (81,3 % [69,5; 89,9]) ein Ansprechen. Bei 6 Patienten (9,4 %) wurde kein Ansprechen in Form einer Komplettremission festgestellt, während eine Bewertung des Ansprechens zu diesem Zeitpunkt bei 6 Patienten (9,4 %) nicht möglich war.

Bei der Betrachtung des Anteils von Patienten mit CR nach Bewertung zu Tag 28 oder innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion ist ein kontinuierlicher Anstieg von 25,0 % auf 53,1 % bzw. 59,4 % zu beobachten. Dagegen fällt der Anteil an Patienten mit Cri, von 56,3 % auf 17,2 % bzw. 10,9 %.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population und die Gesamtremissionsrate zu Tage 28, innerhalb 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 69,3 %, 60,0 % bzw. 60,0 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

c. B2001X

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtremissionsrate** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020		
zu 28 (± 4) Tagen		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	59 (85,5) [75,0; 92,8]	59 (79,7) [68,8; 88,2]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	17 (24,6)	17 (23,0)
Cri	42 (60,9)	42 (56,8)
Kein Ansprechen	1 (1,4)	1 (1,4)
Unbekannt	9 (13,0)	14 (18,9) ^a
in 3 Monaten		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	57 (82,6) [71,6; 90,7]	57 (77,0) [65,8; 86,0]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	33 (47,8)	33 (44,6)
Cri	24 (34,8)	24 (32,4)
Kein Ansprechen	3 (4,3)	3 (4,1)
Unbekannt	9 (13,0)	14 (18,9) ^a
in 6 Monaten		
ORR (CR / Cri) – n (%) [95 %-KI]	57 (82,6) [71,6; 90,7]	57 (77,0) [65,8; 86,0]
Bestes Gesamtansprechen – n (%)		
CR	39 (56,5)	39 (52,7)
Cri	18 (26,1)	18 (24,3)
Kein Ansprechen	3 (4,3)	3 (4,1)
Unbekannt	9 (13,0)	14 (18,9) ^a
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Nichtinfundierte Patienten wurden als unbekannt gewertet.		
Quelle: [87] Tabelle 27, Tabelle 28, Tabelle 30, Tabelle 32		
[12] Tabelle 14.2-1.1, Tabelle 14.2-8.1		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **B2001X** (13. Oktober 2020) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS N = 69), 57 Patienten (82,6 % [71,6; 90,7]) ein Ansprechen (Cr/Cri) innerhalb von **3 Monaten** (siehe Tabelle 4-92 und Tabelle 4-91). Dagegen zeigten 3 Patienten (4,3 %) kein Ansprechen.

Bei der Bewertung der Gesamtremissionsrate nach **6 Monaten** blieb die Anzahl von Patienten mit Ansprechen, ohne Ansprechen bzw. unbekanntem Ansprechen unverändert verglichen mit der Bewertung 3 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population und die Gesamtremissionsrate innerhalb 3 Monaten beträgt für die ITT 77,0 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Von den insgesamt 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.3.3.2 Minimale Resterkrankung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-93: Operationalisierung von **Minimale Resterkrankung** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2202 ELIANA	<p><u>Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD)</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Bei Patienten mit CR oder Cri wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> MRD negativ: < 0,01 % Blastenanteil MRD 0,01 % bis < 5 % Blastenanteil MRD \geq 5 % Blastenanteil MRD nicht verfügbar <p>Der Endpunkt wurde vor dem Amendment 3 (13.04.2016) des Studienprotokolls auf die Messung mittels PCR und danach auf die mittels Durchflusszytometrie bezogen.</p> <p>Die MRD-Bestimmungen mittels Durchflusszytometrie und PCR wurden nur in zertifizierten Laboren mit Einhaltung einer 0,01%igen Sensitivität durchgeführt.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD-Negativität als Non-Responder imputiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Zur Bewertung der MRD wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben oder für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden als Non-Responder imputiert</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><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und für die ITT-Population berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Dargestellt wird der MRD-Status für Patienten mit Cr/Cri zu Tag 28, innerhalb von 3 Monaten sowie innerhalb von 6 Monaten. Dabei werden jeweils die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent berichtet. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95 %--KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>
CCTL019B2205J ENSIGN	<p><u>Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD)</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Bei Patienten mit CR oder Cri wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> MRD negativ: < 0,01 % Blastenanteil

Studie	Operationalisierung
	<p>MRD 0,01 bis < 5 % Blastenanteil MRD ≥ 5 % Blastenanteil MRD nicht verfügbar</p> <p>Die Messung erfolgte mittels Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor.</p> <p><u>ITT-Population:</u> Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD-Negativität als Non-Responder imputiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Zur Bewertung der MRD wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit als Non-Responder imputiert</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><u>Analysepopulationen:</u> Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und für die ITT-Population berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u> Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95 %- bzw. 98,8 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p>
CCTL019B2001X B2001X	<p><u>Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD)</u></p> <p><u>FAS-Population:</u> Bei Patienten mit CR oder Cri wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> MRD negativ: < 0,01 % Blastenanteil MRD positiv MRD unklar MRD nicht gemessen MRD fehlend <p>Die Messung erfolgte vor Beginn der Behandlung sowie zu Tag 28 mittels Durchflusszytometrie (zentral bewertet), und vor der SCT mittels Durchflusszytometrie oder q-PCR (lokale Bewertung).</p> <p>Die MRD-Bestimmungen mittels Durchflusszytometrie oder q-PCR wurden nur in zertifizierten Laboren mit Einhaltung einer 0,01%igen Sensitivität durchgeführt.</p> <p><u>ITT-Population:</u> Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD-Negativität als Non-Responder imputiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u> Zur Bewertung der MRD wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit als Non-Responder imputiert</p> <p>Für Patienten ohne Ansprechen (CR / Cri) zu Tag 28, war die Messung des MRD zum Zeitpunkt der ersten klinisch bestätigten Remission, mittels Blut- und körperlicher Untersuchung, gefordert.</p> <p>Für Patienten mit Ansprechen (CR / Cri) zu Tag 28, war die Messung des MRD zu Monat 3 und Monat 6 empfohlen, aber nicht gefordert.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und für die ITT-Population berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95 %-KI angegeben. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. Oktober 2020 dargestellt.</p>
CCTL019A2205B A2205B	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Bei den eingeschlossenen Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Endpunkt ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** außerdem durch ein IRC.

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

a. ELIANATabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt **Minimale Resterkrankung** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
zu 28 (± 4) Tagen		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	63 (78,8) [68,2; 87,1]	63 (64,3) [54,0; 73,7]
MRD-Status – n (%) [95%-KI]		
MRD negativ (< 0,01 %)	61 (76,3) [65,4; 85,1]	61 (62,2) [51,9; 71,8]
MRD ≥ 0,01 % bis < 5 %	0	0
MRD ≥ 5 %	0	0
MRD nicht verfügbar	2 (2,5)	2 (2,0)
in 3 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	66 (82,5) [72,4; 90,1]	66 (67,3) [57,1; 76,5]
MRD-Status – n (%) [95%-KI]		
MRD negativ (< 0,01 %)	65 (81,3) [71,0; 89,1]	65 (66,3) [56,1; 75,6]
MRD ≥ 0,01 % bis < 5 %	0	0
MRD ≥ 5 %	0	0
MRD nicht verfügbar	1 (1,3)	1 (1,0)
in 6 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	67 (83,8) [73,8; 91,1]	67 (68,4) [58,2; 77,4]
MRD-Status – n (%) [95%-KI]		
MRD negativ (< 0,01 %)	66 (82,5) [72,4; 90,1]	66 (67,3) [57,1; 76,5]
MRD ≥ 0,01 % bis < 5 %	0	0
MRD ≥ 5 %	0	0
MRD nicht verfügbar	1 (1,3)	1 (1,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [80] Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36		

Von den 66 Patienten (82,5 % [72,4; 90,1]) der FAS-Population der **ELIANA**-Studie (Datenschnitt: 17. November 2022), die innerhalb von **3 Monaten** eine komplette Remission (CR oder Cri) erreicht hatten, wiesen 65 Patienten (81,3 % [52,8; 82,6]), bezogen auf

die FAS) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ; siehe Tabelle 4-94). Lediglich ein Patient (1,3 %) mit Ansprechen innerhalb von 3 Monaten wurde nicht als MRD negativ gewertet, da zu diesem Zeitpunkt keine Messung des MRD-Status verfügbar war.

Von den 67 Patienten (83,8 % [73,8; 91,1]), die innerhalb von **6 Monaten** eine komplette Remission (CR oder Cri) erreicht hatten, wiesen ebenfalls bis auf einen alle Patienten keine nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark (MRD negativ) auf (82,5 % [72,4; 90,1]).

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 63 Patienten (78,8 % [68,2; 87,1]) eine Komplettremission (CR oder Cri). Von diesen 63 Patienten wiederum wiesen 61 Patienten (76,3 % [65,4; 85,1]) keine nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Für zwei Patienten war zu Tag 28 (± 4) keine Messung des MRD-Status verfügbar.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission ist daher in ITT- und FAS-Population identisch und der Anteil von Patienten ohne MRD nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 62,2 % [51,9; 71,8], 66,3 % [56,1; 75,6] bzw. 67,3 % [57,1; 76,5]. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

Bei der Gegenüberstellung von FAS und ITT bei der Bewertung der minimalen Resterkrankung zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit erreichter Komplettremission bzw. im jeweiligen MRD-Status der Patienten für die drei Analysephasen. Die beobachteten Unterschiede der Anteile dieser Patienten am Gesamtkollektiv sind durch den Einschluss solcher Patienten zu erklären, die die Studie vor der Tisagenlecleucel-Infusion beendet haben und bei denen das Ansprechen nicht festgestellt werden konnte. Die Auswertung der der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

b. ENSIGN

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt **Minimale Resterkrankung** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019		
zu 28 (± 4) Tagen		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	52 (81,3) [69,5; 89,9]	52 (69,3) [69,5; 89,9]
mit MRD negativ (< 0,01 %)	46 (71,9) [59,2; 82,4]	46 (61,3) [59,2; 82,4]
mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 %	1 (1,6)	1 (1,3)
mit MRD ≥ 5 %	1 (1,6)	1 (1,3)
MRD nicht verfügbar	4 (6,3)	4 (5,3)
in 3 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	45 (70,3) [57,6; 81,1]	45 (60,0) [57,6; 81,1]
mit MRD negativ (< 0,01 %)	43 (67,2) [54,3; 78,4]	43 (57,3) [54,3; 78,4]
mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 %	2 (3,1)	2 (2,7)
mit MRD ≥ 5 %	0	0
MRD nicht verfügbar	0	0
in 6 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	45 (70,3) [57,6; 81,1]	45 (60,0) [57,6; 81,1]
mit MRD negativ (< 0,01 %)	43 (67,2) [54,3; 78,4]	43 (57,3) [54,3; 78,4]
mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 %	2 (3,1)	2 (2,7)
mit MRD ≥ 5 %	0	0
MRD nicht verfügbar	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [11] Tabelle 14.2-3.1, Tabelle 14.2-3.3; [81] Tabelle 31, Tabelle 32; Tabelle 34, Tabelle 36		

Von den 45 Patienten (70,3 % [57,6; 81,1]) der FAS-Population der **ENSIGN**-Studie (Datenschnitt 24. Mai 2019), die innerhalb von **3 Monaten** eine komplette Remission (CR oder Cri) erreicht hatten, wiesen 43 Patienten (67,2 % [54,3; 78,4]) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Zwei Patienten zeigten einen positiven MRD-Status von $\geq 0,01$ % bis < 5 % (siehe Tabelle 4-95).

Innerhalb von **6 Monaten** hatten 45 Patienten (70,3 % [57,6; 81,1]) eine Komplettremission erreicht. Bis auf zwei Patienten (3,1 %) mit einer MRD: $\geq 0,01$ % bis < 5 % wiesen 43 Patienten (67,2 % [54,3; 78,4]) keine minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ).

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 52 Patienten (81,3 % [69,5; 89,9]) eine komplette Remission (CR oder Cri). Von diesen 52 Patienten, wiesen 46 Patienten (71,9 % [59,2; 82,4]) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Für vier Patienten war zu Tag 28 (± 4) keine Messung des MRD-Status verfügbar. Zwei Patienten wiesen einen positiven MRD-Status auf (ein Patient mit MRD $\geq 0,01$ % bis < 5 % und ein Patient mit MRD ≥ 5 %).

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population und der Anteil von Patienten ohne MRD nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 61,3 % [59,2; 82,4], 57,3 % [59,2; 82,4] bzw. 57,3 % [54,3; 78,4]. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

Bei der Gegenüberstellung von FAS und ITT bei der Bewertung der minimalen Resterkrankung zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit erreichter Komplettremission bzw. im jeweiligen MRD-Status der Patienten für die drei Analysephasen. Die beobachteten Unterschiede der Anteile dieser Patienten am Gesamtkollektiv sind durch den Einschluss solcher Patienten zu erklären, die die Studie vor der Tisagenlecleucel-Infusion beendet haben und bei denen das Ansprechen nicht festgestellt werden konnte. Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

c. B2001XTabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt **Minimale Resterkrankung** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
zu 28 (± 4) Tagen		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	59 (85,5) [75,0; 92,8]	59 (79,7) [68,8; 88,2]
mit MRD negativ (< 0,01 %)	44 (63,8) [51,3; 75,0]	44 (59,5) [47,4; 70,7]
mit MRD positiv	4 (5,8)	4 (5,4)
mit MRD unbekannt	2 (2,9)	2 (2,7)
mit MRD nicht durchgeführt	0	0
MRD nicht verfügbar	19 (27,5)	24 (32,4)
in 3 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	57 (82,6) [71,6; 90,7]	57 (77,0) [65,8; 86,0]
mit MRD negativ (< 0,01 %)	34 (49,3) [37,0; 61,6]	34 (45,9) [34,3; 57,9]
mit MRD positiv	7 (10,1)	7 (9,5)
mit MRD unbekannt	1 (1,4)	1 (1,4)
mit MRD nicht durchgeführt	0	0
MRD nicht verfügbar	27 (39,1)	32 (43,2)
in 6 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]	57 (82,6) [71,6; 90,7]	57 (77,0) [65,8; 86,0]
mit MRD negativ (< 0,01 %)	30 (43,5) [31,6; 56,0]	30 (40,5) [29,3; 52,6]
mit MRD positiv	2 (2,9)	2 (2,7)
mit MRD unbekannt	3 (4,3)	3 (4,1)
mit MRD nicht durchgeführt	1 (1,4)	1 (1,4)
MRD nicht verfügbar	33 (47,8)	38 (51,4)
in 9 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]		
mit MRD negativ (< 0,01 %)	14 (20,3) [11,6; 31,7]	n. b.
mit MRD positiv	1 (1,4)	
mit MRD unbekannt	0	
mit MRD nicht durchgeführt	0	
MRD nicht verfügbar	54 (78,3)	

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020		
in 12 Monaten		
CR oder Cri, – n (%) [95 %-KI]		
mit MRD negativ (< 0,01 %)	14 (20,3) [11,6; 31,7]	n. b.
mit MRD positiv	3 (4,3)	
mit MRD unbekannt	0	
mit MRD nicht durchgeführt	0	
MRD nicht verfügbar	52 (75,4)	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
Quelle: [87] Tabelle 27, Tabelle 28, Tabelle 30, Tabelle 32, Tabelle 34		
[12] Tabelle 14.2-1.1, Tabelle 14.2-8.1, Tabelle 14.2-9.1		

Von den 57 [71,6; 90,7] Patienten (82,6 %) der FAS-Population der **B2001X** Studie (Datenschnitt 13. Oktober 2020), die innerhalb von **3 Monaten** eine Komplettremission (CR oder Cri) erreicht hatten, wiesen 34 [37,0; 61,6] Patienten (49,3 %) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ) und lediglich 7 Patienten (10,1 %) zeigten einen positiven MRD-Status (siehe Tabelle 4-96).

Nach **6 Monaten** hatten 57 [71,6; 90,7] Patienten (82,6 %) eine Komplettremission erreicht. Bis auf 2 Patienten (2,9 %) mit einer positiven MRD wiesen 30 [31,6; 56,0] Patienten (43,5 %) keine minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ).

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 59 [75,0; 92,8] Patienten (85,5 %) eine komplette Remission (CR oder Cri). Von diesen 59 Patienten, wiesen 44 [51,3; 75,0] Patienten (63,8 %) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Für 19 Patienten war zu Tag 28 (± 4) keine Messung des MRD-Status verfügbar und 4 Patienten wiesen einen positiven MRD-Status auf.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population und der Anteil von Patienten ohne MRD nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 59,5 %, 45,9 % bzw. 40,5 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

Bei der Gegenüberstellung von FAS und ITT bei der Bewertung der minimalen Resterkrankung zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit erreichter Komplettremission bzw. im jeweiligen MRD-Status der Patienten für die dargestellten Analysephasen. Die beobachteten Unterschiede der Anteile dieser Patienten am Gesamtkollektiv sind durch den

Einschluss solcher Patienten zu erklären, die die Studie vor der Tisagenlecleucel-Infusion beendet haben und bei denen das Ansprechen nicht festgestellt werden konnte. Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Von den insgesamt 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.3.3.2.3 Remissionsdauer – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-97: Operationalisierung von **Remissionsdauer** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2202 ELIANA	<p><u>Analyse der Remissionsdauer (DOR)</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und Cri) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-13). Die Remissionsdauer wurde nur bei Erreichen einer Komplettremission (CR und Cri) bestimmt.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf das Ansprechen als Non-Responder imputiert, da bei nicht-infundierten Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben und die Remissionsdauer konnte für nicht-infundierte Patienten nicht bestimmt werden. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten hatten oder an der ALL verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2205J ENSIGN	<p><u>Analyse der Remissionsdauer (DOR)</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und Cri) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-13). Die Remissionsdauer wurde nur bei Erreichen einer Komplettremission (CR und Cri) bestimmt.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf das Ansprechen als Non-Responder imputiert, da bei nicht-infundierten Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben und die Remissionsdauer konnte für nicht-infundierte Patienten nicht bestimmt werden. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten oder an ALL verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9; 12; 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 und 45 Monaten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p>
CCTL019B2001X B2001X	<p><u>Analyse der Remissionsdauer (DOR)</u></p> <p><u>FAS-Population</u></p> <p>Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und Cri) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-13), je nachdem, was zuerst eintritt. Die Remissionsdauer wurde nur bei Erreichen einer Komplettremission (CR und Cri) bestimmt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten oder an ALL verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9; 12; 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 und 45 Monaten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. Oktober 2020 dargestellt.</p>
CCTL019A2205B A2205B	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

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

a. ELIANA

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N' = 67
Ereignisse – n (%)	26 (38,8) ^a
Zensierungen – n (%)	41 (61,2) ^b
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	60,2
Median	10,7
Remissionsdauer – Monate [95 %-KI]	
Median	46,8 [17,8; n. b.]
Remissionsdauer zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 3	93,6 [83,9; 97,6]
Monat 6	81,1 [68,5; 89,1]
Monat 9	68,0 [54,0; 78,5]
Monat 12	68,0 [54,0; 78,5]
Monat 15	65,8 [51,6; 76,7]
Monat 18	63,5 [49,1; 74,9]
Monat 21	61,2 [46,7; 72,9]
Monat 24	59,0 [44,3; 71,0]
Monat 27	59,0 [44,3; 71,0]
Monat 30	56,7 [42,0; 69,0]
Monat 33	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 36	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 39	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 42	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 45	52,1 [37,4; 64,9]
Monat 48	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 51	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 54	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 57	49,7 [35,0; 62,8]

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N' = 67
Monat 60	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 63	n. b.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri. B: Gründe für Zensurierungen: kein Ereignis n = 4; keine Bewertung verfügbar n = 19; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 9; Stammzelltransplantation n = 8; Rückzug der Einwilligungserklärung n = 1. Quelle: [80] Tabelle 37, Tabelle 45	

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes der Studie **ELIANA** (17. November 2022) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten (FAS-Population), 67 Patienten eine Komplettremission (CR / Cri; IRC-Bewertung). Bei 26 dieser 67 Patienten (38,8 %) wurden ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder ALL-bedingten Todes beschrieben.

Die Wahrscheinlichkeit, die Remission für 12 Monate nach Erreichen der Komplettremission beizubehalten, lag bei 68,0 % [54,0; 78,5]. Die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten bzw. 48 Monaten noch in Remission zu verbleiben, betrug 59,0 % [44,3; 71,0] bzw. 49,7 % [35,0; 62,8] (siehe Tabelle 4-98). Die mediane Remissionsdauer lag bei 46,8 Monaten [17,8; n. b.].

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / Cri der FAS-Population ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 1 (Page 2 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT
by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC

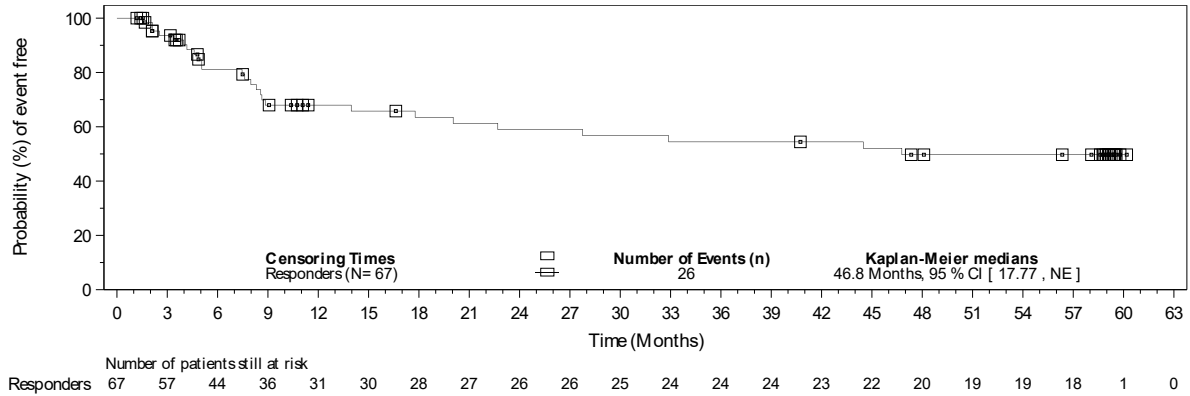


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

b. ENSIGN

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N' = 45
Ereignisse – n (%)	13 (28,9) ^a
Zensierungen – n (%)	32 (71,1) ^b
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	47,1
Median	11,0
Remissionsdauer – Monate [95 %-KI]	
Median	n. b. [13,6; n. b.]
Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 3	95,6 [83,4; 98,9]
Monat 6	79,5 [62,9; 89,3]
Monat 9	73,6 [56,2; 84,9]
Monat 12	70,5 [52,8; 82,6]
Monat 15	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 18	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 21	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 24	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 27	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 30	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 33	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 36	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 39	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 42	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 45	62,8 [43,9; 76,9]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri.	
B: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 14; keine Bewertung verfügbar n = 9; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 5; Stammzelltransplantation n = 4.	
Quelle: [11] Tabelle 14.2-6.1, Tabelle 14.2-10.5.1	

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS-Population),

45 Patienten eine Komplettremission (CR / Cri; IRC-Bewertung). Bei 13 dieser 45 Patienten (28,9 %) traten ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder ALL-bedingtem Tod ein.

Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht

Die Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben lag 12 Monate nach Erreichen der Komplettremission bei 70,5 % [62,9; 89,3] und blieb ab Monat 15 unverändert bei 62,8 % [43,9; 76,9] (siehe Tabelle 4-98). Dabei auffällig ist das sich abzeichnende Plateau ab Monat 15 (siehe Abbildung 4-30).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / Cri der FAS-Population ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-6.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Efficacy analysis set

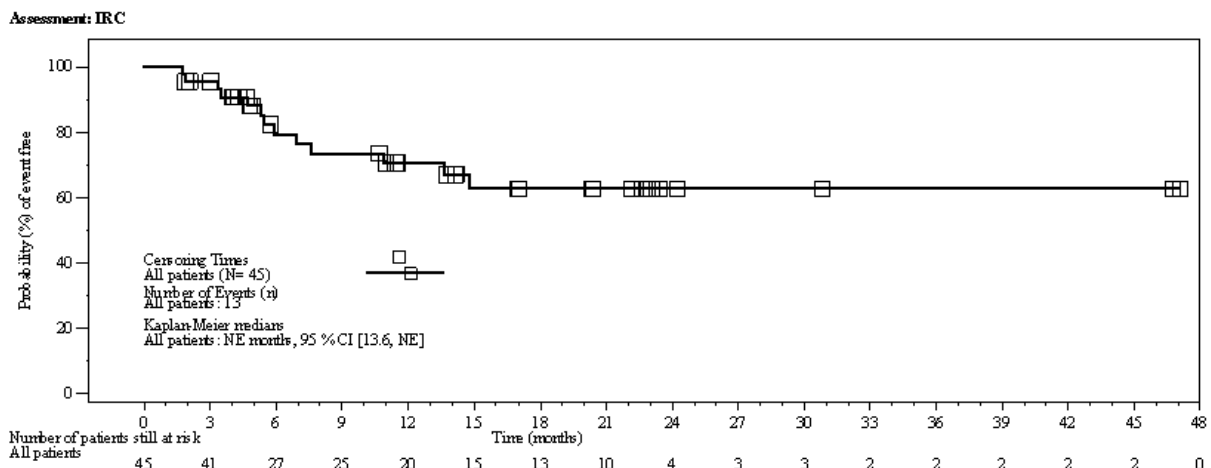


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

c. B2001X

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N' = 57
Ereignisse – n (%)	15 (26,3) ^a
Zensierungen – n (%)	42 (73,7) ^b
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	14,4
Median	8,9
Remissionsdauer – Monate [95 %-KI]	
Median	14,4 [n. b.; n. b.]
Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Tag 28	100,0 [100,0;100,0]
Monat 3	90,8 [79,2; 96,1]
Monat 6	82,7 [69,3; 90,6]
Monat 9	76,0 [61,5; 85,7]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri.	
B: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 2; keine Bewertung verfügbar n = 36; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 3; Stammzelltransplantation n = 1.	
Quelle : [12] Tabelle 14.2-3.1, [87] Tabelle 56	

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnittes der Studie **B2001X** (13. Oktober 2020) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS-Population), 57 Patienten eine Komplettremission (CR / Cri). Bei 15 dieser 57 Patienten (26,3 %) traten ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder ALL-bedingtem Tod auf.

Die mediane Remissionsdauer betrug 14,4 Monate.

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / Cri der FAS-Population ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2001X

Figure 14.2-1.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (censoring HSCT)
Full analysis set

Subjects with the best overall response of CR or CRi

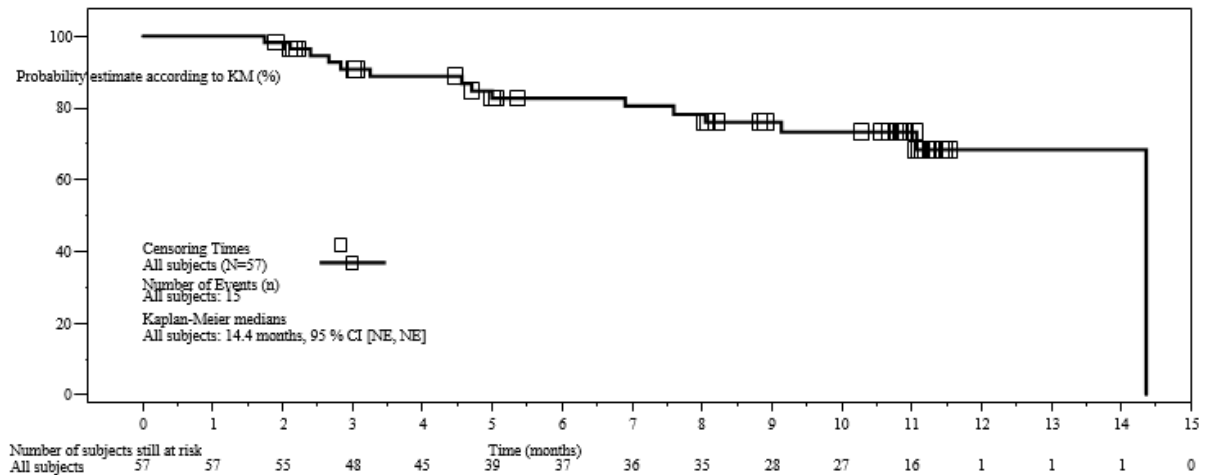


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Von den insgesamt 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.3.3.2.4 Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung von **Ereignisfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2202 ELIANA	<p><u>Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)</u></p> <p><u>FAS-Population:</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Antikrebstherapie (eingeschlossen Brückentherapie, ausgeschlossen SZT).</p> <p>Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression</p> <p>Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von Tod.</p> <p>Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der Brückentherapie.</p> <p>Alle anderen Patienten, die weder eine Brückentherapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten hatten, nicht verstorben waren und kein Therapieversagen erfuhren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert. Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></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>Die Bewertung zur Analyse des EFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und die ITT-Population, berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>
<p>CCTL019B2205J ENSIGN</p>	<p><u>Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)</u></p> <p><u>FAS-Population</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Antikrebstherapie (eingeschlossen Brückentherapie, ausgeschlossen SZT).</p> <p>Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression</p> <p>Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von Tod.</p> <p>Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der Brückentherapie.</p> <p>Alle anderen Patienten, die weder eine Brückentherapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten, nicht verstorben waren und kein Therapieversagen erfuhren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert. Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></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>Die Bewertung zur Analyse des EFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und die ITT-Population, berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 42 sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p>
<p>CCTL019B2001X B2001X</p>	<p><u>Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)</u></p> <p><u>FAS-Population</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Progression oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Antikrebstherapie (eingeschlossen Brückentherapie, ausgeschlossen SZT).</p> <p>Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression</p> <p>Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von Tod.</p> <p>Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der Brückentherapie.</p> <p>Alle anderen Patienten, die weder eine Brückentherapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten, nicht verstorben waren und kein Therapieversagen erfuhren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert. Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12 im Rahmen der Studienvsiten</p> <p>Die Bewertung zur Analyse des EFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und die ITT-Population, berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 42 sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. Oktober 2020 dargestellt.</p>
CCTL019A2205B A2205B	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

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

a. ELIANATabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
Ereignisse – n (%)	38 (47,5)	49 (50,0)
Zensierungen – n (%)	42 (52,5) ^a	49 (50,0) ^b
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	61,4	63,4
Median	9,15	7,1
ereignisfreies Überleben – Monate [95 %-KI]		
Median	28,7 [9,5; n. b.]	20,7 [9,6; 49,1]
ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	83,6 [73,4; 90,1]	78,3 [68,7; 85,3]
Monat 6	72,1 [60,3; 80,9]	72,3 [62,0; 80,3]
Monat 9	64,3 [52,0; 74,3]	63,1 [51,9; 72,3]
Monat 12	57,8 [45,2; 68,5]	53,2 [41,8; 63,4]
Monat 15	56,0 [43,3; 66,9]	51,7 [40,2; 62,0]
Monat 18	56,0 [43,3; 66,9]	50,0 [38,5; 60,5]
Monat 21	52,1 [39,3; 63,4]	48,3 [36,7; 59,0]
Monat 24	50,2 [37,3; 61,7]	46,6 [35,0; 57,4]
Monat 27	50,2 [37,3; 61,7]	44,9 [33,3; 55,8]
Monat 30	48,2 [35,4; 59,9]	44,9 [33,3; 55,8]
Monat 33	48,2 [35,4; 59,9]	43,1 [31,6; 54,2]
Monat 36	46,3 [33,5; 58,1]	41,4 [29,9; 52,5]
Monat 39	46,3 [33,5; 58,1]	41,4 [29,9; 52,5]
Monat 42	46,3 [33,5; 58,1]	41,4 [29,9; 52,5]
Monat 45	46,3 [33,5; 58,1]	41,4 [29,9; 52,5]
Monat 48	42,3 [29,6; 54,4]	41,4 [29,9; 52,5]
Monat 51	42,3 [29,6; 54,4]	37,8 [26,4; 49,1]
Monat 54	42,3 [29,6; 54,4]	37,8 [26,4; 49,1]
Monat 57	42,3 [29,6; 54,4]	37,8 [26,4; 49,1]
Monat 60	42,3 [29,6; 54,4]	37,8 [26,4; 49,1]
Monat 63	n. b.	37,8 [26,4; 49,1]
Monat 66	n. b.	n. b.

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 80	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022		
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 4; Rückzug der Einwilligungserklärung n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 19; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 9; Stammzelltransplantation n = 9.		
B: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 4; Rückzug der Einwilligungserklärung n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 19; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 9; Stammzelltransplantation n = 9; Studienabbruch vor Infusion n = 7.		
Quelle: [80] Tabelle 38, Tabelle 39, Tabelle 45, Tabelle 46		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie ELIANA (17. November 2022) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten (FAS; N = 80), bei 38 Patienten (47,5 %) Ereignisse in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache nach erreichter Remission ein.

Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 28,7 Monate [9,5; n. b.]. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug 57,8 % [45,2; 68,5], nach 24 Monaten 50,2 % [37,3; 61,7] und nach 48 Monaten 42,3 % [29,6; 54,4]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Absinken der KM-Kurve ab Monat 10 mit der anschließenden Ausbildung eines Plateaus (siehe Abbildung 4-32).

Unter allen in die Studie ELIANA eingeschlossenen Patienten (ITT; N = 98) traten 49 Ereignisse (50,0 % der Patienten) in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache ein und das mediane ereignisfreie Überleben betrug 20,7 Monate [9,6; 49,1]. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 12, 24 bzw. 48 Monaten betrug 53,2 % [41,8; 63,4], 46,6 % [35,0; 57,4] bzw. 41,4 % [29,9; 52,5]. Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population und es zeichnete sich analog der FAS-Population die Ausbildung eines Plateaus ab (siehe Abbildung 4-33).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben der FAS-Population bzw. der ITT ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 2 (Page 2 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT
by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC

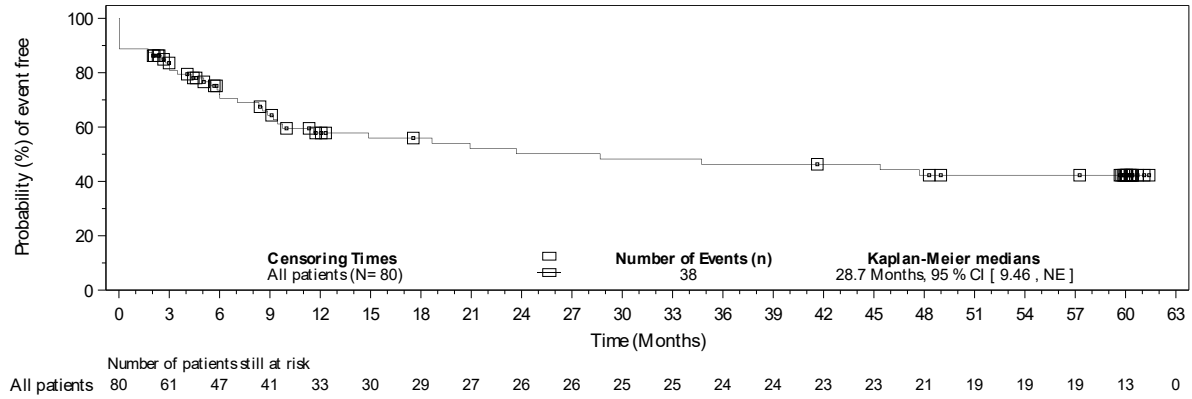


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 3 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Enrolled set

Assessment: IRC

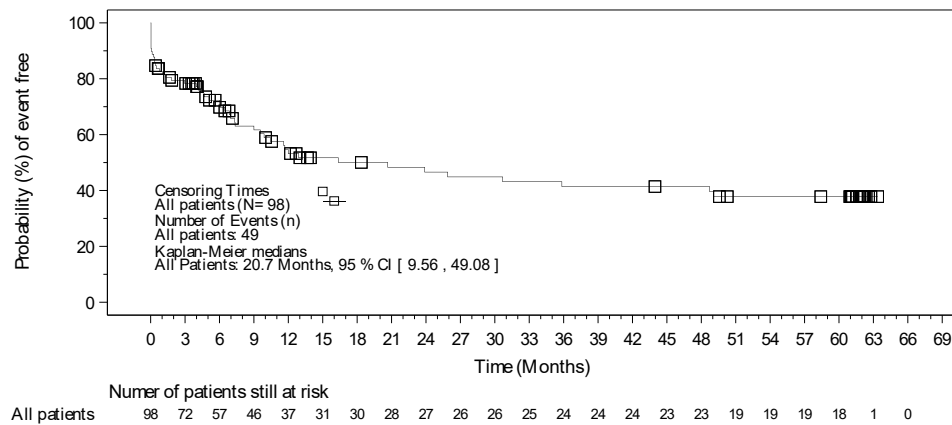


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **ITT (enrolled)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

b. ENSIGN

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 64	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019		
Ereignisse – n (%)	28 (43,8)	37 (49,3)
Zensierungen – n (%)	36 (56,3) ^a	38 (50,7) ^b
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	48,1	49,2
Median	5,8	6,0
ereignisfreies Überleben – Monate [95 %-KI]		
Median	15,6 [6,4; n. b.]	9,3 [5,4; n. b.]
ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	72,7 [59,7; 82,1]	71,6 [59,8; 80,5]
Monat 6	67,0 [53,5; 77,4]	61,1 [48,7; 71,3]
Monat 9	56,0 [41,7; 68,1]	53,6 [40,9; 64,8]
Monat 12	53,6 [39,3; 66,0]	49,7 [36,8; 61,3]
Monat 15	51,0 [36,5; 63,7]	47,5 [34,6; 59,3]
Monat 18	47,8 [33,0; 61,1]	44,7 [31,5; 57,0]
Monat 21	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 24	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 27	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 30	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 33	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 36	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 39	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 42	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 45	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 48	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n = 14; keine Bewertung verfügbar: n = 9; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 7; Stammzelltransplantation n = 6.		
B: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n = 14; keine Bewertung verfügbar: n = 9; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 7; Stammzelltransplantation n = 6, Studienabbruch vor Infusion n = 2		
Quelle: [11] Tabelle 14.2-8.1, Tabelle 14.2-10.5.1, [81] Tabelle 39, Tabelle 46		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS: N = 64), bei 28 Patienten (43,8 %) Ereignisse in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache nach erreichter Remission ein.

Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 15,6 Monate.

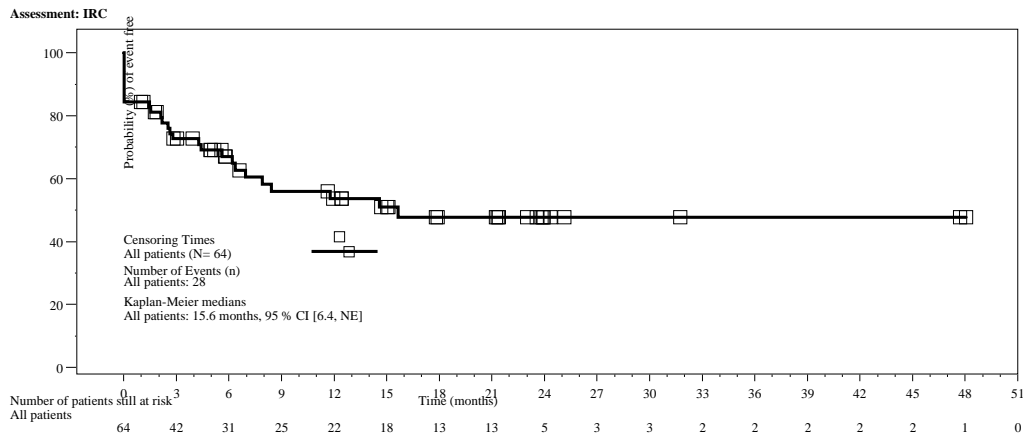
Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben 12 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug 53,6 % [39,3; 66,0] und blieb nach 18 Monaten unverändert bei 47,8 % [33,0; 61,1]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken bereits ab Monat 9 und ein sich abzeichnendes Plateau ab Monat 16 (siehe Abbildung 4-34).

Unter allen in die Studie **ENSIGN** eingeschlossenen Patienten (ITT: N = 75), traten 37 Ereignisse (49,3 % der Patienten) in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache ein und das mediane ereignisfreie Überleben betrug 9,3 Monate. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 12, 24 bzw. 39 Monate betrug 49,7 % [36,8; 61,3], 41,9 % [28,6; 54,6] bzw. 41,9 % [28,6; 54,6]. Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population (siehe Tabelle 4-103) und es zeichnete sich analog der FAS-Population ein Plateau ab Monat 21 (siehe Abbildung 4-35).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben der FAS-Population bzw. der ITT ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-8.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set



- Full analysis set (FAS) = All patients who received an infusion of CTL019
 - Time is relative to first CTL019 infusion date, 1 month=30.4375 days.

/vob/CCTL019B/CCTL019B2205J/csr_5/pgm/eff/fkneff.sas@@/main/3 28AUG19:11:15

Final

Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CCTL019B2205 GermanDossier ~~pedALL~~ - Analysis cut-off date: 24May2019

Figure 3 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Enrolled set

Assessment: IRC

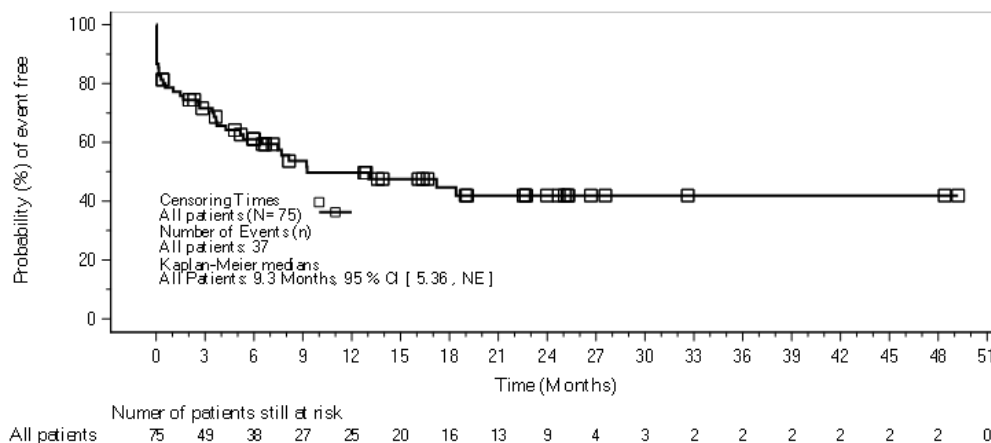


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **ITT (enrolled)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

c. B2001XTabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
	Alle Patienten FAS (infused) N = 69	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020		
Ereignisse – n (%)	20 (29,0)	24 (32,4)
Zensierungen – n (%)	49 (71,0) ^a	50 (67,6) ^b
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	15,1	17,2
Median	9,0	9,8
ereignisfreies Überleben – Monate [95 %-KI]		
Median	15,1 [12,0; n. b.]	17,2 [12,0; n. b.]
ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	90,5 [80,0; 95,6]	93,1 [84,2; 97,1]
Monat 6	75,9 [62,6; 85,1]	82,4 [71,0; 89,6]
Monat 9	71,8 [58,0; 81,8]	73,6 [60,8; 82,8]
Monat 12	67,3 [52,8; 78,2]	65,7 [52,1; 76,3]
Monat 15	n.b.	60,4 [45,8; 72,2]
Monat 18	n.b.	0,0 [n. b.; n. b.]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n = 2; keine Bewertung verfügbar: n = 41; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 5; Stammzelltransplantation n = 1.		
B: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n = 2; keine Bewertung verfügbar: n = 41; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 5; Stammzelltransplantation n = 1, Studienabbruch vor Infusion n = 1		
Quelle:[12] Tabelle 14.2-5.1, [87] Tabelle 39, Tabelle 56, Tabelle 57		

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **B2001X** (13. Oktober 2020) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS: N = 69), bei 20 Patienten (29,0 %) Ereignisse in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache nach erreichter Remission ein.

Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 15,1 Monate. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben 12 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug 67,3 % [52,8; 78,2].

Unter allen in die Studie **B2001X** eingeschlossenen Patienten (ITT: N = 74), traten 24 Ereignisse (32,4 % der Patienten) in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache ein und das mediane ereignisfreie Überleben betrug 17,2 Monate. Die

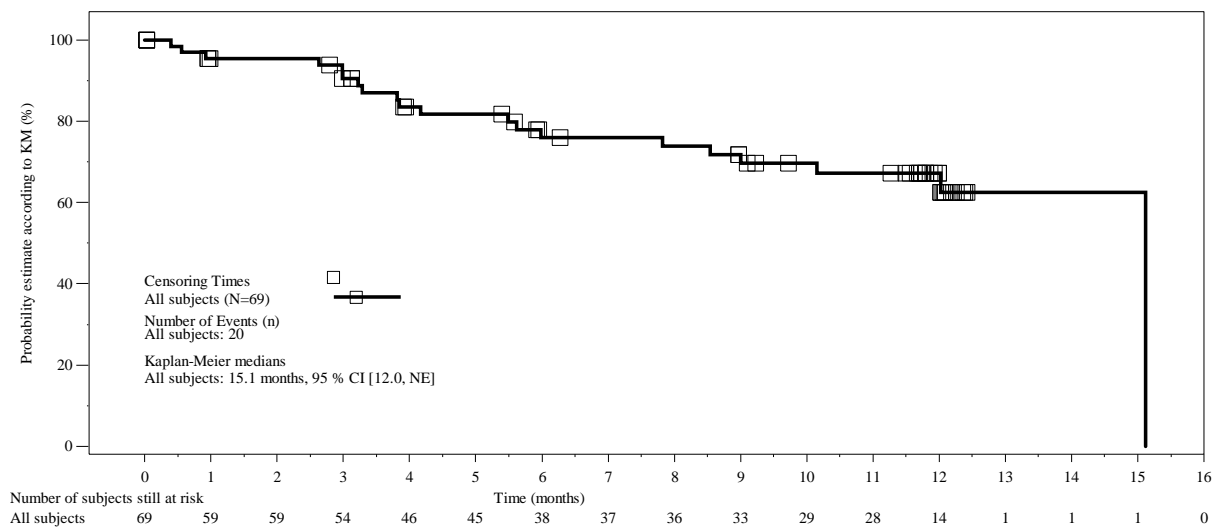
Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 12 Monaten betrug 65,7 % [52,1; 76,3].

Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population (siehe Tabelle 4-104).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben der FAS-Population bzw. der ITT ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2001X

Figure 14.2-3.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event free survival (censoring HSCT)
Full analysis set



1 month=30.4375 days; HSCT=Hematopoietic stem cell transplant.

If treatment failure occurs, it will be censored at the CTL019 infusion date (Study day 1).

Source: Table 14.2-5.1, Listing 16.2.6-4

/vob/CCTL019B/CCTL019B2001X/csr_2/pgm/eff/f_km05.sas@@/main/6 21JAN21:07:01

Final

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CTL019B2001X GermanDossier - Analysis cut-off date: 13Oct2020

Figure 7 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event free survival (EFS) censoring HSC T
Enrolled set

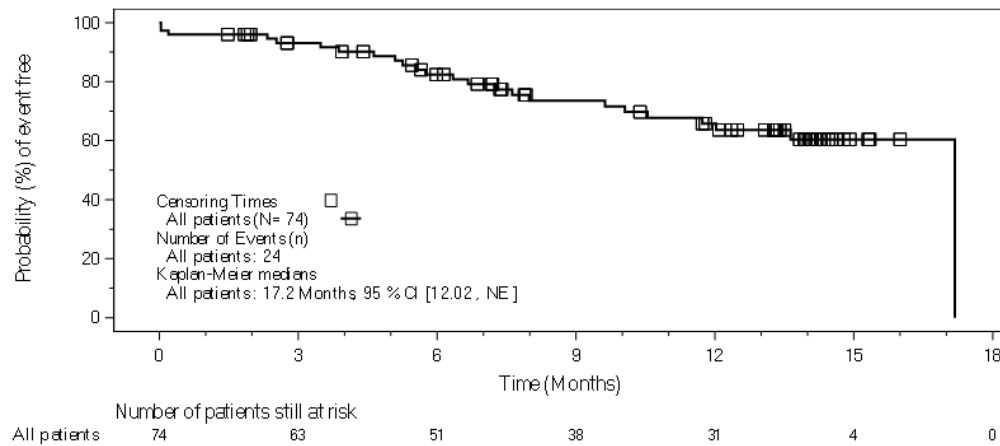


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): **ITT (enrolled)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Von den insgesamt 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.3.2.5 Rezidivfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von **Rezidivfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2202 ELIANA	<p><u>Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS)</u></p> <p><u>FAS-Population:</u> Das rezidivfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Erreichen einer Komplettremission (CR und Cri, je nachdem was zuerst eintrat) bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund jedweder Ursache während der CR oder der Cri.</p> <p><u>Zensierung</u> Patienten, die vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung oder vor dem frühesten Zensurereignis zensiert (außer bei SZT). Der Zensurgrund konnte sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten <p>Für die Hauptanalyse des RFS wurden Patienten, welche nach der CTL019-Infusion zur SZT übergangen, zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u> 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. Die Bewertung zur Analyse des RFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u> Im Dossier werden die Analysen für die Patienten der FAS-Population mit CR oder Cri berichtet.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u> Angegeben wird der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für das rezidivfreie Überleben zu den verschiedenen Zeitpunkten sowie die mediane rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>
CCTL019B2205J ENSIGN	<p><u>Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS)</u></p> <p><u>FAS-Population</u> Das rezidivfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Erreichen einer Komplettremission (CR und Cri, je nachdem was zuerst eintrat) bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund jedweder Ursache während der CR oder der Cri.</p> <p><u>Zensierung</u> Patienten, die vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten haben oder verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung oder vor dem frühesten Zensurereignis zensiert (außer bei SZT). Der Zensurgrund konnte sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten <p>Für die Hauptanalyse des RFS wurden Patienten, welche nach der CTL019-Infusion zur SZT übergangen, zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></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>Die Bewertung zur Analyse des RFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die Patienten der FAS-Population mit CR oder Cri berichtet.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für das rezidivfreie Überleben sowie die mediane rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p>
CCTL019B2001X B2001X	<p><u>Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS)</u></p> <p><u>FAS-Population</u></p> <p>Das rezidivfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Erreichen einer Komplettremission (CR und Cri, je nachdem was zuerst eintrat) bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund jedweder Ursache während der CR oder der Cri.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten haben oder verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung oder vor dem frühesten Zensurereignis zensiert (außer bei SZT). Der Zensurgrund konnte sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten <p>Für die Hauptanalyse des RFS wurden Patienten, welche nach der CTL019-Infusion zur SZT übergangen, zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte</u></p> <p>Studientag 28, Studienmonat 3, 6 und 9 im Rahmen der Studienvisiten.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die Patienten der FAS-Population mit CR oder Cri berichtet.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für das rezidivfreie Überleben sowie die mediane rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. Oktober 2020 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
CCTL019A2205B A2205B	<p><u>Analyse des rezidivfreien Überlebens (RFS)</u></p> <p><u>FAS-Population</u></p> <p>Das rezidivfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Erreichen einer Komplettremission (CR und Cri, je nachdem was zuerst eintrat) bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund jedweder Ursache während der CR oder der Cri.</p> <p><u>Zensurierung</u></p> <p>Patienten, die vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten hatten oder verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Krankheitsbeurteilung oder vor dem frühesten Zensurereignis zensiert (außer bei SZT). Der Zensurgrund konnte sein</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten <p>Für die Hauptanalyse des RFS wurden Patienten, welche nach der CTL019-Infusion zur SZT übergangen, zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die Patienten der FAS-Population mit CR oder Cri berichtet.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für das rezidivfreie Überleben sowie die mediane rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 03. Mai 2022 dargestellt.</p>
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien (**ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)**) handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

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

a. ELIANATabelle 4-106: Ergebnisse für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N° = 67
Ereignisse – n (%)	26 (38,8) ^a
Zensierungen – n (%)	41 (61,2) ^b
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	60,2
Median	10,7
rezidivfreies Überleben – Monate [95 %-KI]	
Median	46,8 [17,8; n. b.]
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 3	93,6 [83,9; 97,6]
Monat 6	81,1 [68,5; 89,1]
Monat 9	68,0 [54,0; 78,5]
Monat 12	68,0 [54,0; 78,5]
Monat 15	65,8 [51,6; 76,7]
Monat 18	63,5 [49,1; 74,9]
Monat 21	61,2 [46,7; 72,9]
Monat 24	59,0 [44,3; 71,0]
Monat 27	59,0 [44,3; 71,0]
Monat 30	56,7 [42,0; 69,0]
Monat 33	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 36	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 39	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 42	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 45	52,1 [37,4; 64,9]
Monat 48	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 51	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 54	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 57	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 60	49,7 [35,0; 62,8]
Monat 63	n. b.

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N^o = 67
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri. B: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 4; keine Bewertung verfügbar n = 19; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 9; Stammzelltransplantation n = 8 ; Rückzug der Einwilligungserklärung n = 1. Quelle: [80] Tabelle 40, Tabelle 45	

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ELIANA** (17. November 2022) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten (FAS-Population), 67 Patienten eine Komplettremission (CR / Cri; IRC-Bewertung). Bei 26 Patienten (38,8 %) wurden ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder des Todes aufgrund jedweder Ursache beschrieben.

Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei 46,8 Monaten [17,8; n. b.].

Die Wahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Überleben lag 12 Monate nach Erreichen einer Komplettremission bei 68,0 % [54,0; 78,5], nach 24 Monaten bei 59,0 % [44,3; 71,0] und nach 48 Monaten bei 49,7 % [35,0; 62,8] (siehe Tabelle 4-106).

Die Ergebnisse der Studie **ELIANA** nach über drei Jahren zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens auch nach 3 Jahren noch bei über 50 % liegt. Die vorliegenden reiferen Daten stützen somit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt ein stabiles Ansprechen und bestätigt somit das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2202 GermanDossier pedALL - Analysis cut-off date: 17 November 2022

Figure 4 (Page 2 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT
by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC

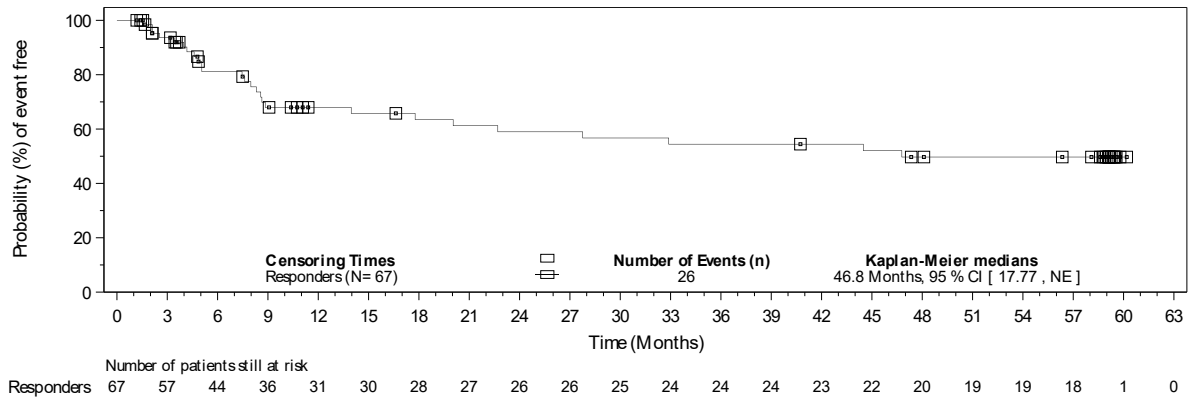


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben für die **ELIANA**-Studie unter Berücksichtigung der 31 Patienten dargestellt, welche in die Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) eingingen.

Tabelle 4-107: Ergebnisse für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N^o = 67
Ereignisse – n (%)	26 (38,8) ^a
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	72,3
Median	10,74
rezidivfreies Überleben – Monate [95 %-KI]	
Median	46,8 [17,8; n. b.]
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 3	93,6 [83,9; 97,6]
Monat 6	81,1 [68,5; 89,1]
Monat 9	68,0 [54,0; 78,5]
Monat 12	68,0 [54,0; 78,5]

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N° = 67
Monat 15	65,8 [51,6; 76,7]
Monat 18	63,5 [49,1; 74,9]
Monat 21	61,2 [46,7; 72,9]
Monat 24	59,0 [44,3; 71,0]
Monat 27	59,0 [44,3; 71,0]
Monat 30	56,7 [42,0; 69,0]
Monat 33	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 36	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 39	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 42	54,4 [39,7; 67,0]
Monat 45	52,2 [37,5; 65,0]
Monat 48	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 51	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 54	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 57	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 60	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 63	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 66	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 69	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 72	49,9 [35,3; 62,9]
Monat 75	n. b.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri während der Teilnahme an der Studie ELIANA .	
Quelle: [82] Tabelle 1c	

Wie in Tabelle 4-107 dargestellt, lag die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens nach 24 Monaten bei 59,0 % [44,3; 71,0] und blieb ab Monat 48 stabil bei 49,9 % [35,3; 62,9]. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 46,8 Monate [17,8; n. b.].

Die Ergebnisse der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** bestätigen somit die hohe Wahrscheinlichkeit von mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten, nach mehreren Jahren noch ohne Rezidiv zu überleben. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt dabei ein stabiles Plateau auch nach 5 Jahren im Bereich von 50 % und bestätigt damit das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel (Abbildung 4-39).

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

Figure 1c (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse-free survival (RFS) censoring HSCT – Study B2202
Full analysis set

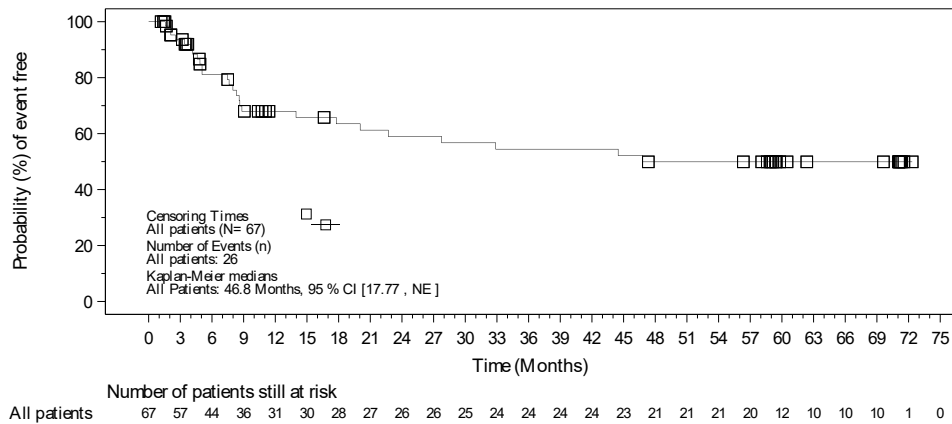


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

b. ENSIGN

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N° = 45
Ereignisse – n (%)	13 (28,9) ^a
Zensierungen – n (%)	32 (71,1) ^b
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	47,1
Median	10,97
rezidivfreies Überleben – Monate [95 %-KI]	
Median	n. b. [13,6; n. b.]
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 3	95,6 [83,4; 98,9]
Monat 6	79,5 [62,9; 89,3]
Monat 9	73,6 [56,2; 84,9]
Monat 12	70,5 [52,8; 82,6]
Monat 15	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 18	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 21	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 24	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 27	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 30	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 33	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 36	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 39	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 42	62,8 [43,9; 76,9]
Monat 45	62,8 [43,9; 76,9]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri.	
B: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 14; keine Bewertung verfügbar n = 9; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 5; Stammzelltransplantation n = 4.	
Quelle: [11] Tabelle 14.2-7.1	

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS-Population), 45 Patienten

eine Komplettremission (CR / Cri; IRC Bewertung). Bei 13 Patienten (28,9 %) wurden ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder Tod aufgrund jedweder Ursache beschrieben.

Das mediane rezidivfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht.

Die Wahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Überleben lag 12 Monate nach Erreichen einer Komplettremission bei 70,5 % [52,8; 82,6]. Ab Monat 15 blieb die Wahrscheinlichkeit unverändert bei 62,8 % [43,9; 76,9] (siehe Tabelle 4-108), sodass sich ab diesem Zeitpunkt ein stabiles Plateau einstellte (siehe Abbildung 4-40).

Die Ergebnisse der Studie **ENSIGN** nach über drei Jahren zeigen, dass mehr als die Hälfte der der zu diesem Zeitpunkt noch unter Risiko stehenden Patienten rezidivfrei ist. Die vorliegenden reiferen Daten stützen somit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein stabiles Plateau auf hohem Niveau bereits ab dem zweiten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt und bestätigt somit das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel. Die Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J Final CSR

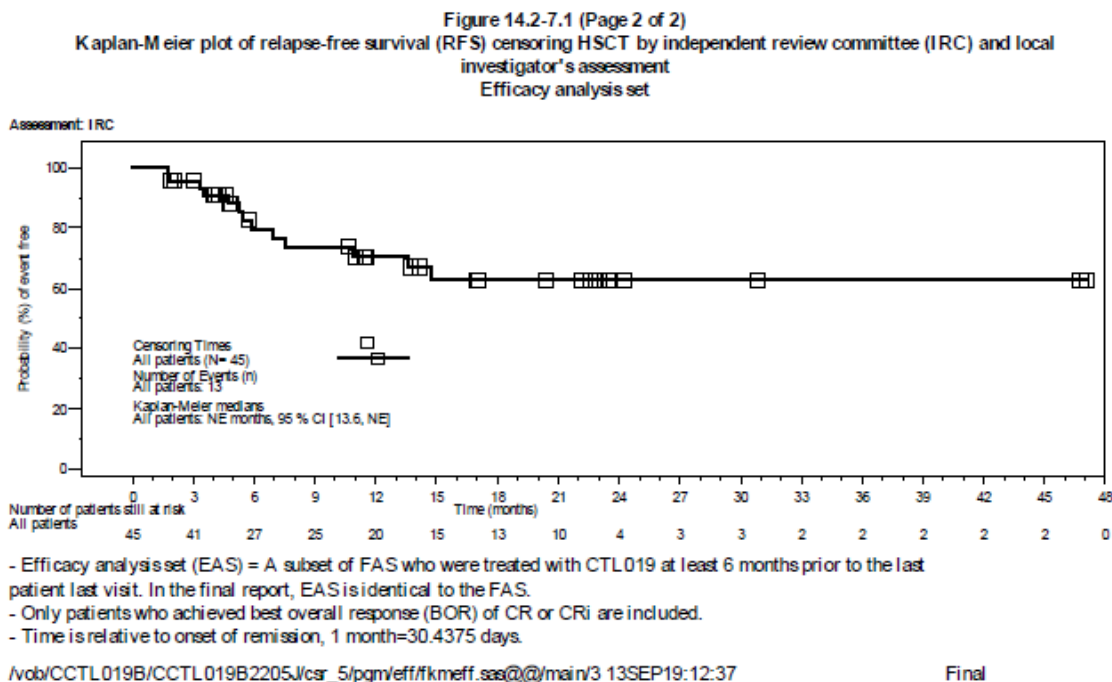


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben für die **ENSIGN**-Studie unter Berücksichtigung der 31 Patienten dargestellt, welche in die Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) eingingen.

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N° = 45
Ereignisse – n (%)	16 (35,6) ^a
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	86,1
Median	14,75
rezidivfreies Überleben – Monate [95 %-KI]	
Median	n. b. [14,8; n. b.]
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 3	95,6 [83,4; 98,9]
Monat 6	79,8 [63,4; 89,4]
Monat 9	74,1 [56,9; 85,2]
Monat 12	71,1 [53,6; 83,0]
Monat 15	65,2 [47,4; 78,2]
Monat 18	65,2 [47,4; 78,2]
Monat 21	62,2 [44,4; 75,8]
Monat 24	59,2 [41,5; 73,3]
Monat 27	59,2 [41,5; 73,3]
Monat 30	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 33	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 36	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 39	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 42	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 45	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 48	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 51	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 54	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 57	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 60	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 63	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 66	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 69	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 72	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 75	56,3 [38,6; 70,7]

Studie	Tisagenlecleucel
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N' = 45
Monat 78	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 81	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 84	56,3 [38,6; 70,7]
Monat 87	n. b.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri während der Teilnahme an der Studie ENSIGN .	
Quelle : [82] Tabelle 1a	

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** (03. Mai 2022) erlitten bei Berücksichtigung von Patienten, welche in die Langzeit-Nachbeobachtung übergegangen sind, 35,6 % der Patienten ein Ereignis in Form eines Rezidivs oder Tod aufgrund jedweder Ursache.

Das mediane rezidivfreie Überleben wurde zum Zeitpunkt des Datenschnittes nicht erreicht.

Die Wahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Überleben lag nach 12 Monaten bei 71,1 % [53,6; 83,0]. Ab Monat 30 blieb die Wahrscheinlichkeit unverändert bei 56,3 % [38,6; 70,7] (siehe Tabelle 4-109), sodass sich ab diesem Zeitpunkt ein stabiles Plateau einstellte (siehe Abbildung 4-41).

Die Ergebnisse der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens auch nach über 4 Jahren noch bei über 50 % liegt. Die vorliegenden reiferen Daten stützen somit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein stabiles Plateau auf hohem Niveau ab dem dritten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt und bestätigt somit das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel. Die Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben ist nachfolgend dargestellt.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

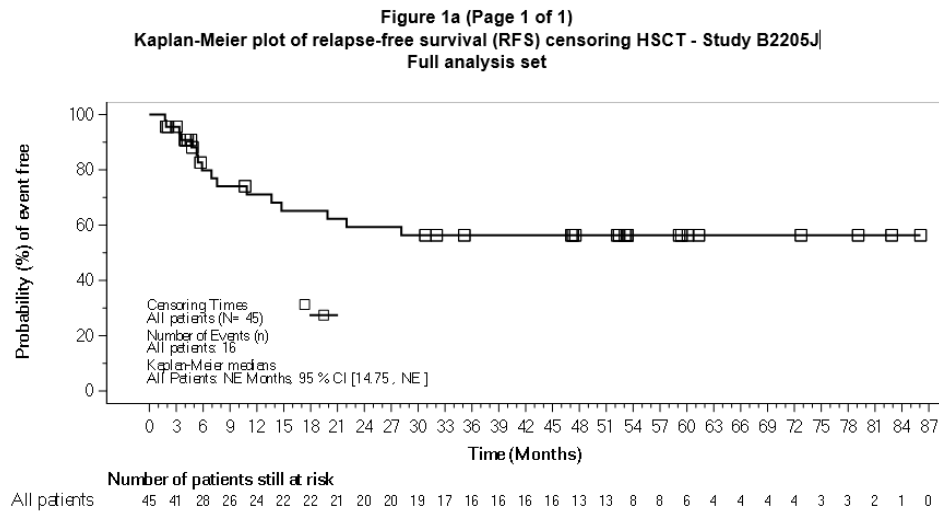


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

c. B2001X

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N' = 57
Ereignisse – n (%)	15 (26,3) ^a
Zensierungen – n (%)	42 (73,7) ^b
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	14,4
Median	8,9
Remissionsdauer – Monate [95 %-KI]	
Median	14,4 [n. b.; n. b.]
Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Tag 28	100,0 [100,0;100,0]
Monat 3	90,8 [79,2; 96,1]
Monat 6	82,7 [69,3; 90,6]
Monat 9	76,0 [61,5; 85,7]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri.	
B: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 2; keine Bewertung verfügbar n = 36; Antineoplastische Therapien (ohne SZT) n = 3; Stammzelltransplantation n = 1.	
Quelle: [87] Tabelle 14.2-4.1, Tabelle 56	

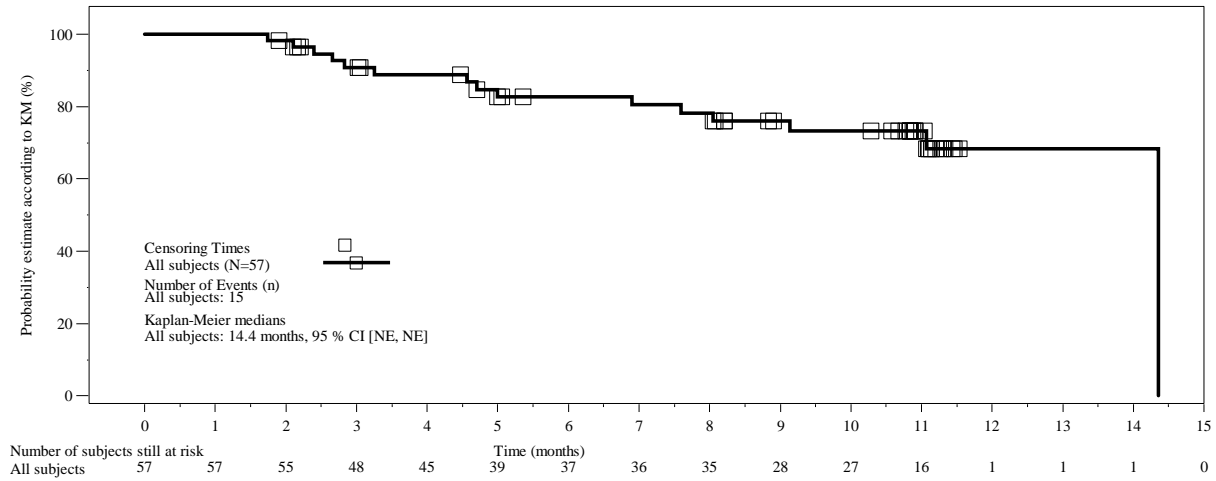
Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnittes der Studie **B2001X** (13. Oktober 2020) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS-Population), 57 Patienten eine Komplettremission (CR / Cri). Bei 15 dieser 57 Patienten (26,3 %) traten ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder Tod aufgrund jedweder Ursache ein. Das mediane rezidivfreie Überleben betrug 14,4 Monate. Insgesamt waren nach 9 Monaten Beobachtungszeit in der Studie **B2001X** noch die Hälfte der Patienten rezidivfrei.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben der Patienten mit CR / Cri der FAS-Population ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2001X

Figure 14.2-2.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of relapse free survival (censoring HSCT)
Full analysis set

Subjects with the best overall response of CR or CRi



1 month=30.4375 days; HSCT=Hematopoietic stem cell transplant; Response: CR=Complete remission, CRi=CR with incomplete blood count recovery.

Time is relative to the best disease response of CR or CRi is first met.

Source: Table 14.2-4.1

/vob/CCTL019B/CCTL019B2001X/csr_2/pgm/eff/f_km03.sas@@/main/5 21JAN21:07:00

Final

Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben für die **B2001X**-Studie unter Berücksichtigung der 50 Patienten dargestellt, welche in die Langzeit-Nachbeobachtung (**LTFU [A2205B]**) eingingen.

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N^o = 57
Ereignisse – n (%)	23 (40,4) ^a
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	53,5
Median	28,22
rezidivfreies Überleben – Monate [95 %-KI]	
Median	51,4 [24,0; n. b.]

Studie	Tisagenlecleucel
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt: 03. Mai 2022	Patienten mit CR / Cri FAS (infused) N' = 57
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]	
Monat 3	91,0 [79,7; 96,2]
Monat 6	83,6 [70,8; 91,1]
Monat 9	77,9 [64,3; 86,8]
Monat 12	71,7 [57,4; 81,9]
Monat 15	69,6 [55,1; 80,2]
Monat 18	67,5 [52,9; 78,5]
Monat 21	67,5 [52,9; 78,5]
Monat 24	65,4 [50,7; 76,7]
Monat 27	63,3 [48,5; 74,9]
Monat 30	59,0 [44,1; 71,1]
Monat 33	59,0 [44,1; 71,1]
Monat 36	56,5 [41,6; 69,0]
Monat 39	56,5 [41,6; 69,0]
Monat 42	56,5 [41,6; 69,0]
Monat 45	56,5 [41,6; 69,0]
Monat 48	56,5 [41,6; 69,0]
Monat 51	56,5 [41,6; 69,0]
Monat 54	n. b.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder Cri während der Teilnahme an der Studie B2001X .	
Quelle: [82] Tabelle 1b	

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** (03. Mai 2022) erlitten 40,4 % der Patienten ein Ereignis in Form eines Rezidivs oder Tod aufgrund jedweder Ursache.

Das mediane rezidivfreie Überleben lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 51,4 Monaten [24,0; n. b.].

Die Wahrscheinlichkeit für das rezidivfreie Überleben lag nach 12 Monaten bei 71,7 % [57,4; 81,9]. Ab Monat 36 blieb die Wahrscheinlichkeit des rezidivfreien Überlebens unverändert bei 56,5 % [41,6; 69,0] (siehe Tabelle 4-111), sodass sich ab diesem Zeitpunkt ein stabiles Plateau einstellte (siehe Abbildung 4-43).

Die Ergebnisse der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens auch nach über 3 Jahren noch bei über 50 % liegt. Diese Daten

zum RFS stützen somit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Der Kurvenverlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein stabiles Plateau auf hohem Niveau bereits ab dem zweiten Jahr bis zum aktuellen Datenschnitt und untermauert somit das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das rezidivfreie Überleben ist nachfolgend dargestellt.

German Dossier LTFU–Cutoff dates B2205J:24May2019, B2001X:13OCT2020, B2202:17NOV2022, C2201:22Dec2022, A2205B:03May2022

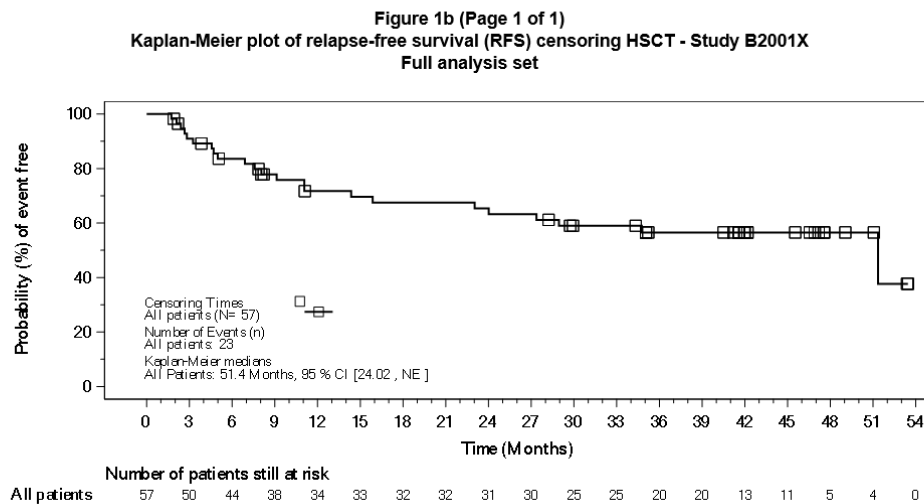


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Rezidivfreies Überleben** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Für die Studie **ELIANA**, die Studie **ENSIGN** und die Studie **B2001X**, jeweils auch unter Einschluss der Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (**LTFU [A2205B]**), zeigte sich, unabhängig von den unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen, ein konsistentes Bild bezüglich der Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben. Die vorliegenden reiferen Daten stützen somit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Die Kurvenverläufe sind annähernd identisch und auf hohem Niveau, sodass zusammengefasst studienübergreifend der kurative Charakter der Tisagenlecleucel-Therapie auch durch die dargestellten Morbiditätsendpunkte untermauert wird.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Von den insgesamt 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

4.3.2.3.3.2.6 Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-112: Operationalisierung von **EQ-5D-VAS** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2202 ELIANA	<p>EQ-5D-VAS</p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität [45]. Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D Descriptive System und der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Für die Nutzenbewertung ist die VAS relevant und wird im Dossier dargestellt. In der VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands. Der EQ-5D ist für die Anwendung ab einem Alter von zwölf Jahren ausgelegt. In der Studie ELIANA wurde für Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren eine kindergerechte Version (EQ5DY) eingesetzt, die für Kinder ab 8 Jahren ausgelegt ist [47]. Als kleinste relevante Veränderung (Minimal important difference, MID) in der VAS des EQ-5D wurden für Krebserkrankungen Werte von 8 bis 12 Punkten (bei Ermittlung basierend auf dem ECOG-Status) bzw. 7 bis 10 Punkten (bei Ermittlung auf Basis des FACT-G-Fragebogens) ermittelt [48]. Der ECOG-Status erfasst körperliche Einschränkungen, der FACT-G schließt auch psychosoziale und emotionale Komponenten mit ein und ist damit umfassender [49].</p> <p>Für das vorliegende Dossier wird daher als kleinste relevante Veränderung die MID herangezogen, die unter Bezug auf den FACT-G ermittelt wurde, und dementsprechend eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um 7 Punkte bzw. 10 Punkte dargestellt. Des Weiteren erfolgt gemäß den Anforderungen der Dossievorlage eine Analyse der klinisch relevanten Verbesserung mit einer MID von 15% der Skalenspannweite (15 Punkte).</p> <p>Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wurden von den Patienten bei Studieneinschluss, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 und 48 Monate nach Infusion mit Tisagenlecleucel, sowie zum Ende der Therapie (nach 60 Monaten) mittels der EQ-5D-VAS bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population berichtet.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und mindestens 8 Jahre alt waren.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Vorgelegt werden für den EQ-5D-VAS neben den mittleren Werten zu Studienbeginn sowie den mittleren Veränderungen gegenüber Studienbeginn zu den verschiedenen Zeitpunkten mittels deskriptiver Statistik auch die Veränderung gegenüber Studienbeginn basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die zum jeweiligen Zeitpunkt eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben, wobei jeweils eine MID von 7, 10 bzw. 15 Punkten zur Anwendung kommt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2205J ENSIGN	Nicht zutreffend.
CCTL019B2001X B2001X	Nicht zutreffend.
CCTL019A2205B A2205B	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **ELIANA** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

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

a. ELIANA

Tabelle 4-113: **Rücklaufquoten** für die **EQ-5D-VAS** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
Visite	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	61	52 (85,2)
Monat 3	56	42 (75,0)
Monat 6	51	39 (76,5)
Monat 9	47	31 (66,0)
Monat 12	42	25 (59,5)
Monat 18	39	20 (51,3)
Monat 24	37	21 (56,8)
Monat 36	33	18 (54,5)
Monat 48	33	14 (42,4)

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten Patienten \geq 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
Visite	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Monat 60	29	16 (55,2)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [10] Tabelle 56		

Die Erhebung der EQ-5D VAS in der Studie **ELIANA** erfolgte bei Kindern, die mindestens 8 Jahre alt waren. Die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-112 dargestellt. Bezogen auf die Population der Patienten, bei denen gemäß Protokoll eine Erhebung zu erwarten war, lag die Rücklaufquote in den ersten 6 Monaten bei jeweils $> 70\%$. Zum Studienende füllten noch 55,2 % der Patienten ab 8 Jahren, die sich noch in der Studie befanden, den Fragebogen aus. Die Rücklaufquoten sind somit ausreichend hoch, um valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel treffen zu können.

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt **EQ-5D-VAS** (Patienten \geq 8 Jahre) aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten \geq 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
Studienbeginn		
n		52
MW (SD)		66,1 (21,5)
Tag 28		
n		46
MW (SD)		77,1 (20,1)
Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28		
n		43
MW (SD)		8,3 (25,9)
LS-MW (SE) ^a		8,3 (2,1)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)		26 / 43 (60,5)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)		24 / 43 (55,8)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		14 / 43 (32,6)

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61
Monat 3	
n	42
MW (SD)	84,0 (15,6)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3	
n	41
MW (SD)	16,3 (20,8)
LS-MW (SE) ^a	16,1 (2,2)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	28 / 41 (68,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	28 / 41 (68,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	21 / 41 (51,2)
Monat 6	
n	39
MW (SD)	83,8 (14,7)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6	
n	37
MW (SD)	16,6 (19,8)
LS-MW (SE) ^a	17,0 (2,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	28 / 37 (75,7)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	25 / 37 (67,6)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	19 / 37 (51,4)
Monat 9	
n	31
MW (SD)	86,6 (14,9)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9	
n	30
MW (SD)	20,5 (22,1)
LS-MW (SE) ^a	19,7 (2,5)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	24 / 30 (80,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	23 / 30 (76,7)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	16 / 30 (53,3)

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61
Monat 12	
n	25
MW (SD)	87,9 (11,5)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12	
n	24
MW (SD)	20,5 (16,9)
LS-MW (SE) ^a	20,25 (2,8)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	17 / 24 (70,8)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	17 / 24 (70,8)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	13 / 24 (54,2)
Monat 18	
n	20
MW (SD)	89,1 (11,5)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18	
n	20
MW (SD)	20,7 (19,6)
LS-MW (SE) ^a	20,9 (3,1)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	14 / 20 (70,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	14 / 20 (70,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	12 / 20 (60,0)
Monat 24	
n	21
MW (SD)	89,8 (12,1)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24	
n	20
MW (SD)	22,4 (16,9)
LS-MW (SE) ^a	22,2 (3,1)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	16 / 20 (80,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	15 / 20 (75,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	15 / 20 (75,0)

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61
Monat 36	
n	18
MW (SD)	85,6 (17,6)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36	
n	18
MW (SD)	18,1 (19,7)
LS-MW (SE) ^a	17,7 (3,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	13 / 18 (72,2)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	13 / 18 (72,2)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	11 / 18 (61,1)
Monat 48	
n	14
MW (SD)	93,5 (8,9)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 48	
n	14
MW (SD)	23,5 (17,4)
LS-MW (SE) ^a	24,9 (3,7)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	11 / 14 (78,6)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	11 / 14 (78,6)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	10 / 14 (71,4)
Monat 60	
n	16
MW (SD)	92,1 (8,4)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 60	
n	15
MW (SD)	23,6 (18,0)
LS-MW (SE) ^a	24,5 (3,6)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 7 Punkte), n / N ^c (%)	13 / 15 (86,7)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 10 Punkte), n / N ^c (%)	13 / 15 (86,7)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)	11 / 15 (73,3)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
A: LS-MW aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM)	
Quelle: [10] Tabelle 14.2-11.2.1; [80] Tabelle 50, Tabelle 51, Tabelle 58, Tabelle 271	

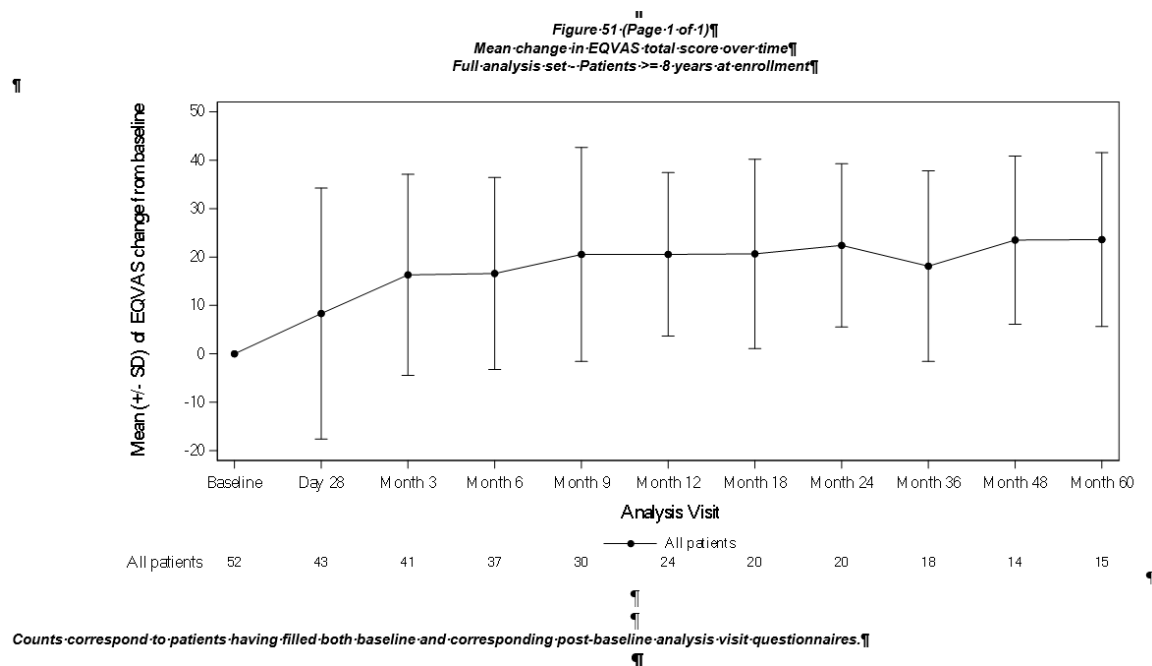


Abbildung 4-44: Veränderung der EQ-5D VAS gegenüber Baseline aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwerte \pm SD): **FAS (infused)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Wie die Ergebnisse der Studie **ELIANA** in Tabelle 4-114 zeigen, ergab sich für die EQ-5D VAS im Studienverlauf zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Die Verbesserung des Gesundheitszustandes war dabei bereits 28 Tage nach Tisagenlecleucel-Infusion sichtbar (Abbildung 4-44). Nach 9 Monaten wurde der Normwert einer gesunden Population (86 mm auf der VAS) erreicht und bis zu Studienende beibehalten [89]. Etwa 70 % der Patienten erreichten nach 3 Monaten eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes, beurteilt anhand der Responsekriterien von 7 Punkten bzw. 10 Punkte auf der EQ-5D-VAS. Zudem zeigte mehr als die Hälfte aller Patienten bei Anwendung des höheren Schwellenwertes von 15 Punkten als Responsekriterium eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes. Auch über die weitere Beobachtungszeit blieben diese Anteile konstant oder lagen sogar noch höher (Tabelle 4-114).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Es wird daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.2.3.3.1 PedsQL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-115: Operationalisierung von **PedsQL** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2202 ELIANA	<p><u>PedsQL</u></p> <p>Der <i>PedsQL</i> (Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen [50, 51]. Der Fragebogen wurde in der Studie ELIANA zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren, herangezogen. Er 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). Der Summenwert zur physischen Gesundheit entspricht der Skala zur physischen Funktion. Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst vor (Child Self-Report) und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten (Parent Proxy-Report). Während der Parent Proxy-Report bereits in einer Version für Kinder von 2 – 4 Jahren vorliegt, ist der Child Self-Report frühestens für Kinder von 5 – 7 Jahren vorgesehen, wird aber in dieser Version noch in Form eines Interviews mit dem Kind durch die Eltern ausgefüllt. Eine direkte Anwendung durch die Kinder selbst (self-administration) nach Anleitung ist erst für die Versionen ab 8 Jahren vorgesehen. In der Studie ELIANA wurden die Patienten selbst befragt. Die Werte für die vier multidimensionalen Skalen und die drei Summenwerte können zwischen 0 und 100 liegen. Höhere Werte entsprechen einer besseren Lebensqualität. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 Punkten für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben [50]. Für das vorliegende Dossier wird dementsprechend eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores um 4,4 Punkte dargestellt. Des Weiteren erfolgt gemäß den Anforderungen der Dossievorlage eine Analyse der klinisch relevanten Verbesserung des Gesamtscores mit einer MID von 15% der Skalenspannweite (15 Punkte).</p> <p>Folgende Versionen wurden in der Studie eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PedsQL™ 4.0 (Erwachsene) für Patienten ab 18 Jahren bei Studienbeginn • PedsQL™ 4.0 (Jugendliche) für Patienten im Alter von 13–17 Jahren bei Studienbeginn • PedsQL™ 4.0 (Kinder) für Patienten im Alter von 8–12 Jahren bei Studienbeginn <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Lebensqualität wurden von den Patienten bei Studieneinschluss, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 und 48 Monate nach Infusion mit Tisagenlecleucel, sowie zum Ende der Therapie (nach 60 Monaten) mittels der PedsQL bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population dargestellt.</p> <p>Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und mindestens 8 Jahre alt waren. Mit Amendment 2 (22. Mai 2015, n = 3 eingeschlossene Patienten) wurde die Erfassung mittels PedsQL-Kleinkind-Version für Kinder von 5 bis 7 Jahre gestrichen. Grund dafür war, dass die PedsQL-Kleinkind-Version, nicht von den Kindern selbst, sondern von den Eltern ausgefüllt wurde und es dem pU wichtig war, die Lebensqualität der Kinder unbeeinflusst von den Eindrücken der Eltern zu erfassen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<u>Dargestellte Analysen:</u> Vorgelegt werden für den <i>PedsQL</i> neben den mittleren Werten zu Studienbeginn sowie den mittleren Veränderungen der einzelnen Skalen und der Summenwerte gegenüber Studienbeginn zu den verschiedenen Zeitpunkten mittels deskriptiver Statistik auch die Veränderung gegenüber Studienbeginn basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben, wobei jeweils eine MID von 4,4 Punkten bzw. 15 Punkten zur Anwendung kommt. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.
CCTL019B2205J ENSIGN	Nicht zutreffend.
CCTL019B2001 X B2001X	Nicht zutreffend.
CCTL019A2205 B A2205B	Nicht zutreffend.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **ELIANA** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

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

a. ELIANA

Tabelle 4-116: Rücklaufquoten für die **PedsQL** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
Visite	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Studienbeginn	61	52 (85,2)
Monat 3	56	40 (71,4)
Monat 6	51	39 (76,5)

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten \geq 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
Visite	Patienten in der Studie (N)	Rücklaufquote n (%)
Monat 9	47	30 (63,8)
Monat 12	42	24 (57,1)
Monat 18	39	18 (46,2)
Monat 24	37	21 (56,8)
Monat 36	33	17 (51,5)
Monat 48	33	12 (36,4)
Monat 60	29	15 (51,7)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [80] Tabelle 67		

Die Erhebung der PedsQL in der Studie **ELIANA** erfolgte bei Kindern, die mindestens 8 Jahre alt waren. Die Rücklaufquoten zu den verschiedenen Erhebungszeitpunkten sind in Tabelle 4-116 dargestellt. Bezogen auf die Population der Patienten, bei denen gemäß Protokoll eine Erhebung zu erwarten war, lag die Rücklaufquote in den ersten 6 Monaten bei jeweils über 70 %. Zum Studienende füllten noch 51,7 % der Patienten ab 8 Jahren, die sich noch in der Studie befanden, den Fragebogen aus. Die Rücklaufquoten sind somit ausreichend hoch, um valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel treffen zu können.

Tabelle 4-117: Ergebnisse für den Endpunkt **PedsQL** (Patienten \geq 8 Jahre) aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (**Summenscores**)

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten \geq 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
	Summenscore zur psychosozialen Gesundheit ^a	Gesamtscore
Studienbeginn		
n	52	52
MW (SD)	64,0 (19,0)	58,6 (20,6)
Tag 28		
n	44	44
MW (SD)	69,2 (19,9)	64,0 (21,2)
Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28		
n	42	42

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
	Summenscore zur psychosozialen Gesundheit^a	Gesamtscore
MW (SD)	2,7 (16,7)	2,6 (18,7)
LS-MW (SE) ^b		3,6 (2,1)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		18 / 42 (42,9)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		5 / 42 (11,9)
Monat 3		
n	40	40
MW (SD)	75,1 (18,4)	72,8 (18,5)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3		
n	40	40
MW (SD)	10,4 (12,2)	12,9 (13,1)
LS-MW (SE) ^b		13,5 (2,2)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		32 / 40 (80,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		15 / 40 (37,5)
Monat 6		
n	39	39
MW (SD)	73,0 (17,8)	71,2 (17,9)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6		
n	38	38
MW (SD)	11,3 (14,0)	14,7 (16,8)
LS-MW (SE) ^b		14,1 (2,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		27 / 38 (71,1)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		18 / 38 (47,4)
Monat 9		
n	30	30
MW (SD)	77,6 (16,6)	76,1 (17,5)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9		
n	30	30
MW (SD)	12,6 (14,1)	16,1 (17,3)

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
	Summenscore zur psychosozialen Gesundheit^a	Gesamtscore
LS-MW (SE) ^b		16,8 (2,5)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		22 / 30 (73,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		16 / 30 (53,3)
Monat 12		
n	24	24
MW (SD)	82,6 (15,2)	80,9 (17,8)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12		
n	23	23
MW (SD)	19,8 (16,8)	23,8 (19,6)
LS-MW (SE) ^b		23,3 (2,9)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		19 / 23 (82,6)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		13 / 23 (56,5)
Monat 18		
n	18	18
MW (SD)	82,2 (12,9)	80,4 (14,6)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18		
n	18	18
MW (SD)	18,3 (16,0)	22,8 (16,2)
LS-MW (SE) ^b		22,4 (3,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		15 / 18 (83,3)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		13 / 18 (72,2)
Monat 24		
n	21	21
MW (SD)	82,9 (15,9)	82,3 (15,2)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24		
n	20	20
MW (SD)	20,1 (16,3)	26,2 (16,7)
LS-MW (SE) ^b		24,9 (3,1)

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
	Summenscore zur psychosozialen Gesundheit^a	Gesamtscore
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		18 / 20 (90,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		17 / 20 (85,0)
Monat 36		
n	17	17
MW (SD)	77,6 (21,6)	76,5 (21,7)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36		
n	17	17
MW (SD)	18,5 (15,0)	23,3 (16,6)
LS-MW (SE) ^b		20,9 (3,4)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		15 / 17 (88,2)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		12 / 17 (70,6)
Monat 48		
n	12	12
MW (SD)	84,7 (15,9)	85,5 (12,7)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 48		
n	12	12
MW (SD)	19,7 (13,3)	25,5 (15,8)
LS-MW (SE) ^b		26,2 (4,0)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		11 / 12 (91,7)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		10 / 12 (83,3)
Monat 60		
n	15	15
MW (SD)	84,4 (13,9)	86,0 (12,2)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 60		
n	14	14
MW (SD)	18,9 (15,2)	25,3 (15,5)
LS-MW (SE) ^b		26,6 (3,7)

Studie	Tisagenlecleucel	
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61	
	Summenscore zur psychosozialen Gesundheit^a	Gesamtscore
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 4,4 Punkte), n / N ^c (%)		13 / 14 (92,9)
Patienten mit relevanter Verbesserung (MID 15 Punkte), n / N ^c (%)		11 / 14 (78,6)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
A: Der Summenwert zur physischen Gesundheit entspricht der Skala zur physischen Funktion. Dieser ist in der nachfolgenden Tabelle 4-118 dargestellt und wird deshalb hier nicht gesondert aufgeführt.		
B: LS-MW aus einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM)		
Quelle : [10] 14.2-12.1.1 ; [80] Tabelle 63, Tabelle 69, Tabelle 273		

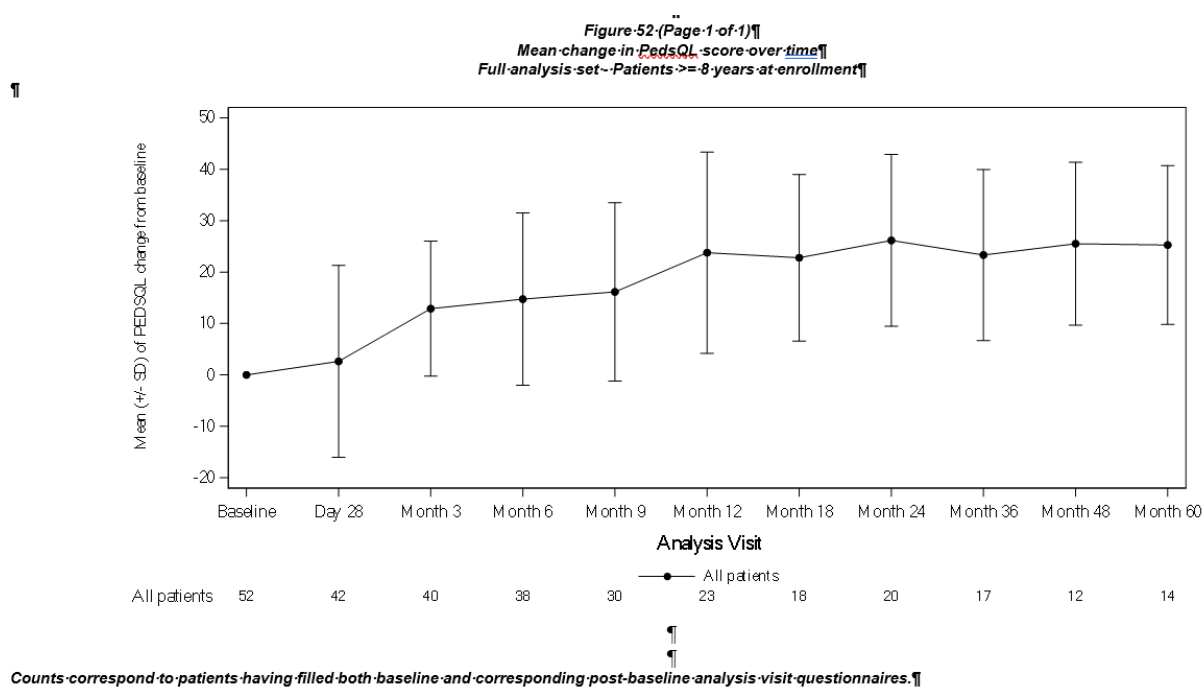


Abbildung 4-45: Veränderung des **PedsQL (Gesamtscore)** gegenüber Baseline aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Mittelwerte +/- SD): **FAS (infused)**
 Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-118: Ergebnisse für den Endpunkt **PedsQL** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel (**Subskalen**)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Emotionale Funktion	Soziale Funktion	Schulische Funktion	Physische Funktion
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022				
Studienbeginn				
n	52	52	45	52
MW (SD)	61,6 (20,8)	73,2 (20,3)	58,4 (23,1)	48,7 (27,8)
Tag 28				
n	44	43	35	44
MW (SD)	71,0 (20,90)	76,0 (19,4)	58,7 (27,9)	54,4 (29,1)
Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28				
n	42	41	30	42
MW (SD)	5,8 (18,2)	1,7 (16,7)	-2,3 (23,7)	2,3 (25,9)
Monat 3				
n	40	40	35	40
MW (SD)	77,1 (20,9)	80,0 (17,9)	67,1 (24,2)	68,3 (23,5)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3				
n	40	40	31	40
MW (SD)	14,6 (17,8)	7,3 (13,9)	9,3 (14,25)	17,0 (18,3)
Monat 6				
n	39	39	38	39
MW (SD)	75,6 (20,7)	78,5 (18,5)	64,3 (25,7)	67,7 (23,5)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6				
n	38	38	30	38
MW (SD)	15,9 (18,7)	8,3 (16,8)	11,3 (17,9)	20,8 (25,85)
Monat 9				
n	30	30	29	30
MW (SD)	78,1 (19,0)	81,7 (19,8)	72,6 (18,8)	73,6 (23,3)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9				
n	30	30	24	30
MW (SD)	15,6 (19,6)	8,7 (15,7)	12,7 (18,5)	22,7 (26,4)
Monat 12				
n	24	24	24	24
MW (SD)	84,4 (19,0)	85,4 (18,1)	78,1 (16,0)	77,8 (25,1)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12				
n	23	23	20	23

Studie	Tisagenlecleucel			
	Emotionale Funktion	Soziale Funktion	Schulische Funktion	Physische Funktion
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022				
MW (SD)	24,6 (23,7)	14,8 (16,7)	19,0 (20,0)	31,1 (28,6)
Monat 18				
n	18	17	18	18
MW (SD)	83,3 (16,5)	88,2 (16,4)	76,1 (12,9)	77,2 (20,6)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18				
n	18	17	15	18
MW (SD)	25,0 (23,95)	18,5 (14,4)	11,0 (20,2)	31,1 (23,8)
Monat 24				
n	21	21	21	21
MW (SD)	86,0 (16,4)	86,7 (16,8)	76,0 (21,1)	81,1 (20,8)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24				
n	20	20	18	20
MW (SD)	27,0 (21,85)	17,3 (15,85)	13,9 (24,0)	37,4 (25,1)
Monat 36				
n	17	17	17	17
MW (SD)	74,1 (27,5)	82,6 (20,6)	75,9 (21,4)	74,5 (28,05)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36				
n	17	17	15	17
MW (SD)	20,0 (23,1)	15,9 (17,6)	18,0 (19,9)	32,3 (28,7)
Monat 48				
n	12	12	12	12
MW (SD)	87,5 (19,6)	86,7 (15,3)	80,0 (17,2)	87,0 (12,6)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 48				
n	12	12	11	12
MW (SD)	23,8 (18,4)	15,8 (16,5)	19,1 (16,7)	36,2 (27,1)
Monat 60				
n	15	15	14	15
MW (SD)	82,7 (24,4)	89,0 (14,9)	82,1 (13,3)	89,0 (11,4)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 60				
n	14	14	13	14
MW (SD)	21,4 (24,5)	17,9 (14,8)	17,7 (24,5)	37,1 (24,9)

Studie	Tisagenlecleucel			
	Emotionale Funktion	Soziale Funktion	Schulische Funktion	Physische Funktion
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022				
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [10] 14.2-12.1.1				

In die Studie **ELIANA** eingeschlossene Kinder waren stark vorbehandelt und wiesen eine deutlich niedrigere Lebensqualität als gesunde Kinder auf. So betrug der PedsQL Gesamtscore der Studienteilnehmer zu Baseline im Mittel 58,6 Punkte. Die Normwerte für gesunde Kinder aus der Literatur liegen dagegen im Mittel bei 83,0 Punkten [52]. Aufgrund der numerisch großen Unterschiede ist von einer klinisch relevanten Verminderung der Lebensqualität der erkrankten Kinder auszugehen. Wie die Ergebnisse in Tabelle 4-117 zeigen, ergab sich für den **PedsQL-Gesamtscore** im Studienverlauf zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Bereits zu Tag 28 zeigten mit Tisagenlecleucel behandelte Kinder eine relevante Verbesserung der Lebensqualität, welche sich in den darauffolgenden Monaten kontinuierlich verbesserte (Abbildung 4-45).

Nach 3 Monaten erreichten 80 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität, beurteilt anhand des Responsekriteriums von 4,4 Punkten. Über die weitere Beobachtungszeit blieb dieser Anteil weitestgehend konstant bzw. erhöhte sich noch leicht. Auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite zeigten nach 3 Monaten 38 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität. Über die anschließende Beobachtungszeit erhöhte sich dieser Anteil weiter. Nach 12 Monaten lag er bereits bei etwa 57 % und ab Monat 18 stabil bei über 70 %. Nach 12 Monaten erreichte der Gesamtscore der Patienten im Mittel einen Wert von 80,9 Punkten bzw. nach 24 Monaten einen Wert von 82,3 Punkten, entsprach also annähernd dem Normwert einer gesunden Population von 83 Punkten.

Die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels PedsQL nach Tisagenlecleucel-Infusion zeigte sich dabei für alle Subskalen (emotionale, soziale, schulische und physische Funktion) sowie für die beiden Summenwerte zur psychosozialen Gesundheit und zur physischen Gesundheit (letzterer entspricht der Subskala für die physische Funktion) (Tabelle 4-117, Tabelle 4-118). Nach 12 Monaten lag die mittlere Veränderung gegenüber Studienbeginn für alle Einzelskalen sowie den Summenwert zur psychosozialen Funktion zwischen 15 und 31 Punkten. Bei den weiteren Erhebungszeitpunkten blieben diese Verbesserungen im Wesentlichen stabil oder erhöhten sich sogar noch weiter.

Zusammen mit den in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.6 dargestellten Ergebnissen zur EQ-5D VAS zeigen die Ergebnisse der Studie **ELIANA** somit eine klinisch relevante Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits wenige Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion. Im Studienverlauf konnte dieser Effekt sogar noch weiter gesteigert werden, sodass rund 9 bzw. 12 Monate nach Infusion Gesundheit und Lebensqualität dieser schwerkranken Patienten der einer gesunden Population entsprachen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit

4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-119: Operationalisierung des Endpunkts **unerwünschte Ereignisse** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
CCTL019B2202 ELIANA	<p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>UE sind in der Studie ELIANA wie folgt definiert:</p> <p>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>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht und im eCRF dokumentiert. 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.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE 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 wird nicht vorgenommen, sondern diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst. Eine Ausnahme stellen UE dar, die während der Leukapherese auftreten. Diese UE werden, sofern die Leukapherese während und nicht vor der Einwilligung in die Studie stattfindet, gemäß Studienprotokoll berichtet [83].</p> <p><u>Bewertung des Schweregrades des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, Cytokine Release Syndrome)</u></p> <p>Bereits im ursprünglichen Studienprotokoll der Studie ELIANA wurde die Skala der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) zur Bewertung der Schweregrade für CRS modifiziert, um das Tisagenlecleucel-assoziierte CRS besser abzubilden. Die eingesetzte Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS) führt folgende Einteilung auf:</p> <p>Grad 1, milde Reaktion: behandelt mittels supportiver Behandlung wie mit Antipyretika und Antiemetika.</p> <p>Grad 2, moderate Reaktion: erfordert intravenöse Therapien oder parenterale Ernährung; Anzeichen einer Organdysfunktion (z. B. Kreatinin Grad 2 oder Leberfunktionseinschränkung Grad 3) in Verbindung mit CRS und ohne andere erkennbare Ursache; Hospitalisierung zum Management der CRS-bedingten Symptome erforderlich, einschließlich Fieber mit assoziierter Neutropenie.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Grad 3, schwere Reaktion: Hospitalisierung zum Management der mit der Organ dysfunktion verbundenen Symptome erforderlich, einschließlich CRS-bedingter Leberfunktionseinschränkung Grad 4 oder Kreatinin Grad 3 ohne andere erkennbare Ursache, ausschließlich der Behandlung von Fieber und Schmerzen; schließt durch mehrfache, intravenöse Infusionen oder niedrigdosierte Vasopressoren behandelten Blutdruckabfall ein, Plasma (FFP, fresh frozen plasma) oder Kryopräzipitat erfordernde Koagulopathien und Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe erfordert; wegen Fieber und/oder Neutropenie aufgrund einer vermuteten Infektion eingewiesene Patienten können in CRS von Grad 2 eingeteilt werden.</p> <p>Grad 4, lebensbedrohliche Komplikationen, wie Blutdruckabfall, der hochdosierte Vasopressoren erfordert, oder mechanische Beatmung bedürftige Hypoxie</p> <p>Mit Amendment 4 des Studienprotokolls wurde im CRS Grad 3 der Penn Grading Scale die Behandlung einer Koagulopathie mit Fibrinogenkonzentrat ergänzt.</p> <p>Nach Amendment 6 des Studienprotokolls der Studie ELIANA wurde die folgende Gradeinteilung für das CRS nach Lee et al 2014 [90] vorgenommen.</p> <p>Grad 1: Symptome sind nicht lebensbedrohlich und erfordern nur symptomatische Behandlung, z. B. Fieber, Übelkeit, Fatigue, Kopfschmerz, Muskelschmerz, Unwohlsein</p> <p>Grad 2: Symptome erfordern und sprechen an auf moderate Intervention; <40% Sauerstoff benötigt oder Hypotension, die auf Flüssigkeitsersatz oder einen niedrigdosierten Vasopressor anspricht oder Organtoxizität Grad 2</p> <p>Grad 3: Symptome erfordern und sprechen an auf aggressive Intervention; ≥40% Sauerstoff benötigt oder Hypotension, die mit hochdosierten oder mehreren Vasopressoren zu behandeln ist oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasen Grad 4</p> <p>Grad 4: Lebensbedrohliche Symptome; beatmungspflichtig oder Organtoxizität Grad 4 (außer Transaminasen)</p> <p>Grad 5: Tod</p> <p>Diese Einteilung nach Lee 2014 ist zwar abweichend formuliert, spiegelt aber vergleichbare klinische Schweregrade des CRS wider.</p> <p><u>Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4</u></p> <p>UE wurden differenziert nach Schweregrad auf Patientenebene dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatal oder lebensbedrohlich • Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung • Führen zu einer/m Anomalie/Geburtsdefekt • Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten 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.

Studie	Operationalisierung																													
	<p>Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehen oder freiwillige und geplante Hospitalisierungen sind, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen und keine Verschlimmerung des Allgemeinzustands umfassen.</p> <p><u>Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</u></p> <p>AESI sind UE der Prüfmedikation (Tisagenlecleucel), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Die Definition dieser UE von besonderem Interesse wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Eine umfassende Beschreibung der UE von besonderem Interesse für Tisagenlecleucel ist im RMP und CSR zu finden [10, 91].</p> <p>Nachfolgend werden alle AESI dargestellt und Details zur Operationalisierung gemäß MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ), MedDRA Customized Queries (CMQ) bzw. High Level Term (HLT)) beschrieben.</p> <p>UE von besonderem Interesse, die im RMP als wichtige identifizierte Risiken spezifiziert wurden:</p> <table border="1" data-bbox="432 891 1390 1659"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 891 794 936">AESI</th> <th data-bbox="794 891 1177 936">MedDRA term</th> <th data-bbox="1177 891 1390 936">Typ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 936 794 1178" rowspan="5">Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)</td> <td data-bbox="794 936 1177 981">Zytokin-Freisetzungssyndrom</td> <td data-bbox="1177 936 1390 981">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 981 1177 1025">Zytokinsturm</td> <td data-bbox="1177 981 1390 1025">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1025 1177 1070">Schock</td> <td data-bbox="1177 1025 1390 1070">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1070 1177 1115">Makrophagenaktivierung</td> <td data-bbox="1177 1070 1390 1115">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1115 1177 1178">Histozytose</td> <td data-bbox="1177 1115 1390 1178">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1178 794 1223">Tumorlysesyndrom</td> <td data-bbox="794 1178 1177 1223">Tumorlysesyndrom</td> <td data-bbox="1177 1178 1390 1223">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1223 794 1301">Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</td> <td data-bbox="794 1223 1177 1301">Angepasste MedDRA Suche</td> <td data-bbox="1177 1223 1390 1301">CMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1301 794 1379">Infektion</td> <td data-bbox="794 1301 1177 1379">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="1177 1301 1390 1379">SOC</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1379 794 1458">Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a</td> <td data-bbox="794 1379 1177 1458">Angepasste MedDRA Suche</td> <td data-bbox="1177 1379 1390 1458">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1458 794 1659">Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien</td> <td data-bbox="794 1458 1177 1659">Hämatopoetische Zytopenien</td> <td data-bbox="1177 1458 1390 1659">SMQ</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="432 1682 1390 1805">a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.</p>	AESI	MedDRA term	Typ	Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	Zytokin-Freisetzungssyndrom	PT	Zytokinsturm	PT	Schock	PT	Makrophagenaktivierung	PT	Histozytose	PT	Tumorlysesyndrom	Tumorlysesyndrom	SMQ	Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	Angepasste MedDRA Suche	CMQ	Infektion	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC	Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	Angepasste MedDRA Suche	SMQ	Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	Hämatopoetische Zytopenien	SMQ
AESI	MedDRA term	Typ																												
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	Zytokin-Freisetzungssyndrom	PT																												
	Zytokinsturm	PT																												
	Schock	PT																												
	Makrophagenaktivierung	PT																												
	Histozytose	PT																												
Tumorlysesyndrom	Tumorlysesyndrom	SMQ																												
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	Angepasste MedDRA Suche	CMQ																												
Infektion	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC																												
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	Angepasste MedDRA Suche	SMQ																												
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	Hämatopoetische Zytopenien	SMQ																												

Studie	Operationalisierung		
UE von besonderem Interesse, die im RMP als wichtige potenzielle Risiken aufgeführt sind:			
AESI	MedDRA term	Typ	
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	Immunvermittelte Autoimmunerkrankungen /	SMQ	
Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion	Angepasste MedDRA Suche	CMQ	
Sekundäre maligne Erkrankungen (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo/Monoklonalität)	Angepasste MedDRA Suche	CMQ	
Hirnödeme	Angepasste MedDRA Suche	CMQ	
Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren	Angepasste MedDRA Suche	CMQ	
Übertragung von Infektionserregern	Probleme mit Produktkontamination und Sterilität	HLT	
Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes	Angepasste MedDRA Suche	CMQ	
Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE			
<u>Zeit ab Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie:</u>			
Folgende UE wurden erfasst:			
<ul style="list-style-type: none"> • 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 			
Folgende SUE wurden erfasst:			
<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Tod führten • Pulmonale und kardiale Abnormalitäten • Infektionen • UE, die mit der Studie(nmedikation) assoziiert sind • Jedwede Veränderung des Allgemeinzustandes des Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation nicht ermöglicht • Jedwede Veränderung des klinischen Zustandes des Patienten, die einen wesentlichen Einfluss auf Chemotherapie zur Lymphozytendepletion haben könnte 			
<u>Primäre Nachbeobachtungsphase: Studienmonat 12 bis 60 (Studienende):</u>			
Folgende UE und SUE wurden erfasst:			

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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, was nach Beurteilung des Untersuchers im Zusammenhang mit der Therapie von Tisagenlecleucel steht • Positives 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><u>Sekundäre Nachbeobachtungsphase</u></p> <p>Folgende UE wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Jegliches schwere Ereignis, welches unerwartet auftritt oder nach Ermessen des Untersuchers eine mögliche Assoziation zur Studienmedikation aufweist • Positives 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><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen 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><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3/4 sowie SUE vorgelegt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE werden zudem jeweils nach SOC und PT abgebildet, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind, • UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind sowie • UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind. <p>Weiter wird die Häufigkeit von AESI – basierend sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken – berichtet. Für jedes AESI werden jeweils UE differenziert nach Schweregrad sowie schwerwiegende UE berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 17. November 2022 dargestellt.</p>
<p>CCTL019B2205J ENSIGN</p>	<p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>UE sind in der Studie ENSIGN wie folgt definiert:</p> <p>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>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht und im eCRF dokumentiert. 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.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE 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 wird nicht vorgenommen, sondern diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst. Eine Ausnahme stellen UE dar, die während der Leukapherese auftreten. Diese UE werden, sofern die Leukapherese während und nicht vor der Einwilligung in die Studie stattfindet, gemäß Studienprotokoll berichtet [11].</p> <p>Die Angabe des Schweregrads des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgt nicht nach CTCAE, sondern auf Basis des PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) mit folgender Einteilung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Organfunktionsstörungen 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

Studie	Operationalisierung																							
	<ul style="list-style-type: none"> • Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert <p><u>Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4</u></p> <p>UE wurden differenziert nach Schweregrad auf Patientenebene dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatal oder lebensbedrohlich • Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung • Führen zu einer/m Anomalie/Geburtsdefekt • Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten 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. <p>Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehen oder freiwillige und geplante Hospitalisierungen sind, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen und keine Verschlimmerung des Allgemeinzustands umfassen.</p> <p><u>Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</u></p> <p>AESI sind UE der Prüfmedikation (Tisagenlecleucel), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Die Definition dieser UE von speziellem Interesse wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Eine umfassende Beschreibung der UE von speziellem Interesse für Tisagenlecleucel ist im RMP und CSR zu finden [11, 91].</p> <p>Nachfolgend werden alle AESI dargestellt und Details zur Operationalisierung gemäß MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ)) beschrieben. Des Weiteren werden schwerwiegende UE von speziellem Interesse dargestellt.</p> <table border="1" data-bbox="432 1487 1390 1975"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 1487 794 1536">AEGT</th> <th data-bbox="794 1487 1177 1536">MedDRA term</th> <th data-bbox="1177 1487 1390 1536">Typ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 1536 794 1776" rowspan="5">Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)</td> <td data-bbox="794 1536 1177 1585">Zytokin-Freisetzungssyndrom</td> <td data-bbox="1177 1536 1390 1585">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1585 1177 1635">Zytokinsturm</td> <td data-bbox="1177 1585 1390 1635">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1635 1177 1684">Schock</td> <td data-bbox="1177 1635 1390 1684">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1684 1177 1733">Makrophagenaktivierung</td> <td data-bbox="1177 1684 1390 1733">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1733 1177 1776">Histozytose</td> <td data-bbox="1177 1733 1390 1776">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1776 794 1825">Tumorlysesyndrom</td> <td data-bbox="794 1776 1177 1825">Tumorlysesyndrom</td> <td data-bbox="1177 1776 1390 1825">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1825 794 1901">Infektion</td> <td data-bbox="794 1825 1177 1901">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="1177 1825 1390 1901">SOC</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1901 794 1975">Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</td> <td data-bbox="794 1901 1177 1975">Angepasste MedDRA Suche</td> <td data-bbox="1177 1901 1390 1975">CMQ</td> </tr> </tbody> </table>	AEGT	MedDRA term	Typ	Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	Zytokin-Freisetzungssyndrom	PT	Zytokinsturm	PT	Schock	PT	Makrophagenaktivierung	PT	Histozytose	PT	Tumorlysesyndrom	Tumorlysesyndrom	SMQ	Infektion	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC	Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	Angepasste MedDRA Suche	CMQ
AEGT	MedDRA term	Typ																						
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	Zytokin-Freisetzungssyndrom	PT																						
	Zytokinsturm	PT																						
	Schock	PT																						
	Makrophagenaktivierung	PT																						
	Histozytose	PT																						
Tumorlysesyndrom	Tumorlysesyndrom	SMQ																						
Infektion	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC																						
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	Angepasste MedDRA Suche	CMQ																						

Studie	Operationalisierung		
	Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium	SMQ
	Hämatopoetische Zytopenien die nicht an Tag 28 abgeklungen sind	Hämatopoetische Zytopenien	SMQ
		Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind	Labor

a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE

Zeit ab Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie:

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

Folgende SUE wurden erfasst:

- UE, die zum Tod führten
- Pulmonale und kardiale Abnormalitäten
- Infektionen
- UE, die mit der Studie(nmedikation) assoziiert sind
- Jedwede Veränderung des Allgemeinzustandes des Patienten, die eine Therapie mit der Studienmedikation nicht ermöglicht
- Jedwede Veränderung des klinischen Zustandes des Patienten, die einen wesentlichen Einfluss auf Chemotherapie zur Lymphozytendepletion haben könnte

Primäre Nachbeobachtungsphase: Studienmonat 12 bis 60 (Studienende):

Folgende UE und SUE wurden erfasst:

- UE, die zum Tod führten
- UE, die mit der Studien(medikation) 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, was nach Beurteilung des Untersuchers im Zusammenhang mit der Therapie von Tisagenlecleucel steht
- Positives RCL-Testergebnis

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • 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><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen 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><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3/4 sowie SUE vorgelegt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt.</p> <p>UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE werden zudem jeweils nach SOC und PT abgebildet, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind, • UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind sowie • UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind. <p>Weiter wird die Häufigkeit von AESI – basierend sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken – berichtet. Für jedes AESI werden jeweils UE differenziert nach Schweregrad sowie schwerwiegende UE berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p>
CCTL019B2001X B2001X	<p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>UE sind in der Studie B2001X wie folgt definiert:</p> <p>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>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht und im eCRF dokumentiert.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 23.1 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Mit Ausnahme der Bewertung des Schweregrades des Zytokin-Freisetzungssyndroms. Falls für das gewünschte UE keine Schweregradeinteilung gemäß CTCAE existiert, wird das UE als mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich oder tödlich eingestuft [24].</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><u>Bewertung des Schweregrades des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS, Cytokine Release Syndrome)</u></p> <p>Die Bewertung erfolgte mit der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom (PGS-CRS) und führte folgende Einteilung auf:</p> <p>Grad 1, milde Reaktion: behandelt mittels supportiver Behandlung wie mit Antipyretika und Antiemetika.</p> <p>Grad 2, moderate Reaktion: erfordert intravenöse Therapien oder parenterale Ernährung; Anzeichen einer Organdysfunktion (z. B. Kreatinin Grad 2 oder Leberfunktionseinschränkung Grad 3) in Verbindung mit CRS und ohne andere erkennbare Ursache; Hospitalisierung zum Management der CRS-bedingten Symptome erforderlich, einschließlich Fieber mit assoziierter Neutropenie.</p> <p>Grad 3, schwere Reaktion: Hospitalisierung zum Management der mit der Organdysfunktion verbundenen Symptome erforderlich, einschließlich CRS-bedingter Leberfunktionseinschränkung Grad 4 oder Kreatinin Grad 3 ohne andere erkennbare Ursache, ausschließlich der Behandlung von Fieber und Schmerzen; schließt durch mehrfache, intravenöse Infusionen oder niedrigdosierte Vasopressoren behandelten Blutdruckabfall ein, Plasma (FFP, fresh frozen plasma) oder Kryopräzipitat erfordernde Koagulopathien und Hypoxie, die eine Sauerstoffgabe erfordert; wegen Fieber und/oder Neutropenie aufgrund einer vermuteten Infektion eingewiesene Patienten können in CRS von Grad 2 eingeteilt werden.</p> <p>Grad 4, lebensbedrohliche Komplikationen, wie Blutdruckabfall, der hochdosierte Vasopressoren erfordert, oder mechanische Beatmung bedürftige Hypoxie</p> <p><u>Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4</u></p> <p>UE wurden differenziert nach Schweregrad auf Patientenebene dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatal oder lebensbedrohlich • Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung • Führen zu einer/m kongenitalen Anomalie/Geburtsdefekt • Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten 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. <p>Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehen oder freiwillige und geplante Hospitalisierungen sind, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen und keine Verschlimmerung des Allgemeinzustands umfassen. Sowie ambulante Notfallbehandlungen für ein Ereignis, das keiner der o.g. SUE-Definitionen entspricht und nicht zu einer Hospitalisierung führt.</p>

Studie	Operationalisierung																																
	<p data-bbox="432 277 1383 309"><u>Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</u></p> <p data-bbox="432 322 1383 510">AESI sind UE der Prüfmedikation (Tisagenlecleucel), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Die Definition dieser UE von speziellem Interesse wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Eine umfassende Beschreibung der UE von speziellem Interesse für Tisagenlecleucel ist im RMP und CSR zu finden [12, 91].</p> <p data-bbox="432 517 1383 607">Nachfolgend werden alle AESI dargestellt und Details zur Operationalisierung gemäß MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ), MedDRA Customized Queries (CMQ)) beschrieben.</p> <table border="1" data-bbox="432 613 1383 1368"> <thead> <tr> <th data-bbox="432 613 794 656">AEGT</th> <th data-bbox="794 613 1177 656">MedDRA term</th> <th data-bbox="1177 613 1383 656">Typ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="432 663 794 898" rowspan="5">Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)</td> <td data-bbox="794 663 1177 705">Zytokin-Freisetzungssyndrom</td> <td data-bbox="1177 663 1383 705">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 712 1177 754">Zytokinsturm</td> <td data-bbox="1177 712 1383 754">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 761 1177 804">Schock</td> <td data-bbox="1177 761 1383 804">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 810 1177 853">Makrophagenaktivierung</td> <td data-bbox="1177 810 1383 853">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 860 1177 898">Histozytose</td> <td data-bbox="1177 860 1383 898">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 904 794 947">Tumorlysesyndrom</td> <td data-bbox="794 904 1177 947">Tumorlysesyndrom</td> <td data-bbox="1177 904 1383 947">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 954 794 1019">Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</td> <td data-bbox="794 954 1177 1019">Angepasste MedDRA Suche</td> <td data-bbox="1177 954 1383 1019">CMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1025 794 1102">Infektion</td> <td data-bbox="794 1025 1177 1102">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="1177 1025 1383 1102">SOC</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1108 794 1184">Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a</td> <td data-bbox="794 1108 1177 1184">Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium</td> <td data-bbox="1177 1108 1383 1184">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="432 1191 794 1368" rowspan="2">Hämatopoetische Zytopenien die nicht an Tag 28 abgeklungen sind</td> <td data-bbox="794 1191 1177 1234">Hämatopoetische Zytopenien</td> <td data-bbox="1177 1191 1383 1234">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="794 1240 1177 1368">Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind</td> <td data-bbox="1177 1240 1383 1368">Labor</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="432 1391 1383 1509">a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.</p> <p data-bbox="432 1525 1383 1585">Die Darstellung der AESI erfolgte trotz Streichung gem. Amendment 3 des Protokolls um eine über alle Studien transparente Darstellung zu gewährleisten.</p> <p data-bbox="432 1601 1383 1635">Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE (nicht-schwere und schwere)</p> <p data-bbox="432 1650 767 1682"><u>Screening und Vorbehandlung:</u></p> <p data-bbox="432 1697 804 1729">Folgende UE/SUE wurden erfasst:</p> <ul data-bbox="480 1744 1383 1968" style="list-style-type: none"> • UE Grad ≥ 3 • SUE und Todesfälle • Laboranomalien, die vom Prüfer als klinisch bedeutsam eingestuft wurden • Infektionen • UE im Zusammenhang mit einem Studienvorgang (auch im Zusammenhang mit der Leukapherese) 		AEGT	MedDRA term	Typ	Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	Zytokin-Freisetzungssyndrom	PT	Zytokinsturm	PT	Schock	PT	Makrophagenaktivierung	PT	Histozytose	PT	Tumorlysesyndrom	Tumorlysesyndrom	SMQ	Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	Angepasste MedDRA Suche	CMQ	Infektion	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC	Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium	SMQ	Hämatopoetische Zytopenien die nicht an Tag 28 abgeklungen sind	Hämatopoetische Zytopenien	SMQ	Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind	Labor
AEGT	MedDRA term	Typ																															
Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)	Zytokin-Freisetzungssyndrom	PT																															
	Zytokinsturm	PT																															
	Schock	PT																															
	Makrophagenaktivierung	PT																															
	Histozytose	PT																															
Tumorlysesyndrom	Tumorlysesyndrom	SMQ																															
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	Angepasste MedDRA Suche	CMQ																															
Infektion	Infektionen und parasitäre Erkrankungen	SOC																															
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium	SMQ																															
Hämatopoetische Zytopenien die nicht an Tag 28 abgeklungen sind	Hämatopoetische Zytopenien	SMQ																															
	Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind	Labor																															

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Studienabbruch führen <p><u>Behandlungs- und Nachbeobachtungszeitraum bis Monat 12:</u></p> <p>Folgende UE/SUE wurden erfasst:</p> <p>Alle UE (d.h. nicht schwerwiegende UE und SUE), einschließlich aller Laboranomalien, die vom Prüfarzt unabhängig von der Kausalität als klinisch bedeutsam eingestuft wurden.</p> <p>Tod aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung mit einer Dauer von ≤ 30 Tagen unabhängig von der Kausalität und > 30 Tagen mit einem zumindest möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation.</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen 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><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3/4 sowie SUE vorgelegt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt.</p> <p>UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE werden zudem jeweils nach SOC und PT abgebildet, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind, • UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind sowie • UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind. <p>Weiter wird die Häufigkeit von AESI – basierend sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken – berichtet. Für jedes AESI werden jeweils UE differenziert nach Schweregrad sowie schwerwiegende UE berichtet.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 13. Oktober 2020 dargestellt.</p>
CCTL019A2205B A2205B	<p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>UE sind in der Studie A2205B wie folgt definiert:</p> <p>Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach Aufnahme in die Langzeitnachbeobachtung. Das unerwünschte Ereignis kann zeitlich oder kausal mit der Anwendung des Prüfpräparates verbunden sein, muss es aber nicht. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden und einer Therapie bedürfen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht und im eCRF dokumentiert.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 5.0 vorgenommen [25].</p> <p><u>Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4</u></p> <p>UE wurden differenziert nach Schweregrad auf Patientenebene dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatal oder lebensbedrohlich • Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung • Führen zu einer/m Anomalie/Geburtsdefekt • Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten 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. <p>Eine ambulante Notfallbehandlung, die nicht zu einer Hospitalisierung führt und bei der es sich um ein Ereignis handelt, das keine der oben genannten Definitionen für ein SAE erfüllt, ist kein SAE.</p> <p>Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese einen der folgenden Gründe hat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Routinemäßige Behandlung oder Überwachung der untersuchten Grunderkrankung, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustands verbunden ist • Elektive oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen • Jede neue Krebsbehandlung für die Grunderkrankung nach einer CAR-T-Therapie oder ein Krankenhausaufenthalt aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung • Soziale Gründe und Entlastungspflege, wenn sich der Allgemeinzustand des Patienten nicht verschlechtert hat <p><u>Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</u></p> <p>Für diese Zwischenanalyse wurden die AESI auf der Grundlage wichtiger identifizierter Risiken und wichtiger potenzieller Risiken ermittelt. Der aggregierte PT, der zur Identifizierung der AESI verwendet wurde, basierte auf der benutzerdefinierten MedDRA-Abfrage (CMQ), der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) und PTs unter Verwendung von MedDRA Version 23.0. Die Suchstrategie ist in Appendix 16.2.7 aufgeführt [92]. Die Kausalitätsbeziehung wurde wie folgt definiert: im Zusammenhang mit der Prüfbehandlung (CTL019) oder einer anderen Studienbehandlung (andere Zelltherapien, andere Studienbehandlungen wie HSCT) oder beides.</p> <p>Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE</p> <p>Folgende UE sollen unabhängig von der Kausalität und Studienphase gemeldet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Tod führten • Schwerwiegende neurologische Störungen • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Schwere verlängerte B-Zell-Depletion/Agammaglobulinämie • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung • Schwere hämatologische Störungen (einschließlich aplastischer Anämie und Knochenmarkversagen) • Positives RCL-Testergebnis • Neues sekundäres T-Zell- oder Nicht-T-Zell-Malignom, welches nicht das primäre zugrunde liegende Malignom ist • Sequenzierungsergebnis der Vektor-Insertionsstelle mit einem Mono- oder Oligoklonalitätsmuster oder an einer Stelle in der Nähe eines bekannten menschlichen Onkogens <p><u>Zeit ab Einschluss in die Studie bis Monat 60 nach Beginn der Therapie:</u></p> <p>Alle nicht-schweren UE \geq Grad 3 und alle SUE unabhängig vom Schweregrad mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. UE mit einem eindeutigen Kausalzusammenhang mit einer anderen nachfolgenden Behandlung (z.B. einer HSCT) und ohne kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt sind nicht meldepflichtig.</p> <p><u>Monat 60 bis 15 Jahre nach Infusion:</u></p> <p>Jegliche SUEs mit einem möglichen Kausalzusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. UE mit einem eindeutigen Kausalzusammenhang mit einer anderen nachfolgenden Behandlung (z.B. einer HSCT) und ohne kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt sind nicht meldepflichtig.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.</p> <p><u>Dargestellte Analysen:</u></p> <p>Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3/4 sowie SUE vorgelegt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt.</p> <p>UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE werden zudem jeweils nach SOC und PT abgebildet, falls</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind, • UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind sowie • UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind. <p>Weiter wird die Häufigkeit von AESI – basierend sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken – berichtet. Für jedes AESI werden jeweils UE differenziert nach Schweregrad sowie schwerwiegende UE berichtet. Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 03. Mai 2022 dargestellt.</p>
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien (**ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)**) handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

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

a. ELIANA

Tabelle 4-120: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N' = 78	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 50
UE, alle CTCAE-Grade	89 (90,8)	62 (79,5)	80 (100)	79 (98,8)	69 (92,0)	32 (64,0)
CTCAE-Grad 1	3 (3,1)	18 (23,1)	1 (1,3)	4 (5,0)	9 (12,0)	3 (6,0)
CTCAE-Grad 2	10 (10,2)	14 (17,9)	6 (7,5)	8 (10,0)	24 (32,0)	10 (20,0)
CTCAE-Grad 3	34 (34,7)	9 (11,5)	19 (23,8)	21 (26,3)	15 (20,0)	12 (24,0)
CTCAE-Grad 4	42 (42,9)	21 (26,9)	54 (67,5)	46 (57,5)	21 (28,0)	7 (14,0)
UE, CTCAE-Grad 3/4	76 (77,6)	30 (38,5)	73 (91,3)	67 (83,8)	36 (48,0)	19 (38,0)
SUE	56 (57,1)	8 (10,3)	63 (78,8)	54 (67,5)	23 (30,7)	15 (30,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. Siehe hierzu auch 4.2.5.2.						
Quelle: [80] Tabelle 73, Tabelle 74, Tabelle 75, Tabelle 78, Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 98, Tabelle 99, Tabelle 100						

Tabelle 4-121: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT**, die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
Patienten mit UE..., n (%) SOC PT	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	49 (50,0)	13 (16,7)	55 (68,8)	50 (62,5)	17 (22,7)	n.e.
Febrile Neutropenie	23 (23,5)	n.e.	27 (33,8)	26 (32,5)	n.e.	n.e.
Anämie	23 (23,5)	8 (10,3)	25 (31,3)	21 (26,3)	n.e.	n.e.
Neutropenie	11 (11,2)	n.e.	11 (13,8)	9 (11,3)	n.e.	n.e.
Thrombozytopenie	n.e.	n.e.	9 (11,3)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	n.e.	n.e.	8 (10,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Herzkrankungen	10 (10,2)	n.e.	28 (35,0)	24 (30,0)	n.e.	n.e.
Tachykardie	n.e.	n.e.	17 (21,3)	17 (21,3)	n.e.	n.e.
Augenerkrankungen	n.e.	n.e.	15 (18,8)	9 (11,3)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	39 (39,8)	25 (32,1)	60 (75,0)	51 (63,8)	20 (26,7)	7 (14,0)
Erbrechen	n.e.	n.e.	26 (32,5)	21 (26,3)	n.e.	n.e.
Diarrhö	n.e.	n.e.	26 (32,5)	15 (18,8)	n.e.	5 (10,0)
Übelkeit	n.e.	13 (16,7)	22 (27,5)	18 (22,5)	n.e.	n.e.
Obstipation	n.e.	n.e.	14 (17,5)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Abdominalschmerz	n.e.	n.e.	11 (13,8)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	25 (25,5)	15 (19,2)	53 (66,3)	40 (50,0)	24 (32,0)	9 (18,0)
Fieber	14 (14,3)	8 (10,3)	35 (43,8)	24 (30,0)	15 (20,0)	5 (10,0)
Fatigue	n.e.	n.e.	17 (21,3)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Gesichtsödem	n.e.	n.e.	8 (10,0)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (10,2)	n.e.	19 (23,8)	17 (21,3)	n.e.	n.e.

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022			post-Infusion			
Patienten mit UE..., n (%) SOC PT	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Erkrankungen des Immunsystems	12 (12,2)	n.e.	71 (88,8)	67 (83,8)	16 (21,3)	9 (18,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	61 (76,3)	61 (76,3)	n.e.	n.e.
Hypogammaglobulinämie	n.e.	n.e.	33 (41,3)	23 (28,8)	10 (13,3)	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	51 (52,0)	11 (14,1)	60 (75,0)	35 (43,8)	39 (52,0)	23 (46,0)
Infektion der oberen Atemwege	n.e.	n.e.	13 (16,3)	n.e.	8 (10,7)	5 (10,0)
Rhinovirusinfektion	n.e.	n.e.	9 (11,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Sinusitis	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	6 (12,0)
Konjunktivitis	n.e.	n.e.	8 (10,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (12,2)	n.e.	21 (26,3)	11 (13,8)	9 (12,0)	n.e.
Untersuchungen	32 (32,7)	24 (30,8)	60 (75,0)	57 (71,3)	30 (40,0)	6 (12,0)
Neutrophilenzahl vermindert	12 (12,2)	n.e.	24 (30,0)	20 (25,0)	10 (13,3)	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	n.e.	n.e.	24 (30,0)	21 (26,3)	n.e.	n.e.
Leukozytenzahl vermindert	n.e.	11 (14,1)	25 (31,3)	24 (30,0)	10 (13,3)	n.e.
Aspartataminotransferase erhöht	n.e.	n.e.	19 (23,8)	19 (23,8)	n.e.	n.e.
Alaninaminotransferase erhöht	n.e.	n.e.	18 (22,5)	18 (22,5)	n.e.	n.e.
Lymphozytenzahl vermindert	n.e.	n.e.	17 (21,3)	15 (18,8)	n.e.	n.e.
Bilirubin im Blut erhöht	n.e.	n.e.	13 (16,3)	12 (15,0)	n.e.	n.e.
International normalised ratio erhöht	n.e.	n.e.	9 (11,3)	9 (11,3)	n.e.	n.e.
Ferritin im Serum erhöht	n.e.	n.e.	8 (10,0)	8 (10,0)	n.e.	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
	Patienten mit UE..., n (%) SOC PT	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	post-Infusion		
Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80				innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	25 (25,5)	16 (20,5)	52 (65,0)	46 (57,5)	15 (20,0)	6 (12,0)
Appetit vermindert	n.e.	n.e.	30 (37,5)	24 (30,0)	n.e.	n.e.
Hypokaliämie	n.e.	n.e.	20 (25,0)	19 (23,8)	n.e.	n.e.
Hypophosphatämie	n.e.	n.e.	18 (22,5)	17 (21,3)	n.e.	n.e.
Hypokalzämie	n.e.	n.e.	16 (20,0)	16 (20,0)	n.e.	n.e.
Hypalbuminämie	n.e.	n.e.	11 (13,8)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Hyperurikämie	n.e.	n.e.	9 (11,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Hyperglykämie	n.e.	n.e.	9 (11,3)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	18 (18,4)	n.e.	44 (55,0)	33 (41,3)	15 (20,0)	7 (14,0)
Schmerz in einer Extremität	n.e.	n.e.	17 (21,3)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Arthralgie	n.e.	n.e.	12 (15,0)	10 (12,5)	n.e.	n.e.
Rückenschmerzen	n.e.	n.e.	10 (12,5)	n.e.	n.e.	n.e.
Myalgie	n.e.	n.e.	10 (12,5)	9 (11,3)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems	20 (20,4)	n.e.	47 (58,8)	40 (50,0)	14 (18,7)	n.e.
Kopfschmerzen	n.e.	n.e.	27 (33,8)	23 (28,8)	10 (13,3)	n.e.
Enzephalopathie	n.e.	n.e.	8 (10,0)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Psychiatrische Erkrankungen	10 (10,2)	n.e.	39 (48,8)	28 (35,0)	10 (13,3)	n.e.
Angst	n.e.	n.e.	14 (17,5)	n.e.	n.e.	n.e.
Delirium	n.e.	n.e.	8 (10,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.e.	n.e.	25 (31,3)	20 (25,0)	n.e.	n.e.
Akute Nierenschädigung	n.e.	n.e.	12 (15,0)	9 (11,3)	n.e.	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
	Patienten mit UE..., n (%) SOC PT	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	post-Infusion		
Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80				innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (19,4)	n.e.	55 (68,8)	41 (51,3)	24 (32,0)	10 (20,0)
Husten	n.e.	n.e.	23 (28,8)	10 (12,5)	11 (14,7)	n.e.
Hypoxie	n.e.	n.e.	20 (25,0)	17 (21,3)	n.e.	n.e.
Lungenödem	n.e.	n.e.	12 (15,0)	12 (15,0)	n.e.	n.e.
Nasenverstopfung	n.e.	n.e.	9 (11,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Schmerzen im Oropharynx	n.e.	n.e.	8 (10,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Pleuraerguss	n.e.	n.e.	9 (11,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Tachypnö	n.e.	n.e.	9 (11,3)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (15,3)	10 (12,8)	40 (50,0)	27 (33,8)	20 (26,7)	7 (14,0)
Trockene Haut	n.e.	n.e.	8 (10,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Ausschlag	n.e.	n.e.	8 (10,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Gefäßerkrankungen	14 (14,3)	n.e.	34 (42,5)	28 (35,0)	n.e.	n.e.
Hypotonie	n.e.	n.e.	24 (30,0)	21 (26,3)	n.e.	n.e.
Hypertonie	n.e.	n.e.	16 (20,0)	13 (16,3)	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [80] Tabelle 73, Tabelle 74, Tabelle 75

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N' = 78	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 50
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	46 (46,9)	11 (14,1)	43 (53,8)	39 (48,8)	10 (13,3)	n.e.
Febrile Neutropenie	23 (23,5)	4 (5,1)	27 (33,8)	26 (32,5)	n.e.	n.e.
Anämie	17 (17,3)	6 (7,7)	9 (11,3)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Neutropenie	10 (10,2)	n.e.	9 (11,3)	7 (8,8)	5 (6,7)	n.e.
Thrombozytopenie	7 (7,1)	n.e.	9 (11,3)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Herzerkrankungen	6 (6,1)	n.e.	11 (13,8)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (20,4)	n.e.	16 (20,0)	14 (17,5)	n.e.	n.e.
Stomatitis	6 (6,1)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.e.	n.e.	15 (18,8)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Fieber	n.e.	n.e.	11 (13,8)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (5,1)	n.e.	6 (7,5)	6 (7,5)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	46 (57,5)	43 (53,8)	4 (5,3)	n.e.
Zytokin- Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	38 (47,5)	38 (47,5)	n.e.	n.e.
Hypogamma- globulinämie	n.e.	n.e.	7 (8,8)	7 (8,8)	n.e.	n.e.
Hämophagozytische Lymphohistiozytose	n.e.	n.e.	4 (5,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Immundefekt	n.e.	n.e.	4 (5,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Infektionen und parasi- täre Erkrankungen	42 (42,9)	5 (6,4)	39 (48,8)	19 (23,8)	20 (26,7)	14 (28,0)
Staphylokokken- Bakteriämie	n.e.	n.e.	5 (6,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Pneumonie	n.e.	n.e.	4 (5,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (5,1)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

Studie	Tisagenlecleucel					
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N' = 78	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 50
Untersuchungen	29 (29,6)	18 (23,1)	48 (60,0)	45 (56,3)	16 (21,3)	n.e.
Neutrophilenzahl vermindert	11 (11,2)	6 (7,7)	21 (26,3)	17 (21,3)	7 (9,3)	n.e.
Leukozytenzahl vermindert	7 (7,1)	10 (12,8)	18 (22,5)	18 (22,5)	4 (5,3)	n.e.
Lymphozytenzahl vermindert	n.e.	6 (7,7)	15 (18,8)	13 (16,3)	n.e.	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	8 (8,2)	6 (7,7)	15 (18,8)	14 (17,5)	n.e.	n.e.
Aspartataminotransferase erhöht	n.e.	n.e.	11 (13,8)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Bilirubin im Blut erhöht	n.e.	n.e.	9 (11,3)	9 (11,3)	n.e.	n.e.
Alaninaminotransferase erhöht	n.e.	n.e.	7 (8,8)	6 (7,5)	n.e.	n.e.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	16 (16,3)	4 (5,1)	33 (41,3)	29 (36,3)	7 (9,3)	4 (8,0)
Appetit vermindert	n.e.	n.e.	12 (15,0)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Hypokaliämie	n.e.	n.e.	11 (13,8)	11 (13,8)	n.e.	n.e.
Hypophosphatämie	n.e.	n.e.	9 (11,3)	9 (11,3)	n.e.	n.e.
Überwässerung	n.e.	n.e.	5 (6,3)	4 (5,0)	n.e.	n.e.
Hypokalzämie	n.e.	n.e.	5 (6,3)	5 (6,3)	n.e.	n.e.
Tumorlysesyndrom	n.e.	n.e.	5 (6,3)	4 (5,0)	n.e.	n.e.
Hyperglykämie	n.e.	n.e.	5 (6,3)	4 (5,0)	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.e.	n.e.	8 (10,0)	5 (6,3)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems	7 (7,1)	n.e.	14 (17,5)	10 (12,5)	n.e.	n.e.
Enzephalopathie	n.e.	n.e.	4 (5,0)	4 (5,0)	n.e.	n.e.
Psychiatrische Erkrankungen	n.e.	n.e.	7 (8,8)	6 (7,5)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.e.	n.e.	12 (15,0)	9 (11,3)	n.e.	n.e.
Akute Nierenschädigung	n.e.	n.e.	8 (10,0)	7 (8,8)	n.e.	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N' = 78	post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 50
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	10 (10,2)	n.e.	29 (36,3)	23 (28,8)	6 (8,0)	4 (8,0)
Hypoxie	n.e.	n.e.	16 (20,0)	12 (15,0)	n.e.	n.e.
Lungenödem	n.e.	n.e.	7 (8,8)	7 (8,8)	n.e.	n.e.
Respiratorische Insuffizienz	n.e.	n.e.	6 (7,5)	4 (5,0)	n.e.	n.e.
Tachypnö	n.e.	n.e.	5 (6,3)	4 (5,0)	n.e.	n.e.
Dyspnö	n.e.	n.e.	4 (5,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.e.	n.e.	7 (8,8)	n.e.	n.e.	3 (6,0)
Gefäßerkrankungen	5 (5,1)	n.e.	21 (26,3)	17 (21,3)	5 (6,7)	n.e.
Hypotonie	5 (5,1)	n.e.	16 (20,0)	14 (17,5)	n.e.	n.e.
Hypertonie	n.e.	n.e.	5 (6,3)	4 (5,0)	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [80] Tabelle 73, Tabelle 74, Tabelle 75

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (22,4)	n.e.	18 (22,5)	16 (20,0)	4 (5,3)	n.e.
Febrile Neutropenie	16 (16,3)	n.e.	15 (18,8)	13 (16,3)	n.e.	n.e.
Herzkrankungen	n.e.	n.e.	7 (8,8)	5 (6,3)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (9,2)	n.e.	8 (10,0)	5 (6,3)	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (7,1)	n.e.	11 (13,8)	5 (6,3)	5 (6,7)	3 (6,0)
Fieber	5 (5,1)	n.e.	7 (8,8)	n.e.	4 (5,3)	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	51 (63,8)	50 (62,5)	n.e.	n.e.
Zytokin- Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	50 (62,5)	50 (62,5)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	36 (36,7)	n.e.	31 (38,8)	11 (13,8)	16 (21,3)	13 (26,0)
Sepsis	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	3 (6,0)
Untersuchungen	6 (6,1)	n.e.	4 (5,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.e.	n.e.	8 (10,0)	4 (5,0)	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	n.e.	n.e.	5 (6,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems	n.e.	n.e.	8 (10,0)	5 (6,3)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.e.	n.e.	6 (7,5)	5 (6,3)	n.e.	n.e.
Akute Nierenschädigung	n.e.	n.e.	5 (6,3)	4 (5,0)	n.e.	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N' = 78	post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 50
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (7,1)	n.e.	18 (22,5)	10 (12,5)	6 (8,0)	3 (6,0)
Hypoxie	n.e.	n.e.	5 (6,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Respiratorische Insuffizienz	n.e.	n.e.	5 (6,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Gefäßerkrankungen	n.e.	n.e.	9 (11,3)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
Hypotonie	n.e.	n.e.	8 (10,0)	8 (10,0)	n.e.	n.e.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [80] Tabelle 78, Tabelle 79, Tabelle 80						

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Patienten mit UE ..., n (%)						
Gesamt	77 (78,6)	34 (43,6)	80 (100,0)	76 (95,0)	55 (73,3)	27 (54,0)
CTCAE-Grad 1	2 (2,0)	3 (3,8)	1 (1,3)	3 (3,8)	6 (8,0)	3 (6,0)
CTCAE-Grad 2	5 (5,1)	6 (7,7)	8 (10,0)	9 (11,3)	17 (22,7)	9 (18,0)
CTCAE-Grad 3	34 (34,7)	5 (6,4)	22 (27,5)	20 (25,0)	16 (21,3)	10 (20,0)
CTCAE-Grad 4	36 (36,7)	20 (25,6)	49 (61,3)	44 (55,0)	16 (21,3)	5 (10,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	61 (76,3)	61 (76,3)	0	1 (2,0)
CTCAE-Grad 1	0	0	5 (6,3)	5 (6,3)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	17 (21,3)	18 (22,5)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	17 (21,3)	17 (21,3)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	22 (27,5)	21 (26,3)	0	1 (2,0)
Verlängerte B-Zell- Depletion oder Agammaglobulinämie	10 (10,2)	2 (2,6)	47 (58,8)	37 (46,3)	15 (20,0)	4 (8,0)
CTCAE-Grad 1	0	0	5 (6,3)	7 (8,8)	1 (1,3)	0
CTCAE-Grad 2	7 (7,1)	1 (1,3)	29 (36,3)	19 (23,8)	12 (16,0)	4 (8,0)
CTCAE-Grad 3	3 (3,1)	1 (1,3)	13 (16,3)	11 (13,8)	2 (2,7)	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	55 (56,1)	22 (28,2)	56 (70,0)	53 (66,3)	26 (34,7)	7 (14,0)
CTCAE-Grad 1	1 (1,0)	0	1 (1,3)	2 (2,5)	6 (8,0)	3 (6,0)
CTCAE-Grad 2	2 (2,0)	1 (1,3)	2 (2,5)	2 (2,5)	3 (4,0)	0
CTCAE-Grad 3	25 (25,5)	3 (3,8)	22 (27,5)	19 (23,8)	9 (12,0)	2 (4,0)
CTCAE-Grad 4	27 (27,6)	18 (23,1)	31 (38,8)	30 (37,5)	8 (10,7)	2 (4,0)
Infektionen	51 (52,0)	11 (14,3)	61 (76,3)	35 (43,8)	40 (53,3)	23 (46,0)
CTCAE-Grad 1	2 (2,0)	3 (3,8)	8 (10,0)	6 (7,5)	5 (6,7)	2 (4,0)
CTCAE-Grad 2	7 (7,1)	3 (3,8)	14 (17,5)	10 (12,5)	15 (20,0)	7 (14,0)
CTCAE-Grad 3	30 (30,6)	3 (3,8)	25 (31,3)	16 (20,0)	12 (16,0)	10 (20,0)
CTCAE-Grad 4	12 (12,2)	2 (2,6)	14 (17,5)	3 (3,8)	8 (10,7)	4 (8,0)

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022						
Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a	7 (7,1)	2 (2,6)	35 (43,8)	31 (38,8)	5 (6,7)	2 (4,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (1,0)	0	12 (15,0)	13 (16,3)	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	2 (2,0)	1 (1,3)	10 (12,5)	8 (10,0)	2 (2,7)	1 (2,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	4 (4,1)	1 (1,3)	13 (16,3)	10 (12,5)	2 (2,7)	1 (2,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0
Tumorlysesyndrom	3 (3,1)	0	5 (6,3)	4 (5,0)	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (2,0)	0	4 (5,0)	4 (5,0)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,0)	0	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
a: Als schwerwiegende neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.						
Quelle: [80] Tabelle 103, Tabelle 104, Tabelle 105						

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Gesamt	15 (15,3)	2 (2,6)	47 (58,8)	35 (43,8)	18 (24,0)	6 (12,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (2,0)	0	3 (3,8)	4 (5,0)	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	7 (7,1)	1 (1,3)	26 (32,5)	18 (22,5)	12 (16,0)	5 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	4 (4,1)	1 (1,3)	15 (18,8)	12 (15,0)	4 (5,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	2 (2,0)	0	3 (3,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (2,0)
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	15 (15,3)	2 (2,6)	46 (57,5)	35 (43,8)	15 (20,0)	5 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (2,0)	0	3 (3,8)	4 (5,0)	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	8 (8,2)	1 (1,3)	27 (33,8)	18 (22,5)	12 (16,0)	4 (8,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	4 (4,1)	1 (1,3)	13 (16,3)	12 (15,0)	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,0)	0	3 (3,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (2,0)
Exazerbation der Graft- versus-Host-Reaktion	1 (1,0)	0	3 (3,8)	0	2 (2,7)	2 (4,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	1 (2,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (1,0)	0	3 (3,8)	0	2 (2,7)	1 (2,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0
Sekundäre maligne Erkrankungen	1 (1,0)	0	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,0)	0	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [80] Tabelle 267, Tabelle 268, Tabelle 269

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
Patienten mit UE ...,n (%)	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N ^c = 78	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 50
Gesamt	50 (51,0)	5 (6,4)	57 (71,3)	50 (62,5)	18 (24,0)	13 (26,0)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	2 (2,0)	0	3 (3,8)	4 (5,0)	0	1 (2,0)
CTCAE-Grad 3	31 (31,6)	2 (2,6)	24 (30,0)	22 (27,5)	11 (14,7)	8 (16,0)
CTCAE-Grad 4	17 (17,3)	3 (3,8)	30 (37,5)	24 (30,0)	7 (9,3)	4 (8,0)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	51 (63,8)	50 (62,5)	0	1 (2,0)
CTCAE-Grad 1	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	12 (15,0)	12 (15,0)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	16 (20,0)	16 (20,0)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	22 (27,5)	21 (26,3)	0	1 (2,0)
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	24 (24,5)	3 (3,8)	17 (21,3)	14 (17,5)	4 (5,3)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	18 (18,4)	2 (2,6)	15 (18,8)	12 (15,0)	4 (5,3)	0
CTCAE-Grad 4	6 (6,1)	1 (1,3)	2 (2,5)	2 (2,5)	0	0
Infektionen	36 (36,7)	3 (3,8)	31 (38,8)	11 (13,8)	16 (21,6)	13 (26,0)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (1,0)	0	0	1 (1,3)	0	1 (2,0)
CTCAE-Grad 3	23 (23,5)	1 (1,3)	18 (22,5)	7 (8,8)	9 (12,0)	8 (16,0)
CTCAE-Grad 4	12 (12,2)	2 (2,6)	13 (16,3)	3 (3,8)	7 (9,3)	4 (8,0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a	4 (4,1)	0	6 (7,5)	3 (3,8)	2 (2,7)	1 (2,0)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (1,0)	0	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0
CTCAE-Grad 3	3 (3,1)	0	4 (5,0)	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (2,0)
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0	0

Studie		Tisagenlecleucel				
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N' = 78	post-Infusion			
Patienten mit UE ...,n (%)			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 50
Tumorlysesyndrom	1 (1,0)	0	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	1 (1,3)	1 (1,3)	0	0
CTCAE-Grad 4	1 (1,0)	0	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Als schwerwiegende neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.

Quelle: [80] Tabelle 244, Tabelle 246, Tabelle 254

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tisagenlecleucel				
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
	vor Behandlung N = 98	während Lympho- depletion N' = 78	post-Infusion			
Patienten mit UE ...,n (%)			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 80	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 80	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 75	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 50
Gesamt	5 (5,1)	0	6 (7,5)	2 (2,5)	3 (4,0)	1 (2,0)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (1,0)	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	2 (2,0)	0	3 (3,8)	1 (1,3)	2 (2,7)	0
CTCAE-Grad 4	2 (2,0)	0	3 (3,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (2,0)

Studie	Tisagenlecleucel					
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 98		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80			
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	4 (4,1)	0	5 (6,3)	2 (2,5)	2 (2,7)	1 (2,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (1,0)	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (2,0)	0	2 (2,5)	1 (1,3)	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,0)	0	3 (3,8)	1 (1,3)	1 (1,3)	1 (2,0)
Sekundäre maligne Erkrankungen	1 (1,0)	0	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	1 (1,3)	0	1 (1,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,0)	0	0	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
Quelle: [80] Tabelle 300, Tabelle 301, Tabelle 302						

Tabelle 4-128: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie **ELIANA**

Studie	Tisagenlecleucel
ELIANA Datenschnitt: 17. November 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 80
Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	
Nein	19 (23,8)
Ja	61 (76,3)
Maximaler Schweregrad, n (%)	
1	5 (6,3)
2	18 (22,5)
3	17 (21,3)
4	21 (26,3)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen^a	
n	80
Median [95%-KI]	4,0 [3,0; 6,0]
Dauer in Tagen^a	
n	61
Median [95%-KI]	8,0 [7,0; 9,0]
Zeit bis zu einem Grad 3/4 CRS in Tagen	
n	38
Mittelwert (SD)	6,8 (5,13)
Median (Min; Max)	6,0 (2; 33)
Systemische Anti-Zytokin-Therapie, n (%)	31 (38,8)
Tocilizumab	31 (38,8)
Siltuximab	5 (6,3)
Kortikosteroide	17 (21,3)
andere Wirkstoffe	2 (2,5)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
a: Schätzung mittels Kaplan-Meier-Methode	
Quelle: [80] Tabelle 134, Tabelle 109, Abbildung 10	

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

100 % der Patienten der **ELIANA**-Studie wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein UE auf. UE der Grade 3/4 traten bei insgesamt 91,3 % der Patienten der **ELIANA** auf. Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion war dabei in den ersten acht Wochen deutlich höher als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3/4) während der Lymphozytendepletion bei 38,5 %, innerhalb der ersten acht Wochen bei 83,8 %, im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" bei 48,0 % und "nach einem Jahr" bei 38,0 %. Schwerwiegende UE aller Grade und zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 78,8 % der Patienten auf.

Therapieabbrüche aufgrund von UE werden für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten, sowie schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 4-121, Tabelle 4-122 und Tabelle 4-123 dargestellt. Auf SOC-Ebene wurde innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion am häufigsten über Erkrankungen des Immunsystems (83,8 %) und hierbei insbesondere über ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT, 76,3%) berichtet. Ebenfalls häufig waren UE der Systemorganklassen „Untersuchungen“ (71,3 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes“ (63,8 %) sowie „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (62,5 %). Im Zeitraum „nach den ersten 8 Wochen bis ein Jahr“ sowie „nach einem Jahr“ nahm die Zahl der berichteten UE deutlich ab. Am häufigsten waren hier jeweils UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die bei 52,0 % bzw. 46,0 % der Patienten dokumentiert wurden. Schwere und schwerwiegende UE traten ebenfalls vor allem in den 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und betrafen insbesondere die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ und den PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ sowie (nur für schwere UE) die Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Die Darstellung der AESI basierend auf wichtigen identifizierten bzw. potenziellen Risiken erfolgte nach der im RMP Version 5.1 spezifizierten Listung [91]. Basierend auf den aktuellen klinischen Erfahrungen treten UE von besonderem Interesse typischerweise innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und klingen anschließend wieder ab. Die im Studienreport enthaltene Liste der AESI entspricht dem aktuellen Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel.

AESI basierend auf identifizierten Risiken

Zu den AESI basierend auf identifizierten Risiken zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien, Infektionen, schwerwiegende neurologische

Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. 100 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten wiesen zu irgendeinem Zeitpunkt mindestens ein AESI basierend auf identifizierten Risiken auf, 71,3 % der Patienten erlitten mindestens ein schwerwiegendes UE dieser Kategorie (Tabelle 4-124, Tabelle 4-126).

Das **Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)** trat innerhalb der ersten 8 Wochen nach Infusion bei 76,3 % der Patienten auf (bei 47,5 % der Patienten ein CRS der Grade 3 oder 4). Im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" trat es bei keinem Patienten auf und mehr als ein Jahr nach der Infusion lediglich bei einem einzelnen Patienten (Tabelle 4-124). Keines der Ereignisse führte zum Tod des Patienten. Im Median setzte das CRS 4,0 Tage nach Infusion ein und klang bei allen Patienten im Median nach 8,0 Tagen wieder ab (Tabelle 4-128).

Eine **verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 58,8 % der Patienten auf (Tabelle 4-124).

Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 70,0 % der Patienten auf (Tabelle 4-124).

Infektionen traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 76,3 % der Patienten auf. Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 48,8 % der Patienten auf (Tabelle 4-124).

Schwerwiegende neurologische Ereignisse traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 43,8 % der Patienten auf. Bei 16,3 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3/4 auf (Tabelle 4-124).

Ein **Tumorlysesyndrom** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 6,3 % der Patienten auf (Tabelle 4-124). Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden [1].

AESI basierend auf potenziellen Risiken

Die für Tisagenlecleucel wichtigen potenziellen Risiken umfassen das Neuauftreten bzw. die Exazerbation einer Autoimmunerkrankung, Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion, sekundäre maligne Erkrankungen (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo/Monoklonalität), Hirnödeme, die Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren, Übertragung von Infektionserregern und die Abnahme der Zellviabilität aufgrund unsachgemäßer Behandlung des Produktes [91]).

Auch AESI basierend auf potenziellen Risiken traten in der Studie **ELIANA** überwiegend innerhalb von 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel auf. Bei 58,8 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten trat zu irgendeinem Zeitpunkt mindestens ein AESI basierend auf potenziellen Risiken auf, 7,5 % der Patienten erlitten mindestens ein schwerwiegendes UE dieser Kategorie (siehe Tabelle 4-125, Tabelle 4-127).

Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken war insbesondere das **Neuaufreten bzw. die Exazerbation einer Autoimmunerkrankung** häufig (bei 57,5 % der Patienten). Diese AESI traten vorrangig innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf.

Eine **Exazerbation einer Graft-versus-Host-Reaktion** trat bei drei Patienten (3,8 %) nach mehr als 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. Für einen Patienten wurde die Exazerbation einer Graft-versus-Host-Reaktion vor Behandlung verzeichnet.

Eine **sekundäre maligne Erkrankung** trat bei einem Patienten (1,3 %) nach mehr als 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. Das Ereignis war auf einen Wechsel der Linienzugehörigkeit der ALL zurückzuführen.

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
UE, alle CTCAE-Grade	4 (12,9)	0	1 (3,3)	4 (13,3)
CTCAE-Grad 1	1 (3,2)	0	0	1 (3,3)
CTCAE-Grad 2	1 (3,2)	0	0	1 (3,3)
CTCAE-Grad 3	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
UE, CTCAE-Grad 3/4	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)
SUE	3 (9,7)	0	1 (3,3)	3 (10,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				
Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. Siehe hierzu auch 4.2.5.2.				
Quelle: [82] Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9				

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.e.	n.e.	n.e.	3 (10,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [82] Tabelle 6				

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)**, die bei **mindestens 5 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,5)	n.e.	n.e.	2 (6,7)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [82] Tabelle 6				

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (6,5)	n.e.	n.e.	2 (6,7)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [82] Tabelle 7				

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
	post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N ^c = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N ^c = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N ^c = 30
Gesamt	3 (9,7)	0	1 (3,3)	3 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (3,2)	0	0	1 (3,3)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0
Infektionen	3 (9,7)	0	1 (3,3)	3 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (3,2)	0	0	1 (3,3)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 8				

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
Gesamt	1 (3,2)	0	1 (3,2)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (3,2)	0	1 (3,2)	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	1 (3,2)	0	1 (3,2)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (3,2)	0	1 (3,2)	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				
Quelle: [82] Tabelle 10				

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
Gesamt	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0
Infektionen	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (6,5)	0	1 (3,3)	2 (6,7)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 9				

Tabelle 4-136: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **ELIANA (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ELIANA (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 30
Gesamt	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 11				

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die 31 Patienten der **ELIANA**-Studie, welche in die Langzeitnachbeobachtung eingingen, wurden in den vorangegangenen Tabellen dargestellt (Tabelle 4-146, Tabelle 4-147, Tabelle 4-148, Tabelle 4-149, Tabelle 4-150, Tabelle 4-151, Tabelle 4-152 und Tabelle 4-153), um das Sicherheitsprofil zu untermauern.

12,9 % der Patienten wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt in der **LTFU (A2205B)**-Studie ein UE auf. Schwere sowie schwerwiegende UE zeigten sich bei 6,5 % bzw. 9,7 % der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeitnachbeobachtung. Das Auftreten von UE nahm im Laufe der Langzeitnachbeobachtung kontinuierlich ab (Tabelle 4-146).

UE von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken traten bei 9,7 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeitnachbeobachtung auf (Tabelle 4-146). Am häufigsten waren dabei Infektionen, die bei 9,7 % der Patienten zeitpunktunabhängig nach der Infusion in der Langzeitnachbeobachtung auftraten. Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie wurde bei einem Patienten (3,2 %) beobachtet (Tabelle 4-150). Schwerwiegende AESI basierend auf identifizierten Risiken traten zeitpunktunabhängig nach der Infusion in der Langzeitnachbeobachtung bei zwei Patienten (6,5 %) auf. Bei beiden Ereignissen handelte es sich um Infektionen (Tabelle 4-152).

Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken wurde zeitpunktunabhängig nach der Infusion in der Langzeitnachbeobachtung bei einem Patienten (3,2 %) ein Neuauftreten oder eine Exazerbation einer Autoimmunerkrankung dokumentiert (Tabelle 4-151). SAESI basierend auf potenziellen Risiken wurden bei keinem Patienten beobachtet (Tabelle 4-153).

b. ENSIGN

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tisagenlecleucel				
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
UE, alle CTCAE-Grade	64 (85,3)	51 (83,6)	64 (100)	63 (98,4)	46 (82,1)	22 (68,8)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	3 (4,0)	7 (11,5)	0	2 (3,1)	4 (7,1)	4 (12,5)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	6 (8,0)	6 (9,8)	5 (7,8)	7 (10,9)	16 (28,6)	6 (18,8)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	26 (34,7)	16 (26,2)	12 (18,8)	14 (21,9)	16 (28,6)	8 (25,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	29 (38,7)	22 (36,1)	47 (73,4)	40 (62,5)	10 (17,9)	4 (12,5)
UE, CTCAE-Grad 3/4	55 (73,3)	38 (62,3)	59 (92,2)	54 (84,4)	26 (46,4)	12 (37,5)
SUE	34 (45,3)	9 (14,8)	52 (81,3)	46 (71,9)	21 (37,5)	6 (18,8)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. Siehe hierzu auch 4.2.5.2.						
Quelle: [11] Tabelle 14.3.1-1.1, Tabelle 14.3.1-1.4, Tabelle 14.3.1-1.6, Tabelle 14.3.1-1.8, Tabelle 14.3.1-2.2; [81] Tabelle 49, Tabelle 50, Tabelle 51; Tabelle 60, Tabelle 61, Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 81						

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten, aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie		Tisagenlecleucel				
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	53 (70,7)	14 (23,0)	44 (68,8)	40 (62,5)	8 (14,3)	n.e.
Febrile Neutropenie	18 (24,0)	9 (14,8)	24 (37,5)	22 (34,4)	n.e.	n.e.
Anämie	21 (28,0)	7 (11,5)	27 (42,2)	27 (42,2)	n.e.	n.e.
Neutropenie	n.e.	n.e.	11 (17,2)	8 (12,5)	n.e.	n.e.
Thrombozytopenie	10 (13,3)	n.e.	10 (15,6)	8 (12,5)	n.e.	n.e.

Studie	Tisagenlecleucel					
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Herzerkrankungen	n.e.	n.e.	15 (23,4)	15 (23,4)	n.e.	n.e.
Tachykardie	n.e.	n.e.	15 (23,4)	15 (23,4)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (25,3)	8 (13,1)	39 (60,9)	33 (51,6)	14 (25,0)	n.e.
Erbrechen	9 (12,0)	n.e.	27 (42,2)	22 (34,4)	9 (16,1)	n.e.
Diarrhö	n.e.	n.e.	24 (37,5)	18 (28,1)	8 (14,3)	n.e.
Übelkeit	10 (13,3)	8 (13,1)	25 (39,1)	21 (32,8)	6 (10,7)	n.e.
Obstipation	n.e.	n.e.	7 (10,9)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Abdominalschmerz	9 (12,0)	n.e.	11 (17,2)	9 (14,1)	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (16,0)	n.e.	35 (54,7)	28 (43,8)	11 (19,6)	n.e.
Fieber	12 (16,0)	n.e.	25 (39,1)	16 (25,0)	10 (17,9)	n.e.
Fatigue	n.e.	n.e.	15 (23,4)	13 (20,3)	n.e.	n.e.
Schüttelfrost	n.e.	n.e.	10 (15,6)	8 (12,5)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	57 (89,1)	56 (87,5)	8 (14,3)	n.e.
Zytokin- Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	50 (78,1)	50 (78,1)	n.e.	n.e.
Hypogammaglobulinämie	n.e.	n.e.	32 (50,0)	25 (39,1)	8 (14,3)	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.e.	n.e.	9 (14,1)	n.e.	7 (12,5)	n.e.
Infektion der oberen Atemwege	n.e.	n.e.	9 (14,1)	n.e.	7 (12,5)	n.e.
Untersuchungen	20 (26,7)	23 (37,7)	52 (81,3)	47 (73,4)	16 (28,6)	8 (25,0)
Neutrophilenzahl vermindert	9 (12,0)	10 (16,4)	28 (43,8)	25 (39,1)	8 (14,3)	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	10 (13,3)	n.e.	20 (31,3)	19 (29,7)	n.e.	n.e.
Leukozytenzahl vermindert	12 (16,0)	19 (31,1)	35 (54,7)	30 (46,9)	n.e.	n.e.
Aspartataminotransferase erhöht	n.e.	n.e.	20 (31,3)	18 (28,1)	n.e.	n.e.
Alaninaminotransferase erhöht	n.e.	7 (11,5)	21 (32,8)	19 (29,7)	n.e.	n.e.
Lymphozytenzahl vermindert	n.e.	n.e.	16 (25,0)	14 (21,9)	n.e.	n.e.

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019			post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Bilirubin im Blut erhöht	n.e.	n.e.	8 (12,5)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
International normalised ratio erhöht	n.e.	n.e.	9 (14,1)	9 (14,1)	n.e.	n.e.
Prothrombinzeit verlängert	n.e.	n.e.	9 (14,1)	9 (14,1)	n.e.	n.e.
Kreatinin im Blut erhöht	n.e.	n.e.	9 (14,1)	9 (14,1)	n.e.	n.e.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (10,7)	n.e.	35 (54,7)	33 (51,6)	n.e.	n.e.
Appetit vermindert	8 (10,7)	n.e.	22 (34,4)	20 (31,3)	n.e.	n.e.
Hypokaliämie	n.e.	n.e.	19 (29,7)	16 (25,0)	n.e.	n.e.
Hypophosphatämie	n.e.	n.e.	10 (15,6)	9 (14,1)	n.e.	n.e.
Hyperphosphatämie	n.e.	n.e.	8 (12,5)	8 (12,5)	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (12,0)	n.e.	11 (17,2)	n.e.	8 (14,3)	n.e.
Schmerz in einer Extremität	9 (12,0)	n.e.	11 (17,2)	n.e.	8 (14,3)	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems	10 (13,3)	n.e.	24 (37,5)	24 (37,5)	n.e.	n.e.
Kopfschmerzen	10 (13,3)	n.e.	24 (37,5)	24 (37,5)	n.e.	n.e.
Psychiatrische Erkrankungen	n.e.	n.e.	7 (10,9)	n.e.	n.e.	n.e.
Angst	n.e.	n.e.	7 (10,9)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.e.	n.e.	9 (14,1)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Akute Nierenschädigung	n.e.	n.e.	9 (14,1)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.e.	n.e.	28 (43,8)	21 (32,8)	10 (17,9)	n.e.
Husten	n.e.	n.e.	14 (21,9)	8 (12,5)	7 (12,5)	n.e.
Hypoxie	n.e.	n.e.	10 (15,6)	10 (15,6)	n.e.	n.e.
Lungenödem	n.e.	n.e.	7 (10,9)	n.e.	n.e.	n.e.
Nasenbluten	n.e.	n.e.	10 (15,6)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Pleuraerguss	n.e.	n.e.	8 (12,5)	8 (12,5)	n.e.	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.e.	n.e.	8 (12,5)	n.e.	n.e.	n.e.
Ausschlag	n.e.	n.e.	8 (12,5)	n.e.	n.e.	n.e.
Gefäßerkrankungen	n.e.	n.e.	22 (34,4)	21 (32,8)	n.e.	n.e.
Hypotonie	n.e.	n.e.	16 (25,0)	16 (25,0)	n.e.	n.e.
Hypertonie	n.e.	n.e.	12 (18,8)	10 (15,6)	n.e.	n.e.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [81] Tabelle 64, Tabelle 65, Tabelle 66						

Tabelle 4-139: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (50,7)	15 (24,6)	41 (64,1)	37 (57,8)	6 (10,7)	n.e.
Febrile Neutropenie	18 (24,0)	8 (13,1)	24 (37,5)	22 (34,4)	3 (5,4)	n.e.
Anämie	19 (25,3)	5 (8,2)	20 (31,3)	19 (29,7)	n.e.	n.e.
Neutropenie	6 (8,0)	4 (6,6)	11 (17,2)	8 (12,5)	4 (7,1)	n.e.
Thrombozytopenie	10 (13,3)	n.e.	9 (14,1)	8 (12,5)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (5,3)	n.e.	5 (7,8)	n.e.	n.e.	n.e.
Stomatitis	4 (5,3)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Übelkeit	n.e.	n.e.	5 (7,8)	n.e.	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	n.e.	n.e.	7 (10,9)	6 (9,4)	n.e.	n.e.
Fieber	n.e.	n.e.	7 (10,9)	6 (9,4)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	22 (34,4)	22 (34,4)	n.e.	n.e.
Zytokin- Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	19 (29,7)	19 (29,7)	n.e.	n.e.
Hypogammaglobulinämie	n.e.	n.e.	5 (7,8)	4 (6,3)	n.e.	n.e.
Untersuchungen	21 (28,0)	24 (39,3)	45 (70,3)	41 (64,1)	11 (19,6)	5 (15,6)
Neutrophilenzahl vermindert	9 (12,0)	10 (16,4)	25 (39,1)	23 (35,9)	6 (10,7)	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	10 (13,3)	n.e.	15 (23,4)	14 (21,9)	n.e.	n.e.
Leukozytenzahl vermindert	10 (13,3)	19 (31,1)	30 (46,9)	26 (40,6)	n.e.	3 (9,4)
Aspartataminotransferase erhöht	n.e.	n.e.	12 (18,8)	11 (17,2)	n.e.	n.e.
Alaninaminotransferase erhöht	5 (6,7)	4 (6,6)	14 (21,9)	11 (17,2)	n.e.	2 (6,3)
Lymphozytenzahl vermindert	n.e.	4 (6,6)	12 (18,8)	11 (17,2)	n.e.	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (8,0)	4 (6,6)	20 (31,3)	18 (28,1)	n.e.	n.e.
Appetit vermindert	n.e.	n.e.	12 (18,8)	12 (18,8)	n.e.	n.e.
Hyperglykämie	4 (5,3)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Hypokaliämie	4 (5,3)	4 (6,6)	9 (14,1)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Hypophosphatämie	n.e.	n.e.	8 (12,5)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	5 (6,7)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Schmerz in einer Extremität	5 (6,7)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems	4 (5,3)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Kopfschmerzen	4 (5,3)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.e.	n.e.	7 (10,9)	5 (7,8)	n.e.	n.e.
Akute Nierenschädigung	n.e.	n.e.	7 (10,9)	5 (7,8)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	n.e.	n.e.	13 (20,3)	11 (17,2)	n.e.	n.e.
Hypoxie	n.e.	n.e.	7 (10,9)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Nasenbluten	n.e.	n.e.	5 (7,8)	4 (6,3)	n.e.	n.e.
Lungenödem	n.e.	n.e.	6 (9,4)	5 (7,8)	n.e.	n.e.
Gefäßerkrankungen	7 (9,3)	n.e.	15 (23,4)	15 (23,4)	n.e.	n.e.
Hypotonie	7 (9,3)	n.e.	15 (23,4)	15 (23,4)	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [81] Tabelle 69, Tabelle 70, Tabelle 71

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Patienten mit UE ..., n (%)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (14,7)	6 (9,8)	23 (35,9)	21 (32,8)	3 (5,4)	n.e.
Febrile Neutropenie	11 (14,7)	6 (9,8)	23 (35,9)	21 (32,8)	3 (5,4)	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (8,0)	n.e.	7 (10,9)	n.e.	5 (8,9)	n.e.
Fieber	6 (8,0)	n.e.	7 (10,9)	n.e.	5 (8,9)	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	41 (64,1)	41 (64,1)	n.e.	n.e.
Zytokin- Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	41 (64,1)	41 (64,1)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems	n.e.	n.e.	8 (12,5)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Enzephalopathie	n.e.	n.e.	4 (6,3)	4 (6,3)	n.e.	n.e.
Krampfanfall	n.e.	n.e.	4 (6,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	n.e.	n.e.	4 (6,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Akute Nierenschädigung	n.e.	n.e.	4 (6,3)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und des Mediastinums	5 (6,7)	n.e.	4 (6,3)	4 (6,3)	n.e.	n.e.
Hypoxie	5 (6,7)	n.e.	4 (6,3)	4 (6,3)	n.e.	n.e.
Gefäßerkrankungen	4 (5,3)	n.e.	7 (10,9)	7 (10,9)	n.e.	n.e.
Hypotonie	4 (5,3)	n.e.	7 (10,9)	7 (10,9)	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [81] Tabelle 74, Tabelle 75, Tabelle 76

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Gesamt	42 (56,0)	15 (24,6)	63 (98,4)	59 (92,2)	35 (62,5)	13 (40,6)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	3 (4,0)	1 (1,6)	0	1 (1,6)	5 (8,9)	3 (9,4)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	9 (12,0)	2 (3,3)	17 (26,6)	19 (29,7)	16 (28,6)	6 (18,8)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	16 (21,3)	5 (8,2)	23 (35,9)	18 (28,1)	12 (21,4)	3 (9,4)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	14 (18,7)	7 (11,5)	23 (35,9)	21 (32,8)	2 (3,6)	1 (3,1)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	0	0	50 (78,1)	50 (78,1)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	6 (9,4)	6 (9,4)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	25 (39,1)	25 (39,1)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	8 (12,5)	8 (12,5)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	11 (17,2)	11 (17,2)	0	0
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	4 (5,3)	1 (1,6)	33 (51,6)	27 (42,2)	8 (14,3)	1 (3,1)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (2,7)	1 (1,6)	3 (4,7)	4 (6,3)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	2 (2,7)	0	25 (39,1)	19 (29,7)	7 (12,5)	1 (3,1)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	5 (7,8)	4 (6,3)	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	7 (9,3)	8 (13,1)	27 (42,2)	27 (42,2)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	2 (3,1)	2 (3,1)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	3 (4,7)	3 (4,7)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (2,7)	2 (3,3)	10 (15,6)	10 (15,6)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	5 (6,7)	6 (9,8)	12 (18,8)	12 (18,8)	0	0
Infektionen	33 (44,0)	7 (11,5)	46 (71,9)	26 (40,6)	33 (58,9)	11 (34,4)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (1,3)	1 (1,6)	7 (10,9)	5 (7,8)	6 (10,7)	2 (6,3)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	7 (9,3)	2 (3,3)	21 (32,8)	14 (21,9)	15 (26,8)	5 (15,6)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	17 (22,7)	3 (4,9)	14 (21,9)	6 (9,4)	10 (17,9)	3 (9,4)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	8 (10,7)	1 (1,6)	4 (6,3)	1 (1,6)	2 (3,6)	1 (3,1)

Studie			Tisagenlecleucel			
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	8 (10,7)	2 (3,3)	21 (32,8)	19 (29,7)	2 (3,6)	2 (6,3)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	3 (4,0)	1 (1,6)	9 (14,1)	8 (12,5)	2 (3,6)	1 (3,1)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	2 (2,7)	0	7 (10,9)	7 (10,9)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (2,7)	1 (1,6)	5 (7,8)	4 (6,3)	0	1 (3,1)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,3)	0	0	0	0	0
Tumorlysesyndrom	2 (2,7)	1 (1,6)	2 (3,1)	1 (1,6)	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (2,7)	1 (1,6)	2 (3,1)	1 (1,6)	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [81] Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 81

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019			post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N ^c = 61	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 32
Gesamt	42 (56,0)	30 (49,2)	56 (87,5)	49 (76,6)	19 (33,9)	9 (28,1)
CTCAE-Grad 1	1 (1,3)	0	0	1 (1,6)	2 (3,6)	2 (6,3)
CTCAE-Grad 2	0	0	5 (7,8)	3 (4,7)	4 (7,1)	2 (6,3)
CTCAE-Grad 3	16 (21,3)	9 (14,8)	11 (17,2)	11 (17,2)	7 (12,5)	2 (6,3)
CTCAE-Grad 4	25 (33,3)	21 (34,4)	40 (62,5)	34 (53,1)	6 (10,7)	3 (9,4)
Hämatologische Erkrankungen	42 (56,0)	30 (49,2)	52 (81,3)	47 (73,4)	16 (28,6)	7 (21,9)
CTCAE-Grad 1	1 (1,3)	0	0	0	1 (1,8)	2 (6,3)
CTCAE-Grad 2	0	0	2 (3,1)	2 (3,1)	2 (3,6)	1 (3,1)
CTCAE-Grad 3	16 (21,3)	9 (14,8)	11 (17,2)	11 (17,2)	7 (12,5)	2 (6,3)
CTCAE-Grad 4	25 (33,3)	21 (34,4)	39 (60,9)	34 (53,1)	6 (10,7)	2 (6,3)
Exazerbation der Graft- versus-Host-Reaktion	0	0	4 (6,3)	1 (1,6)	3 (5,4)	1 (3,1)
CTCAE-Grad 1	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,8)	0
CTCAE-Grad 2	0	0	3 (4,7)	0	2 (3,6)	1 (3,1)
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0	0
Sekundäre maligne Erkrankungen	0	0	2 (3,1)	0	2 (3,6)	1 (3,1)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	1 (1,8)	0
CTCAE-Grad 2	0	0	1 (1,6)	0	1 (1,8)	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	1 (1,6)	0	0	1 (3,1)
Hirnödem	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [81] Tabelle 103, Tabelle 104, Tabelle 105

Tabelle 4-143: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Gesamt	24 (32,0)	5 (8,2)	47 (73,4)	42 (65,6)	13 (23,2)	5 (14,7)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	2 (3,1)	3 (4,7)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	2 (2,7)	0	15 (23,4)	17 (26,6)	1 (1,8)	1 (2,9)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	14 (18,7)	4 (6,6)	16 (25,0)	11 (17,2)	10 (17,9)	3 (8,8)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	8 (10,7)	1 (1,6)	14 (21,9)	11 (17,2)	2 (3,6)	1 (2,9)
Zytokin- Freisetzungssyndrom	0	0	41 (64,1)	41 (64,1)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	4 (6,3)	4 (6,3)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	19 (29,7)	19 (29,7)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	8 (12,5)	8 (12,5)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	10 (15,6)	10 (15,6)	0	0
Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28)	1 (1,3)	1 (1,6)	3 (4,7)	3 (4,7)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	1 (1,6)	3 (4,7)	3 (4,7)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,3)	0	0	0	0	0
Infektionen	22 (29,3)	4 (6,6)	19 (29,7)	9 (14,1)	12 (21,4)	4 (11,8)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	2 (2,7)	0	4 (6,3)	4 (6,3)	1 (1,8)	1 (2,9)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	13 (17,3)	3 (4,9)	11 (17,2)	4 (6,3)	9 (16,1)	2 (5,9)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	7 (9,3)	1 (1,6)	4 (6,3)	1 (1,6)	2 (3,6)	1 (2,9)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	1 (1,3)	0	8 (12,5)	7 (10,9)	0	1 (2,9)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	3 (4,7)	3 (4,7)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (1,3)	0	4 (6,3)	3 (4,7)	0	1 (2,9)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0

Studie		Tisagenlecleucel				
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Tumorlysesyndrom	0	0	2 (3,1)	1 (1,6)	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	2 (3,1)	1 (1,6)	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
Quelle: [81] Tabelle 214, Tabelle 216, Tabelle 222						

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie		Tisagenlecleucel				
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Gesamt	12 (16,0)	7 (11,5)	28 (43,8)	23 (35,9)	6 (10,7)	2 (6,3)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	9 (12,0)	7 (11,5)	22 (34,4)	21 (32,8)	3 (5,4)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	3 (4,0)	0	5 (7,8)	1 (1,6)	2 (3,6)	2 (6,3)
Hirnödem	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	1 (1,6)	1 (1,6)	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Erkrankungen (einschließlich aplastische Anämie und Knochenmark- versagen)	12 (16,0)	7 (11,5)	26 (40,6)	22 (34,4)	5 (8,9)	1 (3,1)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	9 (12,0)	7 (11,5)	22 (34,4)	21 (32,8)	3 (5,4)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	3 (4,0)	0	4 (6,3)	1 (1,6)	2 (3,6)	1 (3,1)
Verschlimmerung der Graft-versus-Host- Reaktion	0	0	1 (1,6)	0	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	1 (1,6)	0	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0	0	0

Studie		Tisagenlecleucel				
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 75	während Lympho- depletion N' = 61	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32
Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle)	0	0	2 (3,1)	0	1 (1,8)	1 (3,1)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	1 (1,6)	0	1 (1,8)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,6)	0	0	1 (3,1)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
Quelle: [81] Tabelle 239, Tabelle 240, Tabelle 241						

Tabelle 4-145: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in den Studie ENSIGN

Studie	Tisagenlecleucel
ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64
Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	
Nein	14 (21,9)
Ja	50 (78,1)
Maximaler Schweregrad n (%)	
1	6 (9,4)
2	25 (39,1)
3	8 (12,5)
4	11 (17,2)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen	
n	50
Mittelwert (SD)	5,0 (3,95)
Median (Min; Max)	4,5 (1; 20)
Dauer in Tagen	
n	50
Mittelwert (SD)	9,0 (6,36)
Median (Min; Max)	8,0 (2; 33)
Zeit bis zu einem Grad 3/4 CRS^a in Tagen	
n	19
Mittelwert (SD)	5,4 (3,15)
Median (Min; Max)	4,0 (2; 13)
Systemische Anti-Zytokin-Therapie, n (%)	13 (26,0)
Tocilizumab	12 (24,0)
Kortikosteroide	9 (18,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [11] Tabelle 14.3.1-4.1;	

100 % der Patienten wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein UE auf, UE der Grade 3/4 traten bei insgesamt 92,2 % der Patienten der **ENSIGN**-Studie auf. Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen deutlich höher als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3/4) während der Lymphozytendepletion bei 62,3 %, innerhalb der ersten acht Wochen bei 84,4 %, im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" bei 46,4 % und "nach einem Jahr" bei 37,5 %. Schwerwiegende UE aller Grade und zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 81,3 % der Patienten auf. 98,4 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten wiesen zu irgendeinem Studienzeitpunkt mindestens ein UE von besonderem Interesse basierend auf identifizierten Risiken auf und 73,4 % mindestens ein schweres UE von besonderem Interesse. (Tabelle 4-141, Tabelle 4-143)

Zu den AESI zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Basierend auf den aktuellen klinischen Erfahrungen treten die UE von besonderem Interesse typischerweise innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und klingen anschließend wieder ab. Die im Studienreport enthaltene Liste der AESI entspricht dem aktuellen Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel.

Das **CRS** trat innerhalb der ersten 8 Wochen nach Infusion bei 78,1 % der Patienten auf (29,7 % von den Graden 3 oder 4). Im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" und „mehr als ein Jahr nach der Infusion“ trat es bei keinem Patienten mehr auf (Tabelle 4-141). Im Median trat das CRS nach 4,5 Tagen nach Infusion auf (Tabelle 4-145).

Eine **Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 51,6 % der Patienten auf (Tabelle 4-141).

Länger anhaltende Zytopenien traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 42,2 % der Patienten auf (Tabelle 4-141). Im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" und mehr als ein Jahr nach der Infusion trat es bei keinem Patienten mehr auf (Tabelle 4-141).

Infektionen traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 71,9 % der Patienten auf. Infektionen der Grade 3 und höher traten bei 28,2 % der Patienten auf (Tabelle 4-141).

Schwerwiegende neurologische Ereignisse traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 32,8 % der Patienten auf. Bei 7,8 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3/4 auf (Tabelle 4-141).

Ein **Tumorlysesyndrom** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 3,1 % der Patienten auf (Tabelle 4-141). Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B.

Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden [1].

In der Studie **ENSIGN** trat der überwiegende Anteil der AESI innerhalb von 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel auf. Zeitpunktunabhängig trat über die gesamte Studiendauer mindestens ein AESI jeglichen Grades, basierend auf potenziellen Risiken, nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 87,5 % der Patienten bzw. schwere AESI von Grad 3 oder 4 bei 79,7 % der Patienten auf (siehe Tabelle 4-142). Während der Lymphozytendepletion trat bei 49,2 % der Patienten mindestens ein AESI jeglichen Grades auf, die von Grad 3 oder 4 waren. Vor Behandlung betrug der Anteil an Patienten mit mindestens einem AESI jeglichen Grades 56,0 % bzw. 54,6 % für Grad 3 oder 4.

Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken traten vorrangig hämatologische Erkrankung bei 81,3 % der Patienten auf, die zu einem hohen Anteil von Grad 3 oder 4 waren. Diese AESI traten innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und klangen mehrheitlich innerhalb von 12 Monaten nach Infusion ab. Hämatologische Erkrankungen traten auch unabhängig von Tisagenlecleucel vor der Behandlung bei 56,0 % und während der Lymphozytendepletion bei 49,2 % der Patienten auf bzw. blieben erkrankungsbedingt bestehen.

Eine Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion trat bei vier Patienten (6,3 %) überwiegend nach mehr als 9 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf.

Sekundäre maligne Erkrankungen traten bei zwei Patienten (3,1 %) nach mehr als 9 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf.

Ein Hirnödem trat bei einem Patienten (1,6 %) innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf.

Tabelle 4-146: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
UE, alle CTCAE-Grade	13 (41,9)	7 (22,6)	9 (30,0)	3 (21,4)
CTCAE-Grad 1	1 (3,2)	3 (9,7)	0	0
CTCAE-Grad 2	5 (16,1)	0	5 (16,7)	1 (7,1)
CTCAE-Grad 3	4 (12,9)	1 (3,2)	2 (6,7)	2 (14,3)
CTCAE-Grad 4	3 (9,7)	3 (9,7)	2 (6,7)	0
UE, CTCAE-Grad 3/4	7 (22,6)	4 (12,9)	4 (13,3)	2 (14,3)
SUE	7 (22,6)	2 (6,5)	5 (16,7)	2 (14,3)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. Siehe hierzu auch 4.2.5.2.
Quelle: Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
SOC				
PT				
Erkrankungen des Immunsystems	7 (22,6)	n.e.	3 (10,0)	2 (14,3)
Hypogammaglobulinämie	4 (12,9)	n.e.	n.e.	2 (14,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (35,5)	4 (12,9)	6 (20,0)	2 (14,3)
Pneumonie	4 (12,9)	n.e.	n.e.	2 (14,3)

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE..., n (%) SOC PT	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Akute Sinusitis	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Untersuchungen	4 (12,9)	n.e.	n.e.	n.e.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 6				

Tabelle 4-148: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4)**, die bei **mindestens 5 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Erkrankungen des Immunsystems	2 (6,5)	2 (6,5)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (22,6)	4 (12,9)	2 (6,7)	2 (14,3)
Pneumonie	2 (6,5)	n.e.	n.e.	2 (14,3)
Fungale Pneumonie	2 (6,5)	2 (6,5)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und der Harnwege	2 (6,5)	n.e.	n.e.	n.e.
Nierenversagen	2 (6,5)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (6,5)	n.e.	2 (6,7)	n.e.
Atemversagen	2 (6,5)	n.e.	2 (6,7)	n.e.

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%) SOC PT	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [82] Tabelle 6				

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
	post-Infusion			
Patienten mit UE..., n (%) SOC PT	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Erkrankungen des Immunsystems	2 (6,5)	2 (6,5)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (16,1)	n.e.	2 (6,7)	2 (14,3)
Pneumonie	3 (9,7)	n.e.	n.e.	2 (14,3)
COVID-1	2 (6,5)	n.e.	2 (6,7)	n.e.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [82] Tabelle 7				

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
	post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Gesamt	12 (38,7)	6 (19,4)	8 (26,7)	3 (21,4)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	2 (6,5)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	5 (16,1)	0	6 (20,0)	1 (7,1)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	5 (16,1)	3 (9,7)	1 (3,3)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,3)	0

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N ^c = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N ^c = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N ^c = 14
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	4 (12,9)	3 (9,7)	2 (6,7)	0
CTCAE-Grad 1	3 (9,7)	2 (6,5)	2 (6,7)	0
CTCAE-Grad 2	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	4 (12,9)	0	2 (6,7)	2 (14,3)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	4 (12,9)	0	2 (6,7)	2 (14,3)
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Infektionen	11 (35,5)	4 (12,9)	6 (20,0)	2 (14,3)
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	4 (12,9)	0	4 (13,3)	0
CTCAE-Grad 3	5 (16,1)	3 (9,7)	1 (3,3)	2 (14,3)
CTCAE-Grad 4	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,3)	0
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,3)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
CTCAE-Grad 3	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [82] Tabelle 8

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **ENSIGN (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Gesamt	7 (22,6)	2 (6,5)	3 (10,0)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	3 (9,7)	0	1 (3,3)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
Exazerbation der Graft- versus-Host-Reaktion	3 (9,7)	2 (6,5)	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	4 (12,9)	0	2 (6,7)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	3 (9,7)	0	1 (3,3)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [82] Tabelle 10

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Gesamt	5 (16,1)	1 (3,2)	2 (6,7)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	3 (9,7)	0	1 (3,3)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
Infektionen	5 (16,1)	1 (3,2)	2 (6,7)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	3 (9,7)	0	1 (3,3)	2 (14,3)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [82] Tabelle 9

Tabelle 4-153: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie ENSIGN (LTFU [A2205B]) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 31	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 31	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 30	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 14
Gesamt	3 (9,7)	2 (6,5)	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (6,5)	1 (3,2)	1 (3,3)	0

Studie	Tisagenlecleucel			
ENSIGN (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 31			
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion	2 (6,5)	2 (6,5)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (3,2)	1 (3,2)	0	0
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (3,2)	0	1 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.				
Quelle: [82] Tabelle 11				

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die 31 Patienten der **ENSIGN**-Studie, welche in die Langzeitnachbeobachtung eingingen, wurden in den vorangegangenen Tabellen dargestellt (Tabelle 4-146, Tabelle 4-147, Tabelle 4-148, Tabelle 4-149, Tabelle 4-150, Tabelle 4-151, Tabelle 4-152 und Tabelle 4-153), um das Sicherheitsprofil zu untermauern.

41,9 % der Patienten wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt in der **LTFU (A2205B)**-Studie ein UE auf. Schwere sowie schwerwiegende UE zeigten sich bei jeweils 22,6 % der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeitnachbeobachtung. Das Auftreten von UE nahm im Laufe der Langzeitnachbeobachtung kontinuierlich ab (Tabelle 4-146).

AESI basierend auf identifizierten Risiken traten bei 38,7 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeitnachbeobachtung auf (Tabelle 4-146). Am häufigsten waren dabei Infektionen, die bei 35,5 % der Patienten zeitpunktunabhängig nach der Infusion auftraten. Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie sowie hämatologische Erkrankungen traten bei jeweils 12,9 % der Patienten auf und schwerwiegende neurologische Ereignisse bei 6,5 % der Patienten. Ein CRS wurde lediglich bei einem einzelnen Patienten (3,2 %) beobachtet (Tabelle 4-150). Schwerwiegende AESI basierend auf identifizierten Risiken traten zeitpunktunabhängig nach der Infusion in der Langzeitnachbeobachtung bei 12,9 % der Patienten auf. Bei allen Ereignissen handelte es sich um Infektionen (Tabelle 4-152).

Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken trat zeitpunktunabhängig nach der Infusion in der Langzeitnachbeobachtung eine Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion bei 9,7 % der Patienten auf. Ein Neuauftreten oder eine Exazerbation einer Autoimmunerkrankung wurde bei 12,9 % der Patienten dokumentiert (Tabelle 4-151). SAESI basierend auf potenziellen Risiken wurden bei 9,7 % der Patienten zeitpunktunabhängig nach der Infusion dokumentiert (Tabelle 4-153). Bei 6,5 % der Patienten wurde dabei eine Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion beobachtet und bei einem Patienten (3,2 %) ein Neuauftreten oder eine Exazerbation einer Autoimmunerkrankung.

c. B2001X

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
B2001X Datenschnitt 13. Oktober 2020			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 20
UE, alle CTCAE-Grade	70 (94,6)	45 (71,4)	69 (100)	69 (100)	48 (80,0)	5 (25,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	3 (4,1)	9 (14,3)	3 (4,3)	7 (10,1)	9 (15,0)	2 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	9 (12,2)	9 (14,3)	7 (10,1)	12 (17,4)	12 (20,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	26 (35,1)	12 (19,0)	26 (37,7)	20 (29,0)	19 (31,7)	2 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	32 (43,2)	15 (23,8)	33 (47,8)	30 (43,5)	8 (13,3)	0
UE, CTCAE-Grad 3/4	58 (78,3)	27 (42,8)	59 (85,5)	50 (72,5)	27 (45,0)	2 (10,0)
SUE	44 (59,5)	10 (15,9)	50 (72,5)	39 (56,5)	< 5%	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. Siehe hierzu auch 4.2.5.2.						
Quelle: [12] Tabelle 14.3.1-4, [87] Tabelle 63, Tabelle 64, Tabelle 65, Tabelle 69, Tabelle 70						

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 20
Patienten mit UE..., n (%)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	37 (50,0)	8 (12,7)	21 (30,4)	20 (29,0)	8 (13,3)	n.e.
Febrile Neutropenie	17 (23,0)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Anämie	20 (27,0)	8 (12,7)	14 (20,3)	13 (18,8)	6 (10,0)	n.e.
Neutropenie	11 (14,9)	n.e.	10 (14,5)	8 (11,6)	n.e.	n.e.
Thrombozytopenie	10 (13,5)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Herzerkrankungen	n.e.	n.e.	9 (13,0)	8 (11,6)	n.e.	n.e.
Tachykardie	n.e.	n.e.	9 (13,0)	8 (11,6)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	26 (35,1)	11 (17,5)	37 (53,6)	30 (43,5)	15 (25,0)	n.e.
Erbrechen	n.e.	n.e.	13 (18,8)	10 (14,5)	n.e.	n.e.
Stomatitis	14 (18,9)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Diarrhö	n.e.	n.e.	17 (24,6)	15 (21,7)	n.e.	n.e.
Übelkeit	10 (13,5)	11 (17,5)	16 (23,2)	11 (15,9)	6 (10,0)	n.e.
Obstipation	11 (14,9)	n.e.	7 (10,1)	n.e.	6 (10,0)	n.e.
Abdominalschmerz	n.e.	n.e.	8 (11,6)	n.e.	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	26 (35,1)	10 (15,9)	35 (50,7)	29 (42,0)	14 (23,3)	n.e.
Fieber	22 (29,7)	10 (15,9)	33 (47,8)	25 (36,2)	14 (23,3)	n.e.
Fatigue	9 (12,2)	n.e.	7 (10,1)	7 (10,1)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	52 (75,4)	50 (72,5)	6 (10,0)	n.e.
Zytokin-Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	47 (68,1)	46 (66,7)	n.e.	n.e.
Hypogammaglobulinämie	n.e.	n.e.	21 (30,4)	16 (23,2)	n.e.	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N' = 63	post-Infusion			
Patienten mit UE..., n (%)			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 20
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	n.e.	n.e.	16 (23,2)	n.e.	13 (21,7)	n.e.
Infektion der oberen Atemwege	n.e.	n.e.	7 (10,1)	n.e.	n.e.	n.e.
Nasopharyngitis	n.e.	n.e.	9 (13,0)	n.e.	8 (13,3)	n.e.
Untersuchungen	23 (31,1)	12 (19,0)	20 (29,0)	20 (29,0)	14 (23,3)	n.e.
Neutrophilenzahl vermindert	10 (13,5)	10 (15,9)	11 (15,9)	11 (15,9)	6 (10,0)	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	12 (16,2)	n.e.	10 (14,5)	9 (13,0)	8 (13,3)	n.e.
Leukozytenzahl vermindert	12 (16,2)	9 (14,3)	14 (20,3)	11 (15,9)	7 (11,7)	n.e.
Aspartataminotrans- ferase erhöht	n.e.	n.e.	8 (11,6)	n.e.	6 (10,0)	n.e.
Alaninaminotransferase erhöht	n.e.	n.e.	7 (10,1)	n.e.	6 (10,0)	n.e.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (13,5)	n.e.	27 (39,1)	25 (36,2)	7 (11,7)	n.e.
Appetit vermindert	n.e.	n.e.	8 (11,6)	n.e.	n.e.	n.e.
Hypokaliämie	10 (13,5)	n.e.	15 (21,7)	15 (21,7)	n.e.	n.e.
Hypophosphatämie	n.e.	n.e.	10 (14,5)	9 (13,0)	n.e.	n.e.
Hypokalzämie	n.e.	n.e.	8 (11,6)	7 (10,1)	n.e.	n.e.
Hypalbuminämie	n.e.	n.e.	8 (11,6)	7 (10,1)	n.e.	n.e.
Hypomagnesiämie	n.e.	n.e.	7 (10,1)	n.e.	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (13,5)	n.e.	11 (15,9)	8 (11,6)	8 (13,3)	n.e.
Schmerz in einer Extremität	10 (13,5)	n.e.	7 (10,1)	n.e.	n.e.	n.e.
Arthralgie	n.e.	n.e.	9 (13,0)	n.e.	6 (10,0)	n.e.
Erkrankungen des Nervensystems	11 (14,9)	n.e.	16 (23,2)	12 (17,4)	n.e.	n.e.
Kopfschmerzen	11 (14,9)	n.e.	16 (23,2)	12 (17,4)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (10,8)	n.e.	23 (33,3)	16 (23,2)	12 (20,0)	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N' = 63	post-Infusion			
Patienten mit UE..., n (%)			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 20
Husten	n.e.	n.e.	14 (20,3)	n.e.	10 (16,7)	n.e.
Hypoxie	n.e.	n.e.	8 (11,6)	8 (11,6)	n.e.	n.e.
Nasenbluten	8 (10,8)	n.e.	8 (11,6)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	n.e.	n.e.	15 (21,7)	14 (20,3)	n.e.	n.e.
Juckreiz	n.e.	n.e.	8 (11,6)	n.e.	n.e.	n.e.
Ausschlag	n.e.	n.e.	10 (14,5)	9 (13,0)	n.e.	n.e.
Gefäßerkrankungen	8 (10,8)	n.e.	8 (11,6)	7 (10,1)	n.e.	n.e.
Hypertonie	8 (10,8)	n.e.	8 (11,6)	7 (10,1)	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [87] Tabelle 73, Tabelle 74, Tabelle 75

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N' = 63	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 20
Patienten mit UE ..., n (%)						
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	31 (41,9)	6 (9,5)	19 (27,5)	18 (26,1)	5 (8,3)	n.e.
Febrile Neutropenie	16 (21,6)	n.e.	4 (5,8)	4 (5,8)	n.e.	n.e.
Anämie	13 (17,6)	6 (9,5)	7 (10,1)	6 (8,7)	3 (5,0)	n.e.
Neutropenie	10 (13,5)	n.e.	8 (11,6)	8 (11,6)	n.e.	n.e.
Leukopenie	4 (5,4)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Thrombozytopenie	8 (10,8)	n.e.	4 (5,8)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (6,8)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Stomatitis	5 (6,8)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	4 (5,4)	n.e.	5 (7,2)	4 (5,8)	n.e.	n.e.
Fieber	4 (5,4)	n.e.	5 (7,2)	4 (5,8)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	22 (31,9)	22 (31,9)	n.e.	n.e.
Zytokin- Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	22 (31,9)	22 (31,9)	n.e.	n.e.
Untersuchungen	21 (28,4)	12 (19,0)	17 (24,6)	17 (24,6)	7 (11,7)	n.e.
Neutrophilenzahl vermindert	8 (10,8)	10 (15,9)	10 (14,5)	10 (14,5)	6 (10,0)	n.e.
Leukozytenzahl vermindert	10 (13,5)	9 (14,3)	11 (15,9)	9 (13,0)	5 (8,3)	n.e.
Lymphozytenzahl vermindert	n.e.	n.e.	4 (5,8)	n.e.	n.e.	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	11 (14,9)	n.e.	7 (10,1)	6 (8,7)	3 (5,0)	n.e.

Studie		Tisagenlecleucel				
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N' = 63	post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 20
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	n.e.	n.e.	9 (13,0)	8 (11,6)	n.e.	n.e.
Appetit vermindert	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Hypokaliämie	n.e.	n.e.	7 (10,1)	6 (8,7)	n.e.	n.e.
Hypokalzämie	n.e.	n.e.	4 (5,8)	4 (5,8)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums	n.e.	n.e.	5 (7,2)	4 (5,8)	n.e.	n.e.
Hypoxie	n.e.	n.e.	5 (7,2)	4 (5,8)	n.e.	n.e.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	n.e.	n.e.	4 (5,8)	n.e.	n.e.	1 (5,0)
Akute rezidivierende lymphozytäre Leukämie	n.e.	n.e.	4 (5,8)	n.e.	n.e.	1 (5,0)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [87] Tabelle 83, Tabelle 84, Tabelle 85						

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie		Tisagenlecleucel				
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 20
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	12 (16,2)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Febrile Neutropenie	12 (16,2)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (13,5)	5 (7,9)	11 (15,9)	7 (10,1)	6 (10,0)	n.e.
Fieber	10 (13,5)	5 (7,9)	11 (15,9)	7 (10,1)	6 (10,0)	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	n.e.	n.e.	28 (40,6)	28 (40,6)	n.e.	n.e.
Zytokin- Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	28 (40,6)	28 (40,6)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasi- täre Erkrankungen	5 (6,8)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Pneumonie	5 (6,8)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [87] Tabelle 88, Tabelle 89, Tabelle 90

Tabelle 4-158: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 20
Patienten mit UE ..., n (%)						
Gesamt	59 (79,7)	29 (46,0)	66 (95,7)	63 (91,3)	42 (70,0)	3 (15,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (2,7)	3 (4,8)	4 (5,8)	6 (8,7)	9 (15,0)	2 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	7 (9,5)	3 (4,8)	10 (14,5)	11 (15,9)	12 (20,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	23 (31,1)	9 (14,3)	24 (34,8)	19 (27,5)	16 (26,7)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	27 (36,5)	14 (22,2)	28 (40,6)	27 (39,1)	5 (8,3)	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom	2 (2,7)	1 (1,6)	47 (68,1)	46 (66,7)	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	12 (17,4)	12 (17,4)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	1 (1,6)	13 (18,8)	12 (17,4)	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (2,7)	0	9 (13,0)	9 (13,0)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	13 (18,8)	13 (18,8)	0	0
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	3 (4,1)	0	28 (40,6)	21 (30,4)	7 (11,7)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	6 (8,7)	4 (5,8)	2 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	3 (4,1)	0	16 (23,2)	14 (20,3)	2 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	5 (7,2)	2 (2,9)	3 (5,0)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	44 (59,5)	21 (33,3)	38 (55,1)	36 (52,2)	17 (28,3)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (2,7)	0	3 (4,3)	3 (4,3)	3 (5,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (1,4)	1 (1,6)	4 (5,8)	3 (4,3)	3 (5,0)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	19 (25,7)	6 (9,5)	14 (20,3)	13 (18,8)	7 (11,7)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	22 (29,7)	14 (22,2)	17 (24,6)	17 (24,6)	4 (6,7)	0
Infektionen	38 (51,4)	9 (14,3)	45 (65,2)	26 (37,7)	35 (58,3)	2 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	4 (5,4)	2 (3,2)	6 (8,7)	2 (2,9)	9 (15,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	9 (12,2)	2 (3,2)	18 (26,1)	13 (18,8)	12 (20,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	17 (23,0)	5 (7,9)	18 (26,1)	9 (13,0)	13 (21,7)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	8 (10,8)	0	3 (4,3)	2 (2,9)	1 (1,7)	0

Studie		Tisagenlecleucel				
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 20
Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a	13 (17,6)	1 (1,6)	18 (26,1)	17 (24,6)	2 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	6 (8,1)	1 (1,6)	5 (7,2)	4 (5,8)	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	2 (2,7)	0	6 (8,7)	6 (8,7)	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	5 (6,8)	0	6 (8,7)	6 (8,7)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Tumorlysesyndrom	1 (1,4)	1 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	1 (1,6)	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie

Quelle: [87] Tabelle 93, Tabelle 94, Tabelle 95

Tabelle 4-159: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020			post-Infusion			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 20
Gesamt	13 (17,6)	1 (1,6)	32 (46,4)	23 (33,3)	10 (16,7)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (1,4)	0	4 (5,8)	4 (5,8)	2 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	5 (6,8)	1 (1,6)	15 (21,7)	12 (7,4)	3 (5,0)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	3 (4,1)	0	8 (11,6)	4 (5,8)	3 (5,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	4 (5,4)	0	5 (7,2)	3 (4,3)	2 (3,3)	0
Zerebrales Ödem	1 (1,4)	0	1 (1,4)	0	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	1 (1,4)	0	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0
Neuaufreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung	9 (12,2)	1 (1,6)	26 (37,7)	21 (30,4)	6 (10,0)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (1,4)	0	5 (7,2)	4 (5,8)	2 (3,3)	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	5 (6,8)	1 (1,6)	15 (21,7)	12 (17,4)	3 (5,0)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	3 (4,1)	0	5 (7,2)	4 (5,8)	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Sekundäre maligne Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Insertionsstelle des Vektors)	4 (5,4)	0	7 (10,1)	2 (2,9)	4 (6,7)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	3 (4,3)	0	2 (3,3)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	3 (4,1)	0	4 (5,8)	2 (2,9)	2 (3,3)	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: CTL019**B2001X** Tabelle 97, Tabelle 98, Tabelle 99

Tabelle 4-160: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020			post-Infusion			
	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 20
Patienten mit UE ..., n (%)						
Gesamt	36 (48,6)	7 (11,1)	43 (62,3)	35 (50,7)	14 (23,3)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	4 (5,8)	5 (7,2)	1 (1,7)	0
CTCAE-Grad 2	4 (5,4)	1 (1,6)	2 (2,9)	1 (1,4)	2 (3,3)	0
CTCAE-Grad 3	23 (31,1)	5 (7,9)	21 (30,4)	14 (20,3)	10 (16,7)	0
CTCAE-Grad 4	9 (12,2)	1 (1,6)	16 (23,2)	15 (21,7)	1 (1,7)	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom	2 (2,7)	1 (1,6)	28 (40,6)	28 (40,6)	0	0
CTCAE-Grad 1	0	0	6 (8,7)	6 (8,7)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	1 (1,6)	2 (2,9)	2 (2,9)	0	0
CTCAE-Grad 3	2 (2,7)	0	7 (10,1)	7 (10,1)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	13 (18,8)	13 (18,8)	0	0
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	17 (23,0)	2 (3,2)	5 (7,2)	4 (5,8)	1 (1,7)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	1 (1,4)	0	1 (1,7)	0
CTCAE-Grad 2	1 (1,4)	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	13 (17,6)	1 (1,6)	3 (4,3)	3 (4,3)	0	0
CTCAE-Grad 4	3 (4,1)	1 (1,6)	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Infektionen	22 (29,7)	4 (6,3)	18 (26,1)	9 (13,0)	13 (21,7)	0
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	3 (4,1)	0	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (3,3)	0
CTCAE-Grad 3	11 (14,9)	4 (6,3)	14 (20,3)	6 (8,7)	10 (16,7)	0
CTCAE-Grad 4	8 (10,8)	0	3 (4,3)	2 (2,9)	1 (1,7)	0

Studie	Tisagenlecleucel					
	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020						
Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a	5 (6,8)	0	9 (13,0)	8 (11,6)	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (1,4)	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	2 (2,9)	1 (1,4)	1 (1,7)	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	4 (5,4)	0	5 (7,2)	5 (7,2)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Tumorlysesyndrom	1 (1,4)	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.						
a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie						
Quelle: [87] Tabelle 101, Tabelle 102, Tabelle 103						

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **B2001X** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel					
B2001X Datenschnitt: 13. Oktober 2020	Alle Patienten ITT (enrolled) N = 74		Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69			
Patienten mit UE ..., n (%)	vor Behandlung N = 74	während Lympho- depletion N ^c = 63	post-Infusion			
			Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 69	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 69	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 60	ab Monat 13 bis Monat 60nach Infusion N ^c = 20
Gesamt	6 (8,1)	1 (1,6)	8 (11,6)	4 (5,8)	3 (5,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	1 (1,6)	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	3 (4,1)	0	4 (5,8)	2 (2,9)	1 (1,7)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	3 (4,1)	0	4 (5,8)	2 (2,9)	2 (3,3)	0
Neuaufreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung	3 (4,1)	1 (1,6)	3 (4,3)	3 (4,3)	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	1 (1,6)	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	3 (4,1)	0	2 (2,9)	2 (2,9)	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	1 (1,4)	1 (1,4)	0	0
Sekundäre bösartige Erkrankungen (einschließlich Oligo- oder Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle)	2 (2,7)	0	5 (7,2)	1 (1,4)	3 (5,0)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	2 (2,9)	0	1 (1,7)	1 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	2 (2,7)	0	3 (4,3)	1 (1,4)	2 (3,3)	0
Hirnödem	1 (1,4)	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (1,4)	0	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie

Quelle: [87] Tabelle 194, Tabelle 195, Tabelle 196

Tabelle 4-162: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in den Studie **B2001X**

Studie	Tisagenlecleucel
B2001X Datenschnitt 13. Oktober 2020	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 69
Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	
Nein	24 (34,8)
Ja	45 (65,2)
Maximaler Schweregrad n (%)	
1	11 (15,9)
2	12 (17,4)
3	9 (13,0)
4	13 (18,8)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom n (%)	
	1 (1,4)
Zeit bis zum Auftreten in Tagen	
n	45
Mittelwert (SD)	4,8 (2,83)
Median (Min; Max)	5,0 (1; 13)
Dauer in Tagen	
N ^a	44
Mittelwert (SD)	k.A.
Median (Min; Max)	7 (5; 9)
Zeit bis zu einem Grad 3/4 CRS^a in Tagen	
n	22
Mittelwert (SD)	6,1 (2,84)
Median (Min; Max)	6,0 (2; 11)
Systemische Anti-Zytokin-Therapie, n (%)	
Tocilizumab	18 (26,1)
Kortikosteroide	4 (5,8)
Siltuximab	2 (2,9)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: für 1 Patienten konnte die Dauer nicht bestimmt werden. Quelle: [87] Tabelle 106, Tabelle 108	

100 % der Patienten wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein UE auf. UE der Grade 3/4 traten bei insgesamt 85,5 % der Patienten der **B2001X**-Studie auf. Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion ist in den ersten acht Wochen deutlich höher als im nachfolgenden Zeitraum. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3/4) während der Lymphozytendepletion bei 42,8 %, innerhalb der ersten acht Wochen bei 72,5 %, im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" bei 45,0 % und "nach einem Jahr" bei 10,0 %. Schwerwiegende UE aller Grade und zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 72,5 % der Patienten auf. 95,7 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten wiesen zu irgendeinem Studienzeitpunkt mindestens ein UE von besonderem Interesse auf und 62,3 % mindestens ein schweres UE von besonderem Interesse (Tabelle 4-158, Tabelle 4-160).

Zu den AESI basierend auf identifizierten Risiken zählten das CRS, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom. Basierend auf den aktuellen klinischen Erfahrungen treten die UE von besonderem Interesse typischerweise innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und klingen anschließend wieder ab. Die im Studienreport enthaltene Liste der AESI entspricht dem aktuellen Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel.

Das **CRS** trat innerhalb der ersten 8 Wochen nach Infusion bei 66,7 % der Patienten auf (31,8 % von den Graden 3 und 4). Im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" trat es bei einem Patienten auf und nach mehr als einem Jahr nach der Infusion trat es bei keinem Patienten mehr auf (Tabelle 4-158).

Eine **Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 40,6 % der Patienten auf (Tabelle 4-158).

Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 55,1 % der Patienten auf (Tabelle 4-158).

Infektionen traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 65,2 % der Patienten auf. Infektionen der Grade 3 und 4 traten bei 30,4 % der Patienten auf (Tabelle 4-158).

Schwerwiegende neurologische Ereignisse traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 26,1 % der Patienten auf. Bei 10,1 % der Patienten traten Ereignisse der Grade 3/4 auf (Tabelle 4-158).

Ein **Tumorlysesyndrom** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 1,4 % der Patienten auf (Tabelle 4-158). Für diesen Patienten wurde das Tumorlysesyndrom bereits vor der Behandlung verzeichnet. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden [1].

Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken trat vorrangig zeitpunktunabhängig nach Infusion eine neue oder die Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung bei 37,7 % der Patienten auf. Diese AESI traten innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und klangen mehrheitlich innerhalb von 12 Monaten nach Infusion ab. Das Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung trat auch unabhängig von Tisagenlecleucel vor der Behandlung bei 12,2 % und während der Lymphozytendepletion bei 1,6 % der Patienten auf. Ein Hirnödem trat bei einem Patienten (1,4 %) bereits vor der Behandlung auf.

Eine sekundäre maligne Erkrankung trat bei sieben Patienten (10,1 %) zeitpunktunabhängig nach der Infusion auf (Tabelle 4-159).

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
UE, alle CTCAE-Grade	27 (54,0)	19 (38,0)	12 (30,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	4 (8,0)	1 (2,0)	4 (10,0)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	9 (18,0)	7 (14,0)	3 (7,5)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	8 (16,0)	7 (14,0)	3 (7,5)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	6 (12,0)	4 (8,0)	2 (5,0)
UE, CTCAE-Grad 3/4	14 (28,0)	11 (22,0)	5 (12,5)
SUE	11 (22,0)	8 (16,0)	5 (12,5)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. Siehe hierzu auch 4.2.5.2. Quelle: [82] Tabelle 6, Tabelle 7, Tabelle 8, Tabelle 9			

Tabelle 4-164: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
SOC			
PT			
Erkrankungen des Immunsystems	7 (14,0)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	15 (30,0)	8 (16,0)	9 (22,5)

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion		
SOC	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 2 Jahre nach Infusion	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion
PT	N' = 50	N' = 50	N' = 40
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [82] Tabelle 6			

Tabelle 4-165: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4)**, die bei **mindestens 5 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion		
SOC	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 2 Jahre nach Infusion	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion
PT	N' = 50	N' = 50	N' = 40
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (18,0)	7 (14,0)	4 (10,0)
COVID-19 Pneumonie	n.e.	n.e.	2 (5,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (6,0)	3 (6,0)	n.e.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [82] Tabelle 6			

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE..., n (%)	post-Infusion		
SOC PT	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (14,0)	5 (10,0)	3 (7,5)
COVID-19 Pneumonie	n.e.	n.e.	2 (5,0)
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 7			

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
Gesamt	20 (40,0)	12 (24,0)	9 (22,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (4,0)	0	2 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	8 (16,0)	4 (8,0)	3 (7,5)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	6 (12,0)	6 (12,0)	2 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	4 (8,0)	2 (4,0)	2 (5,0)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	4 (8,0)	3 (6,0)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	4 (8,0)	3 (6,0)	0

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0
Infektionen	15 (30,0)	8 (16,0)	9 (22,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	2 (4,0)	0	2 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	4 (8,0)	1 (2,0)	3 (7,5)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	5 (10,0)	5 (10,0)	2 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	4 (8,0)	2 (4,0)	2 (5,0)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	2 (4,0)	2 (4,0)	0
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	2 (4,0)	2 (4,0)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 8			

Tabelle 4-168: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI [A2205B]) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **B2001X (LTFU)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
Gesamt	8 (16,0)	6 (12,0)	2 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (2,0)	0	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	5 (10,0)	4 (8,0)	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion	1 (2,0)	0	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	1 (2,0)	0	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	0	0	0
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	7 (14,0)	6 (12,0)	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	5 (10,0)	4 (8,0)	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [82] Tabelle 10

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
Gesamt	7 (14,0)	5 (10,0)	3 (7,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	4 (8,0)	3 (6,0)	2 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (2,5)
Infektionen	7 (14,0)	5 (10,0)	3 (7,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 3</i>	4 (8,0)	3 (6,0)	2 (5,0)
<i>CTCAE-Grad 4</i>	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (2,5)

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 9			

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **B2001X (LTFU [A2205B])** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel		
B2001X (LTFU [A2205B]) Datenschnitt 03. Mai 2022	Alle Patienten Safety Set (infused) N = 50		
Patienten mit UE ..., n (%)	post-Infusion		
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 50	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 50	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 40
Gesamt	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0
Neuaufreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 1</i>	0	0	0
<i>CTCAE-Grad 2</i>	0	0	1 (2,5)
<i>CTCAE-Grad 3</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0
<i>CTCAE-Grad 4</i>	1 (2,0)	1 (2,0)	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [82] Tabelle 11			

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die 50 Patienten der **B2001X**-Studie, welche in die Langzeitnachbeobachtung eingingen, wurden in den vorangegangenen Tabellen

dargestellt (Tabelle 4-163, Tabelle 4-164, Tabelle 4-165, Tabelle 4-166, Tabelle 4-167, Tabelle 4-168, Tabelle 4-169 und Tabelle 4-170), um das Sicherheitsprofil zu untermauern.

54,0 % der Patienten wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt in der **LTFU (A2205B)**-Studie ein UE auf. Schwere sowie schwerwiegende UE zeigten sich bei 28,0 % bzw. 22,0 % der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeitnachbeobachtung. Das Auftreten von UE nahm im Laufe der Langzeitnachbeobachtung kontinuierlich ab (Tabelle 4-163). Bezüglich UE für den Zeitraum ab 5 Jahren nach Infusion liegen aufgrund des Zeitraums der Studie B2001X aktuell noch keine Daten vor.

AESI basierend auf identifizierten Risiken wiesen 40,0 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt der Langzeitnachbeobachtung auf (Tabelle 4-163). Am häufigsten waren dabei Infektionen, die bei 30,0 % der Patienten zeitpunktunabhängig nach der Infusion auftraten. Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie wurde bei 8,0 % der Patienten und schwerwiegende neurologische Ereignisse bei 4,0 % der Patienten beobachtet (Tabelle 4-167). Schwerwiegende AESI basierend auf identifizierten Risiken traten zeitpunktunabhängig nach der Infusion bei 14,0 % der Patienten auf. Bei allen Ereignissen handelte es sich um Infektionen (Tabelle 4-169).

Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken trat zeitpunktunabhängig nach der Infusion in der Langzeitnachbeobachtung eine Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion bei einem Patienten (2,0 %) auf. Ein Neuaufreten oder eine Exazerbation einer Autoimmunerkrankung wurde bei 14,0 % der Patienten dokumentiert (Tabelle 4-168). Schwerwiegende AESI basierend auf potenziellen Risiken traten bei 2 Patienten (4,0 %) zeitpunktunabhängig nach der Infusion auf. In beiden Fällen handelte es sich um ein Neuaufreten oder eine Exazerbation einer Autoimmunerkrankung (Tabelle 4-170).

Fazit

Insgesamt ist anzumerken, dass es sich bei der Patientenpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets um ein schwer krankes Patientenkollektiv handelt, das bereits stark toxische Vorbehandlungen erfahren hat. Es können späte Toxizitäten in Folge der chemotherapeutischen Vorbehandlungen auftreten. Daher ist bei den beobachteten Ereignissen bisweilen nicht klar, inwiefern es sich um Tisagenlecleucel-induzierte Nebenwirkungen oder um mögliche späte Nebenwirkungen von Chemotherapien handelt. Tisagenlecleucel wird als Einmalgabe verabreicht. Wie die Ergebnisse der drei Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** zeigen, war das Auftreten von UE insbesondere in den 8 Wochen nach der Infusion häufig und nahm mit längerem Follow-up kontinuierlich ab. Die inzwischen vorliegenden Ergebnisse aus der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (**LTFU [A2205B]**) zu den vorgelegten Behandlungsstudien, in die jeweils 31 Patienten aus den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sowie 50 Patienten aus **B2001X** eingingen, ergaben ein ähnliches Sicherheitsprofil wie in den vorangegangenen Behandlungsstudien. Unerwünschte Ereignisse traten auch hier überwiegend im Zeitraum nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und die Häufigkeit des Auftretens von UE nahm im Laufe der weiteren Beobachtung kontinuierlich ab. Zudem wurden in keiner der

Studien im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung neue Sicherheitsrisiken identifiziert. Somit konnte das aus der pivotalen Studie **ELIANA** bekannte Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel in **ENSIGN** und **B2001X** sowie der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (**LTFU [A2205B]**) bestätigt werden. Zusätzlich zeigt die Erhebung der Lebensqualität, dass die aufgetretenen Nebenwirkungen nicht zu Einbußen bei der Lebensqualität führen, sondern es – im Gegenteil – bei Patienten nach Tisagenlecleucel-Infusion sogar zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität kommt (s.a. Abschnitt 4.3.2.3.3.3).

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die Darstellung orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfbüros. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Von den insgesamt 11 Studienzentren der Studie **B2001X** befanden sich 8 Studienzentren in Europa, sodass von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen wird.

Von den 28 Studienzentren der Studie **A2205B** befinden sich 13 Studienzentren in Europa, sodass die Studienergebnisse auf Deutschland übertragbar sind.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Eine detaillierte Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Die Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen befindet sich in Tabelle 4-171.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für die Studie **ELIANA** (finaler Datenschnitt: 17. November 2022) sind dem separaten Anhang 4-H.1, für die Studie **ENSIGN** (finaler Datenschnitt: 24. Mai 2019) dem separaten Anhang 4-H.2, für die Studie **B2001X** (finaler Datenschnitt: 13. Oktober 2020) dem separaten Anhang 4-H.3 und für den adjustierten Vergleich dem separaten Anhang 4-H4 zu entnehmen.

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

Tabelle 4-171: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhangslose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Registerstudie nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich (Tisagenlecleucel vs. PID Register)																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	●	●	n.d.	n.d.	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	●	●	n.d.	n.d.	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.	●	n.d.	n.d.
ELIANA																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Minimale Resterkrankung (MRD)	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhanglose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
	Remissionsdauer (DOR)	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Ereignisfreies Überleben (EFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rezidivfreies Überleben (RFS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-VAS	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität																		
PedsQL	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit																		
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○
ENSIGN																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhanglose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	●	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○
Minimale Resterkrankung (MRD)	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Remissionsdauer (DOR)	●	●	●	●	●	●	n.d.	●	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.
Ereignisfreies Überleben (EFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Rezidivfreies Überleben (RFS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit																		
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	○	○
B2001X																		
Mortalität																		
Gesamtüberleben	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d.	n.d.	○

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

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/ BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥5 zusammenhanglose	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Morbidität																		
Gesamtremissionsrate (ORR)	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	○
Minimale Resterkrankung (MRD)	●	●	●	●	●	n.d	n.d	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	n.d
Remissionsdauer (DOR)	●	●	●	●	●	n.d	n.d	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	n.d
Ereignisfreies Überleben (EFS)	●	●	●	●	●	n.d	n.d	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	n.d
Rezidivfreies Überleben (RFS)	●	●	●	●	●	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	n.d	n.d	○
Verträglichkeit																		
Unerwünschte Ereignisse	●	●	●	●	●	○	○	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	n.d	○
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.																		

Die Subgruppenanalysen der einarmigen Studien sind in den separaten Anhängen 4-H1-3 umfassend dargestellt. Da aufgrund des einarmigen Designs der präsentierten Studien bei den Subgruppenanalysen keine statistisch signifikanten Unterschiede auftreten können, werden die Ergebnisse gemäß den Anforderungen in Abschnitt 4.3.1.3.2 in einem separaten Anhang von Modul 4 aufgeführt.

Die Interaktionsterme der Subgruppenanalysen für die Hauptanalyse des adjustierten Vergleichs sind in Tabelle 4-172 dargestellt (die Ergebnisse der ergänzenden Analyse des adjustierten Vergleichs sind im separaten Anhang 4-H4 dargestellt).

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

Tabelle 4-172: Übersicht der Interaktionstests der Wirksamkeitsendpunkte des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Erkrankungs-/ Rezidivstatus	SZT vor Baseline	Region	Eignung für eine SZT	Baseline Tumorlast im Knochenmark	Extramedulläre Erkrankung zu Baseline	Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL	Mixed-Lineage Leukämie (MLL) Rearrangement	Hypodiploidie	BCR-ABL1-like	Karyotyp-Komplexität ≥ 5 zusammenhangslose Abnormalitäten	Down-Syndrom	Zeit bis zum Einschluss bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Anzahl Rezidive
Registerstudie nicht-randomisierter, adjustierter Vergleich (Tisagenlecleucel vs. SOC)																		
Mortalität																		
OS	0,6815	0,1403	n.d.	n.d.	0,3552	0,0004	0,1330	n.d.	0,0252	0,4051	0,2217	0,5703	n.d.	n.d.	n.d.	0,0745	n.d.	n.d.
Morbidität																		
ORR	0,9560	0,9352	n.d.	n.d.	0,0426	0,0000	0,3767	n.d.	0,0122	0,9342	0,0396	0,9112	n.d.	n.d.	n.d.	0,8683	n.d.	n.d.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.																		

Mit der Anzahl durchgeführter Interaktionstests steigt die erwartete Zahl falsch positiver Testergebnisse bei zugrundeliegendem $\alpha = 0,05$ je Test. In den durchgeführten Interaktionstests zeigten sich wenige bis keine Effektmodifikationen für ein bestimmtes Subgruppenmerkmal. Die Effektrichtung bei den Subgruppen mit Beleg auf Interaktion ist überwiegend gleichgerichtet. Beim Gesamtüberleben ist die Effektrichtung immer gleichgerichtet und spiegelt insbesondere bei der Subgruppe zur vorangegangenen SZT die unterschiedlichen Prognosen unter SOC wider. In der Gesamtschau aller Subgruppenanalysen inkl. der einarmigen Studien zeigte sich über die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit ein konsistentes Bild der Wirkung von Tisagenlecleucel. Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens nicht nach Subgruppen differenziert.

Gemäß Verfahrensordnung sind für Orphan Drugs nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen. Aus Transparenzgründen sind die detaillierten Ergebnisse zu allen oben genannten Subgruppenanalysen zusätzlich im separaten Anhang 4-H abgelegt.

Die detaillierten Subgruppenergebnisse für die Subgruppen mit Beleg auf Interaktion werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt, alle Subgruppenanalysen finden sich im separaten Anhang 4-H4.

Tabelle 4-173: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Erkrankung-/Rezidivstatus** des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Studie		Tisagenlecleucel ^a	Standard of Care	Behandlungseffekt	
	Skala Kategorie	Alle Patienten ITT (enrolled)	Kontrollarm gepoolte Registerdaten	RR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse					
gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten					
<i>Gesamtremissionsrate (ORR)</i>					
		Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
	refraktär	27/48 (56,2)	32/60 (54,2)	1,05 [-0,75; 1,48]; 0,8465	0,0426
	rezidiert	134/188 (71,3)	113/219 (51,3)	1,40 [1,19; 1,64]; <0,001	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Datenschnitte für gepoolte Studien: ELIANA : 17. November 2022; ENSIGN : 24. Mai 2019; B2001X : 13. Oktober 2020 (LPLV); LTFU (A2205B) : 03. Mai 2022					

Tabelle 4-174: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **SZT vor Baseline** des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Studie		Tisagenlecleucel ^a	Standard of Care	Behandlungseffekt	
	<i>Skala</i> Kategorie	Alle Patienten ITT (enrolled)	Kontrollarm gepoolte Registerdaten		
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse					
gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten					
Gesamtüberleben (OS)					
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
	Nein	47/105 (44,8)	68/129 (52,8)	0,91 [0,60; 1,37]; 0,6150	0,0004
	Ja	56/131 (42,7)	113/152 (74,2)	0,37 [0,25; 0,54]; <0,001	
Gesamtremissionsrate (ORR)					
		Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
	Nein	67/105 (63,8)	91/128 (70,8)	0,91 [0,76; 1,09]; 0,3261	<0,001
	Ja	94/131 (71,8)	54/151 (35,9)	2,01 [1,58; 2,55]; <0,001	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Datenschnitte für gepoolte Studien: ELIANA : 17. November 2022; ENSIGN : 24. Mai 2019; B2001X : 13. Oktober 2020 (LPLV); LTFU (A2205B) : 03. Mai 2022					

Tabelle 4-175: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Baseline Tumorlast im Knochenmark** des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Studie		Tisagenlecleucel ^a	Standard of Care	Behandlungseffekt	
	Skala Kategorie	Alle Patienten ITT (enrolled)	Kontrollarm gepoolte Registerdaten		
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse					
gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten					
Gesamtüberleben (OS)					
		Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
	Hoch	81/160 (50,6)	46/78 (59,5)	11,04 [5,59; n.b.]; 0,2975	0,0252
	Niedrig	23/73 (30,1)	43/72 (59,8)	18,79 [9,13; n.b.]; 0,0003	
	Unbekannt	0/3 (0,0)	92/131 (69,8)	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.	
Gesamtremissionsrate (ORR)					
		Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
	Hoch	97/160 (60,6)	52/78 (66,5)	0,91 [0,75; 1,12]; 0,3945	0,0122
	Niedrig	61/73 (83,6)	48/72 (66,9)	1,25 [1,03; 1,51]; 0,0217	
	Unbekannt	3/3 (100,0)	45/130 (35,0)	n.b. [n.b.; n.b.]; n.b.	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Datenschnitte für gepoolte Studien: ELIANA : 17. November 2022; ENSIGN : 24. Mai 2019; B2001X : 13. Oktober 2020 (LPLV); LTFU (A2205B) : 03. Mai 2022					

Tabelle 4-176: Subgruppenanalysen für die Subgruppe **Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL** des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B)** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Studie		Tisagenlecleucel ^a	Standard of Care	Behandlungseffekt	
	Skala Kategorie	Alle Patienten ITT (enrolled)	Kontrollarm gepoolte Registerdaten	RR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse					
gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU (A2205B) vs. gepoolte Registerdaten					
<i>Gesamtremissionsrate (ORR)</i>					
		Responder n/N (%)	Responder n/N (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	Interaktion p-Wert
Negativ oder Unbekannt		153/228 (67,1)	140/271 (51,7)	1,31 [1,13; 1,51]; 0,0004	0,0396
Positiv		8/8 (100)	5/8 (61,3)	163 [0,93; 2,86]; 0,2000	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
a: Datenschnitte für gepoolte Studien: ELIANA : 17. November 2022; ENSIGN : 24. Mai 2019; B2001X : 13. Oktober 2020 (LPLV); LTFU (A2205B) : 03. Mai 2022					

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie **ELIANA**:

- Studienbericht [10]:

1) Novartis. Final Study Report. Clinical Development. Tisagenlecleucel/CTL019. CCTL019B2202. 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. Stand: 21.03.2023. 2023.

- Zusatzanalysen [80]:

2) Novartis. CCTL019B2202. 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. Zusatzanalysen. 2023.

- Studienregistereinträge [60-62]:

3) Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02435849. 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 [online]. Stand: 02.02.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849> [Zugriff: 15.08.2023]. 2023.

4) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02435849. 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 [online]. Stand: 29.07.2022. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849> [Zugriff: 15.08.2023]. 2022.

5) Novartis pharmaceuticals. EU-CTR: 2013-003205-25. 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 [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003205-25> [Zugriff: 10.08.2023]. 0000.

- Publikationen [52, 55-57]:

6) Hiramatsu, H., Adachi, S., Umeda, K., Kato, I., Eldjerou, L. et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2020; 111(2): 303-310.

7) Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439-48.

8) Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A. et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1710-18.

9) Laetsch, T. W., Maude, S. L., Rives, S., Hiramatsu, H., Bittencourt, H. et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(9): 1664-1669.

Studie **ENSIGN**:

- Studienbericht [11]:

10) Novartis. CCTL019B2205J - 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**). Studienbericht. Stand: 18.11.2019. 2019.

- Zusatzanalysen [81]:

11) Novartis. CCTL019B2205J. 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. Zusatzanalysen. 2020.

- Studienregistereinträge [63-66]:

12) Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02228096. 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 [online]. Stand: 23.11.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228096> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

13) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02228096. 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 [online]. Stand: 12.12.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

14) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA. 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 [online]. Stand: 02.10.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA> [Zugriff: 15.08.2023]. 2017.

15) Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2015-003736-13. 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 [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003736-13/3rd> [Zugriff: 10.08.2023]. 0000.

Studie **ELIANA** und **ENSIGN**:

- Unterlagen der G-BA Webseite [20, 30, 74-77, 93]:

16) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 A. Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie [online]. Stand: 12.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2567/2018-09-12_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.

17) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL) [online]. Stand: 17.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2568/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_ALL-D-376.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.

18) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3701/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_BAnz.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2019.

19) Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 A. Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3664/2020-03-13_Modul%204A_Tisagenlecleucel.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

20) 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]. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

21) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). Stand: 17.09.2020 [online]. Stand: 17.09.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf [Zugriff: 29.07.2021]. 2020.

22) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur 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]. Stand: 25.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3791/2020-09-17_Amendment_Tisagenlecleucel_D-529.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

Studie CCTL019B2001X

- Studienbericht [12]:

23) Novartis. Clinical Study Report. Clinical Development. CTL019 (tisagenlecleucel). CCTL019B2001X. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. Stand: 06.2021. 2021.

- Zusatzanalysen [87]:

24) Novartis. CCTL019B2001X. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. Zusatzanalysen. 2023.

- Studienregistereinträge [67-70]:

25) Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT03123939. Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 21.07.2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03123939?term=NCT03123939&rank=1> [Zugriff: 15.08.2023]. 2021.

26) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT03123939. Phase IIIb Study for Relapsed/Refractory Pediatric/Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients to be Treated With CTL019 [online]. Stand: 12.12.2020. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123939> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

27) Novartis Pharma AG. ICTRP: EUCTR2016-001991-31-AT. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019 - Phase IIIb study for CTL019. [online]. Stand: 16.11.2020. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001991-31-AT> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

28) Novartis Pharma AG. EU-CTR: 2016-001991-31. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31 [Zugriff: 10.08.2023]. 0000.

Studie CCTL019A2205B:

- Studienbericht [13]:

29) Novartis. Annual Safety Report. Clinical Development. CTL019/ tisagenlecleucel/ Kymriah®. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Release date: 01-Sep-2022. 2022.

- Zusatzanalysen [82]:

30) Novartis. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Zusatzanalysen 2023.

- Registereinträge [71-73]:

31) Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02445222. CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study (PAVO) [online]. Stand: 10.04.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445222> [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

32) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445222. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. Stand: 17.04.2023. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445222> [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

33)Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2014-001673-14. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/DE> [Zugriff: 04.08.2023]. 0000.

Studie CCTL019B2401:

- Studienbericht [14]:

34) Novartis. Annual Safety Report - CCTL019B2401 - Non-Interventional Study Protocol with secondary use of data. Stand: 30.08.2022. 2022.

- Publikation [58]:

35) Pasquini, M. C., Hu, Z. H., Curran, K., Laetsch, T., Locke, F. et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2020; 4(21): 5414-5424.

Adjustierter Vergleich mit Registerdaten:

Studienbericht [17]:

36) IGES Institut GmbH. Study Report. Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Stand: 08.2023. 2023.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen einarmige Studien vor. Um die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber SOC zu ermöglichen, wird aus den zusammengefassten (gepoolten) patientenindividuellen Daten von drei Registern mittels Adjustierung (Propensity Score Weighting) jeweils ein Kontrollarm gebildet und damit ein adjustierter Vergleich ermöglicht. Dabei wurde wie weiter oben beschrieben jeweils eine Hauptanalyse und eine ergänzende Analyse durchgeführt:

- **Hauptanalyse:** Adjustierter Vergleich der **gepoolten Populationen** der Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X** sowie Patienten der drei genannten Studien, die in die **LTFU-Studie** gingen, gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM.
- **Ergänzende Analyse:** Adjustierter Vergleich der Population der Studie **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM.

Für diese Vergleiche wurden, ausgehend von einer Literaturrecherche und einer Abstimmung mit medizinischen Experten, potenzielle Confounder / Einflussgrößen identifiziert, die den Behandlungseffekt verzerren könnten. In Übereinstimmung mit dem Rapid Report des IQWiG zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V wurde unter Verwendung von feinen Stratifizierungsgewichten auf Grundlage von Propensity Scores und einer Beurteilung der Überlappung der Verteilung der Scores der zu vergleichenden Populationen eine ausreichende Strukturgleichheit erreicht [18, 19]. Damit wird das Verzerrungspotential dahingehend verringert, dass die identifizierten Einflussgrößen nicht zu Verzerrungen des Behandlungseffektes führen. Die Darstellung für alle vorliegenden Dokumente orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCT und erlauben eine hohe Aussagekraft.

Ein adjustierter Vergleich war für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtremissionsrate möglich. Ergänzend werden zur Bewertung des Zusatznutzens daher auch die Ergebnisse der einarmigen Studien berücksichtigt (**ELIANA, ENSIGN, B2001X** und Daten aus der **LTFU A2205B** Studie). Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns grundsätzlich als hoch einzustufen. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erfolgt im Rahmen der Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.2.3. Die Bewertung der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der durch das CONSORT-Statement bzw. TREND vorgegebenen Standards in Anhang 4-E dargestellten Bewertungsbögen. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen

Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen.

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Gesamtremissionsrate (ORR)
- Minimale Resterkrankung (MRD)
- Remissionsdauer (DOR)
- Ereignisfreies Überleben (EFS)
- Rezidivfreies Überleben (RFS)
- EQ-5D-Visual Analog Scale (VAS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - UE aller Grade
 - UE der CTCAE-Grade 1, 2, 3 und 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach SOC und PT, falls
 - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
 - UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
 - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - UE von besonderem Interesse (AESI)

Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität (Gesamtremissionsrate, Minimale Resterkrankung, Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben, rezidivfreies Überleben, EQ-5D VAS): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird [29].“ Die damit verbundenen Endpunkte (Gesamtremissionsrate, Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben, rezidivfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet. Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind)“ [31]. Da auch die Therapie der pädALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Das Erreichen einer Komplettremission bzw. die Dauer der ersten Komplettremission gilt als prognostischer Faktor für das langfristige Überleben [94]. Ist bei einem Therapieansprechen auch keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar (MRD negative Erkrankung), ist die Prognose für den Patienten maximal günstig [40, 41]. Die Morbidität wurde in der Studie **ELIANA** ebenfalls über die Symptome mittels des EQ-5D–VAS erfasst. Der patientenberichtete Endpunkt spiegelt direkt das subjektive Krankheitsempfinden und die damit verbundene Krankheitslast des Patienten wider [33]. Die Erfassung der Symptome mittels des EQ-5D-VAS ist somit als patientenrelevant zu betrachten [34, 35].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert [28].

Aufgrund der einarmigen Studiendesigns der Studien im Interventionsarm und der Registerdaten im Kontrollarm kann bei der Bewertung des Zusatznutzens maximal ein **Anhaltspunkt** abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Therapeutischer Bedarf im Anwendungsgebiet

Die Behandlung der ALL unterscheidet sich nicht zwischen Kindern und jungen Erwachsenen. Laut der European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie sollen sich Behandlungsprotokolle für junge Erwachsene an pädiatrischen Behandlungsprotokollen orientieren [95]. Es werden, in Abhängigkeit von der patientenindividuellen Situation und der Therapielinie, verschiedene Chemotherapie- bzw. Reinduktionsprotokolle mit oder ohne nachfolgende alloSZT als mögliche Therapieoptionen eingesetzt oder eine palliative Versorgung eingeleitet.

Die Primärbehandlung dient dem Erreichen einer kompletten Remission mit dem Ziel der Heilung. Sie besteht aus einer mehrwöchigen Induktionstherapie mit anschließender Konsolidierungstherapie und einer nachfolgenden Erhaltungstherapie [42]. Die Gesamtdauer der Erstlinienbehandlung beträgt in etwa zwei Jahre.

Verbesserungen der Behandlungsprotokolle haben in den letzten Jahrzehnten zu einer deutlichen Steigerung der Überlebensrate geführt [96]. Trotz Fortschritten in der Behandlung

sprechen etwa 20 % der pädiatrischen ALL-Patienten entweder nicht auf die initiale Therapie an oder erleiden im Anschluss an die Therapie ein Rezidiv [96].

Sowohl die aktuelle Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) als auch die der NCCN verweisen darauf, dass CAR-T-Zelltherapien bzw. Tisagenlecleucel eine zusätzliche Therapieoption bei pädiatrischer ALL und junger Erwachsenen ALL darstellen [84, 97].

Refraktäre Patienten oder Patienten mit einem Rezidiv nach mindestens zwei Therapielinien

Bei den Patienten, die nach zwei oder mehr Chemotherapie-Zyklen keine komplette Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung [98]. Primär refraktäre Patienten haben eine schlechte Prognose. Das Fünfjahresüberleben liegt bei 30 % [99], es existiert keine Standardbehandlung. Für diese Patienten kann mit einer konventionellen Chemo- bzw. zielgerichteten Therapie kein komplettes Ansprechen (CR1) erreicht werden kann. Es gibt für diese Patienten die Option einer palliativen Therapie auf Basis einer konventionellen Chemo- bzw. zielgerichteten Therapie, zusätzlich seit 2018 aber auch die Möglichkeit einer CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel, wodurch Aussicht auf eine langfristige Remission und Heilung der Erkrankung besteht [84, 97, 100, 101].

Von den Patienten, die auf eine Erstlinientherapie ansprechen (CR1), erleiden etwa 21 % ein Rezidiv [102]. Zwar zeigen 83 % der Patienten mit Frührezidiv bzw. 93 % der Patienten mit Spätrezidiv nach CR1 zunächst ein Ansprechen auf die Zweitlinientherapie, 73 % der Patienten erleiden aber innerhalb von fünf Jahren ein weiteres Rezidiv. Auf eine Drittlinentherapie spricht nur noch weniger als die Hälfte der Patienten an (44 %) und nur 15 % der Patienten sind nach fünf Jahren noch rezidivfrei. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einem Rezidiv nach der ersten Komplettremission bei rund 30 % und sinkt für Patienten mit einem zweiten oder weiterem Rezidiv auf unter 10 % [103, 104].

In der S1-Leitlinie wird zur Behandlung der ALL bei Kindern im Falle eines Rezidivs generell die Aufnahme in klinische Studien empfohlen [42]. Auch das NCCN sieht einen Einschluss in eine klinische Studie als bevorzugte Option [84]. Die DGHO-Leitlinien verweisen auf die vielversprechenden Ergebnisse, die zur Anwendung von CAR-T-Zellen bei der ALL vorliegen [97].

Bei Anwendung einer konventionellen oder zielgerichteten Therapie bei rezidivierten Patienten ist das Ziel, eine erneute komplette Remission und die anschließende Stammzelltransplantation (alloSZT) als potenziell kurative Therapieoption zu erreichen, sofern die Patienten individuell dafür geeignet sind. Mangels passenden Stammzellspenders oder aufgrund von Komorbiditäten bedingt durch die Grunderkrankung oder vorangegangene Therapielinien scheiden bis zu 50 % der Patienten für eine Behandlung mit einer alloSZT aus [97].

Die empfohlenen Therapieregime für die Rezidivsituation orientieren sich dabei vorwiegend an den Schemata der verschiedenen Studiengruppen. So nennt die S1-Leitlinie eine Reihe von Wirkstoffen, die vorzugsweise zur Reinduktion eingesetzt werden sollen. Grundsätzlich kommt

daraus nur eine Auswahl der genannten Substanzen in festgelegter Abfolge zum Einsatz. Ein Standardprotokoll wird nicht empfohlen, doch wird insbesondere auf das Behandlungsprotokoll der ALL-BFM-Gruppe (BFM: Berlin-Frankfurt-Münster) Bezug genommen [42].

Die eingesetzten Hochdosischemotherapie-Regime sind oft mit opportunistischen Infektionen, Mukositis, zentralen oder peripheren Neuropathien, Osteonekrosen, Embolien, Endokrinoopathien, Nierentoxizität und Pankreatitis assoziiert [105]. Zusätzlich besteht durch die intensive Therapie grundsätzlich ein Risiko für Folgeerkrankungen und Toxizitäten. Zu den kurz- und langfristigen Toxizitäten zählen Neutropenien, Infektionen, Neurotoxizität, Kardiotoxizität, Thrombosen und Osteonekrosen [106]. Etwa 1–2 % der pädiatrischen ALL-Patienten versterben aufgrund Chemotherapie-bedingter Toxizität, noch bevor eine Remission erreicht wurde, weitere 1–2 % versterben aufgrund von Toxizitäten in der Remissionsphase [107]. Patienten mit refraktären Erkrankungen leiden unter diesen Nebenwirkungen ohne erfolgreiches Erreichen eines Ansprechens. Patienten mit mehrfachen Rezidiven sind durch die wiederholte intensive Behandlung einem höheren Risiko für therapieassoziierte Schäden ausgesetzt. Rezidive erhöhen außerdem das Risiko von Sekundärmalignomen [108].

Fortschritte in der Therapie wurden in diesem therapeutischen Einsatzgebiet zuletzt mit Inotuzumab-Ozogamicin (zugelassen für erwachsene CD22-positive B-Vorläufer-ALL Patienten) [109] und Blinatumomab (zugelassen für Erwachsene und Kinder mit ALL) erreicht [110]. Beide Substanzen zeigten in der Behandlung von Rezidiven und Chemotherapie-refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL als Brückentherapien zur alloSZT, verglichen mit Standardchemotherapien, signifikant bessere Ergebnisse [97]. Die Rate an kompletten Remissionen, als Voraussetzung für eine erfolgreiche alloSZT, konnte mit Blinatumomab erhöht werden. Dennoch bleibt der Anteil an Patienten, die eine komplette Remission erreichen, mit 39 % niedrig. Die Remissionsdauer ist in der Regel kurz, das mediane rückfallfreie Überleben liegt bei 4,4 Monaten. Bei der Anwendung von Blinatumomab traten u. a. Anämie (36 %), Thrombozytopenie (21 %), Febrile Neutropenie (17 %), Hypokaliämie (17 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT) bzw. AST (16 % bzw. 11 %) und ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) bei 6 % der Patienten auf [104, 111].

Eine Option mit kurativem Potenzial ist die CAR-T-Zelltherapie mit Tisagenlecleucel, welche seit 2018 zur Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) sowie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie und seit 2022 bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie zugelassen ist.

Patienten mit Rezidiv nach allogener Transplantation

Trotz des potentiell kurativen Ansatzes einer allogenen Stammzelltransplantation erleiden 29,2 % der Patienten nach einer erfolgreichen ersten Transplantation ein Rezidiv, die

Fünffjahresüberlebensrate liegt bei 59,7 % [104]. Wird eine Transplantation trotz des fehlenden Ansprechens auf die Induktionstherapie durchgeführt, liegt die Zweijahresüberlebensrate bei nur 15,3 % [112].

Mit jedem weiteren Rezidiv sinkt der Anteil der Patienten, die tatsächlich eine alloSZT erhalten können, weiter und liegt nach zweitem oder drittem Rezidiv bei nur noch 22 % bzw. 9 % [113]. Ein Teil der Patienten, die nach einer alloSZT einen Rückfall erleiden, kann ein weiteres Mal transplantiert werden. Eine Analyse des CIBMTR (*Center for International Blood and Marrow Transplant Research*) Registers gibt 17,3 % für die Häufigkeit einer zweiten alloSZT an. Die Überlebenschancen für diese Patienten sind jedoch gering: Die Fünffjahresüberlebensrate für Patienten nach einer zweiten alloSZT fällt auf 21,6 % und das mediane Gesamtüberleben liegt bei 12,9 Monaten. Oft bleibt diesen Patienten nur noch eine palliative Behandlung oder der Einschluss in eine Studie mit experimenteller Therapie.

Bei der Therapieentscheidung ist neben der Erfolgsaussicht auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen. In einer retrospektiven Analyse wurde das mit einer allogenen Transplantation verbundene durchschnittliche Mortalitätsrisiko auf 22,1 % beziffert. Die Hauptursachen hierfür sind interstitielle Pneumonien, Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen und Infektionen [114, 115]. Zudem ist die Transplantation mit weiteren schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert [116-118].

Zu den Spätfolgen einer allogenen Stammzelltransplantation gehören [119]:

- chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen (*Graft-versus-Host-Disease*, GvHD),
- Lungenschäden,
- Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht,
- hormonelle Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Wachstumsverzögerung, Schilddrüsenfunktionsstörungen, gestörter Knochenstoffwechsel, Infertilität),
- dentale Komplikationen (z. B. verzögerter Zahnwechsel, erhöhte Kariesneigung),
- Entwicklung eines Katarakts,
- erhöhtes Risiko für maligne Zweiterkrankungen.

Darüber hinaus kann bei einigen Patienten die Entwicklung von Zweitmalignomen nach erfolgreicher Transplantation beobachtet werden. Dies ist eine seltene, aber schwerwiegende Konsequenz der Erkrankung und ihrer Therapie [104].

Zusammenfassend handelt es sich beim Patientenkollektiv der Kinder, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL um Patienten in einer schwierigen Therapiesituation und mit ungünstiger Prognose, d. h. einer sehr kurzen Lebenserwartung. Diese Patienten wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen besonderen und dringenden Therapiebedarf. In dieser schwierigen Therapiesituation bietet der Einsatz von Tisagenlecleucel eine Behandlungsoption mit kurativem Potenzial.

Als Behandlungsoptionen kamen bis zur Zulassung von Tisagenlecleucel nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab-Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgchancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Durch Tisagenlecleucel konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab [22, 43].

Für Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL, für welche bisher kein kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel seit 2018 eine reelle Chance auf Heilung und verbessert die Prognose dieser Patienten drastisch. Die Novartis Pharma GmbH hat am 13. März 2020 beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis des, gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit § 8 Abs. 1 Nr. 5 des 5. Kapitels der G-BA VerFO, eingereichten Dossiers wurde vom G-BA am 17. September 2020 ein „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ konstatiert. Der G-BA Beschluss vom 17. September 2020 wurde bis zum 1. September 2023 befristet [9]. Das vorliegende Dossier wird entsprechend zum Ablauf dieser Frist eingereicht.

Datenquellen

Da die Zulassung von Tisagenlecleucel auf Basis einarmiger Studien erfolgte und in den systematischen Literatur- und Studienregisterrecherchen weder vergleichende Studien in Form einer RCT oder eines nicht-randomisierten Vergleichs identifiziert werden konnte, wurden von Novartis für die verfahrensrelevante Fragestellung nach dem medizinischen Zusatznutzen **quantitative, adjustierte Vergleiche** von Tisagenlecleucel auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) als historische Kontrollen generiert. Der Vergleich mit historischen Kontrollen war aus zwei Gründen notwendig. Erstens wird Tisagenlecleucel bei der hier betrachteten Patientengruppe in einem Krankheitsstadium angewendet, in dem alle für einen Kontrollarm in Frage kommenden zugelassenen Vergleichstherapien bereits vorgelagert eingesetzt wurden und damit therapeutisch ausgeschöpft sind – faktisch kommt keine zVT für eine vergleichende Studie in Frage. Zum anderen ist unter Berücksichtigung der klinischen Versorgungspraxis eine stark eingeschränkte Rekrutierbarkeit in Deutschland für diese Patienten zu berücksichtigen. Daher ist die Durchführung einer prospektiven vergleichenden Studie in der Indikation der refraktären oder rezidivierten pädiatrischen B-Zell-ALL derzeit nicht umsetzbar und ein retrospektiver Vergleich mit historischen Daten aus der

Versorgungsrealität zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens als adäquat einzustufen. Der G-BA hat in einem vergleichbaren Fall die Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung aufgrund des Fehlens einer zVT und damit der nicht zu erwartenden Verbesserung der medizinischen Evidenzgrundlage als nicht umsetzbar erachtet [15].

Die Daten für den Vergleichsarm zu Tisagenlecleucel wurden aus den drei größten Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum bezogen:

- ALL-REZ BFM Register (Charité Berlin): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren, therapierefraktär oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv; eingeschlossen bis September 2017 mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit, mindestens jedoch bis Ende 2019.
- GMALL-Register (Universitätsklinikum Frankfurt): Erwachsene ≥ 18 Jahre, therapierefraktär oder mit Rezidiv nach SZT, oder zweites oder späteres Rezidiv (unabhängig von einer SZT); eingeschlossen bis September 2017 mit längstmöglicher Nachbeobachtungszeit, mindestens jedoch bis Ende 2019.
- ALL-SCT BFM Register (Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien): Kinder und Jugendliche < 18 Jahren mit einem Rezidiv nach SZT; Rekrutierung bis 2013 (letzter Patient eingeschlossen), mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit.

Diese Patientenregister sind nach Kenntnis des Sponsors die einzigen Register, die mit der Erhebung von Daten über pädiatrische Patienten und junge Erwachsene (bis einschließlich 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierender akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL) beauftragt sind und bilden damit die relevanten Quellen für die Auswertung von PID im deutschsprachigen Raum. Das GMALL wurde dabei für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung vom IQWiG als geeignete primäre Datenquelle bewertet [16].

Um die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber vorhandener Therapieoptionen in der Realversorgung (SOC) zu ermöglichen, wurde aus den zusammengefassten (gepoolten) patientenindividuellen Daten dieser drei Register mittels Adjustierung (Propensity Score Weighting) jeweils ein Kontrollarm für folgende Vergleiche gebildet:

- **Hauptanalyse:** Adjustierter Vergleich der **gepoolten Populationen** der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** sowie der Patienten dieser drei klinischen Studien, die in die -Studie **A2205B** eingingen, gegen einen Kontrollarm (Standardversorgung; SOC) auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM.
- **Ergänzende Analyse:** Adjustierter Vergleich der Population der Studie **ELIANA** gegen einen Kontrollarm (SOC) auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM. Die international durchgeführte **ELIANA**-Studie (Australien, Europa, Kanada, Japan, USA) ist die pivotale,

zulassungsrelevante Studie für Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund wurde spezifisch dieser Vergleich von **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der gepoolten Patientendaten der Register als ergänzende Analyse gewählt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Dossier werden für die einarmigen Studien je nach Möglichkeit der Endpunkterhebung zwei Analysepopulationen dargestellt. Zum einen die Full Analysis Set-Population (FAS, Infused Set) und zum anderen die ITT-Population (ITT, Enrolled Set).

Das Enrolled Set (ITT) umfasst alle Patienten, welche in die Studien eingeschlossen worden sind, unabhängig davon, ob sie eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Mit dieser Analysepopulation wird dem ITT-Prinzip Rechnung getragen, wie auch durch den G-BA mit Beschluss vom 7. März 2019 gefordert [20].

Die Auswertung der FAS-Population, also der Patienten, welche mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren, folgt dem Studienprotokoll der klinischen Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X**. In der Studie **ELIANA** wurden 80 der 98 eingeschlossenen Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Von den 18 Patienten, die keine Infusion erhielten, war dies auf produktbedingte Faktoren (n = 8), Tod (n = 7) oder Toxizitäten (n = 3) zurückzuführen. In **ENSIGN** waren 64 der 75 eingeschlossenen Patienten und in **B2001X** 69 der 74 eingeschlossenen Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. In der Versorgungsroutine können die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und in den Behandlungsalgorithmus integriert werden, um zu langen Wartezeiten für junge Patienten mit hohem Krankheits- und Behandlungsdruck zu vermeiden. Damit kann in der Versorgungsrealität ein Zugang zur potenziell kurativen Therapie einem größeren Anteil qualifizierter Patienten ermöglicht werden, als es unter strikten Bedingungen der klinischen Studie der Fall war, womit die FAS-Population die Versorgungsrealität besser widerspiegelt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, und ist daher mit dem Safety Set identisch.

Für die Studie **LTFU A2205B** wurden aufgrund des nicht-interventionellen Studiendesigns und der zugrundeliegenden Fragestellung dagegen nur Patienten eingeschlossen, welche mit Tisagenlecleucel behandelt worden waren. Daten der **LTFU A2205B** wurden für die Patienten mit Tisagenlecleucel-Infusion, welche in die **LTFU**-Studie eingeschlossen werden konnten, für die Auswertungen der Endpunkte Mortalität und Verträglichkeit der Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** herangezogen und in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt.

Für die adjustierten Vergleiche wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.

Im Folgenden werden sowohl die Ergebnisse der adjustierten Vergleiche für die Dimensionen Mortalität und Morbidität dargestellt. Ergänzend werden zur Bewertung des Zusatznutzens auch die Ergebnisse anderer Endpunkte der einarmigen Studien berücksichtigt (**ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und Daten aus der **LTFU [A2205B]** Studie).

ELIANA stellt die für die Zulassung maßgebliche klinische Studie dar. Beschrieben werden weiterhin **ENSIGN**, als in den USA durchgeführte multizentrische Studie, sowie die Studie **B2001X**. Ebenfalls dargestellt werden Daten der **LTFU**-Studie für verfügbare Patienten der jeweiligen Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X**. Die Ergebnisse der multizentrischen, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie **CCTL019B2401** werden im Anhang 4-G gezeigt.

Mortalität

Der adjustierte Vergleich der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und **LTFU (A2205B)** (ITT-Population, N = 236) gegenüber **SOC** (N = 281) zeigt für Tisagenlecleucel einen signifikanten Vorteil in Form einer **Verdopplung der Überlebenschancen** mit einem HR [95 % KI] von 0,57 [0,43; 0,74], $p < 0,001$. Das mediane Gesamtüberleben lag unter Tisagenlecleucel bei 43,2 Monaten gegenüber 10,4 Monaten unter SOC. Die ergänzende Analyse bestätigte diesen signifikanten Vorteil. Die mediane Beobachtungsdauer war für die gepoolten Tisagenlecleucel-Studien mit 14,4 Monaten deutlich länger als die der Register mit 6,3 Monaten.

Der ergänzende adjustierte Vergleich der Studie **ELIANA** gegen die Registerdaten bestätigte den signifikanten Vorteil für Tisagenlecleucel gegenüber **SOC** (HR [95 % KI] 0,61 [0,44; 0,86], $p < 0,001$). Das mediane OS betrug dabei in **ELIANA** 47,6 Monate gegenüber 9,13 Monate unter SOC. Die mediane Beobachtungsdauer war für **ELIANA** mit 27,8 Monaten um mehr als das Vierfache länger als die mediane Beobachtungsdauer der Register mit 6,5 Monaten.

Bei Betrachtung der Überlebensraten unter Berücksichtigung der Patienten der einarmigen Studie **ELIANA**, welche in die **LTFU A2205B** gingen, wird das kurative Potential von Tisagenlecleucel deutlich: Die 1-Jahres-Überlebensrate lag für die FAS-Population bei 77,4 %, nach 24 Monaten bei 68,2 % und nach 48 Monaten bei 58,5 %. Bereits nach zwei Jahren war dabei die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, das ab Monat 60 bei 55,5 % stabil blieb. Das mediane Gesamtüberleben wurde für die FAS-Population nicht erreicht. Für die ITT-Population der Auswertung **ELIANA** + **LTFU** betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 69,9 %, nach 24 Monaten 58,0 % sowie nach 48 Monaten 48,8 % und bildete, analog der FAS Auswertung, ab Monat 60 ein stabiles Plateau (46,3 %). Das mediane Gesamtüberleben betrug hier 47,6 Monate. Diese Auswertungen bestätigen die hohe Überlebensrate der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten nach mehreren Jahren bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von mittlerweile 53,1 Monaten der FAS-Population bzw. 29,7 Monaten der ITT-Population.

Ohne Berücksichtigung der Patienten, welche aus **ELIANA** in die Studie **A2205B** übergingen, betrug zum aktuellen Datenschnitt für die FAS-Population die 1-Jahres-Überlebensrate 77,4 %, nach 24 Monaten 68,1 % und zu Monat 48 bei 59,3 %. Dabei auffällig ist der nurmehr geringe Rückgang der Überlebenschancen ab Monat 24 mit der Ausbildung eines Plateaus ab Monat 33 und einer ab Monat 48 nahezu unveränderlichen Überlebenschancen von über 50 % – folglich war ein medianes OS für mit Tisagenlecleucel-behandelten Patienten nicht bestimmbar. Für Patienten der FAS-Population, die innerhalb von 3 Monaten nach

Behandlung eine CR oder CRi, betrug die 1-Jahres-Überlebensrate 87,9 %, nach 24 Monaten 76,8% und nach 48 Monaten 68,2 %. Auch für die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der FAS-Population mit CR / CRi zeichnete sich nach ca. 33 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion eine dauerhafte Plateaubildung der Überlebenskurve ab. Bei der Betrachtung aller der in die Studie **ELIANA** eingeschlossenen Patienten (ITT) betrug die Überlebensrate 12, 24 bzw. 48 Monate nach Studieneinschluss 69,9 %, 58,0 % bzw. 49,4 % und bildete – analog dem FAS – ab Monat 33 ein deutlich ausgeformtes Plateau. Das mediane OS betrug für die ITT 47,9 Monate und die mediane Beobachtungsdauer 26,0 Monate. Für Patienten der ITT mit CR / Cri lagen die Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 48 Monaten nach Einschluss in die Studie bei mit dem FAS vergleichbaren 92,4 %, 76,9 % bzw. 68,1%.

Die Auswertung der Studie **ENSIGN** plus der Patienten, die aus **ENSIGN** in die Studie **A2205B** übergangen (**ENSIGN** + **LTFU**) bestätigt die hohe Überlebensrate unter Tisagenlecleucel nach mehreren Jahren bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 27,6 Monaten (FAS-Population) bzw. 21,7 Monaten (ITT). Dabei sind die Ergebnisse für FAS und ITT konsistent und die Überlebensraten bildeten bereits ab Monat 45 ein stabiles Plateau bei 43,8 % nach Tisagenlecleucel-Infusion (FAS-Population) bzw. 40,2 % nach Studieneinschluss (ITT). In **ENSIGN** lagen zum Zeitpunkt des Studienendes in der FAS-Population die Überlebensraten 12 bzw. 24 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 65,4 % bzw. 54,7 %. Ab Monat 48 lag die Überlebensrate bei 24,3 %, war jedoch aufgrund hoher Zensierungsereignisse nicht sinnvoll interpretierbar. Das mediane OS betrug 29,9 Monate. Bei Patienten der FAS-Population mit CR / CRi lag das OS nach 12, 15 bzw. 24 Monaten bei 84,3 %, 81,6 % bzw. 78,7 %. Für alle in die **ENSIGN**-Studie eingeschlossenen Patienten (**ITT**), betrug die Überlebensrate 12 bzw. 24 Monate nach Einschluss in die Studie 59,9 % bzw. 56,5 %. Das mediane OS betrug 25,9 Monate, die mediane Beobachtungsdauer 13,6 Monate. Für Patienten der ITT mit CR / CRi lagen die Überlebensraten 12 bzw. 24 Monate nach Einschluss bei mit dem FAS vergleichbaren 84,3 % bzw. 79,0 %.

Die Auswertungen der Studie **B2001X** plus Langzeitnachbeobachtung (**B2001X** + **LTFU**) bestätigen ebenfalls die hohe Überlebensrate der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten. Die Ergebnisse für FAS und ITT sind konsistent und die Überlebensraten bildeten ab Monat 45 ein stabiles Plateau bei 60,6 % (FAS-Population) bzw. 57,3 % (ITT). Die Auswertung der Studie **B2001X** zum Datenschnitt vom 13. Oktober 2020 (Studienende) ergab für die FAS-Population eine 1-Jahres-Überlebensrate von 88,0 % nach Tisagenlecleucel-Infusion. Die Überlebensraten waren nach Monat 15 aufgrund der hohen Zensierungsereignisse nicht mehr sinnvoll auswertbar. Das mediane Gesamtüberleben betrug 15,1 Monate. Bei Patienten der FAS-Population mit erreichter CR / CRi lag die 1-Jahre-Überlebensrate bei 93,6 %. Für alle in die Studie **B2001X** eingeschlossenen Patienten (ITT) lag die 1-Jahres-Überlebensrate nach Studieneinschluss bei 83,2 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 17,2 Monate. Für Patienten der ITT mit erreichter CR / CRi lag die 1-Jahre-Überlebensrate bei 93,8 %.

Insgesamt zeigen die Auswertungen der drei Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** in Verbindung mit Daten aus der LTFU-Studie **A2205B** konsistent langfristig stabile Überlebensraten und verdeutlichen weiter das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel, sowohl bezogen auf die Tisagenlecleucel-Infusion (FAS-Population) als auch auf Studieneinschluss (ITT).

Tabelle 4-177: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	Tisagenlecleucel Alle Patienten ITT (enrolled) N=236	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten N = 281	
Gesamtüberleben (OS)			Erheblich
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU gegen gepoolte Registerdaten			
OS Ereignisse – n (%)	103 (43,6)	181 (64,4)	
medanes OS – Monate [95 %-KI]	43,2 [27,3; n. b.]	10,4 [6,2; 18,2]	
Behandlungseffekt HR [95 % KI], p-Wert	0,57 [0,43; 0,74] p < 0,001		
Adjustierter Vergleich Ergänzende Analyse Studien ELIANA (LTFU) gegen gepoolte Registerdaten			
OS Ereignisse – n (%)	50 (52,1)	176,1 (64,0)	
medanes OS – Monate [95 %-KI]	47,6 [17,6; n. b.]	9,1 [5,9; 17,7]	
Behandlungseffekt HR [95 % KI], p-Wert	0,61 [0,44; 0,86] p < 0,001		
	Tisagenlecleucel		
	FAS (infused)	ITT (enrolled)	
Gesamtüberleben (OS)			
ELIANA (LTFU)			
OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			
Monat 12	77,4 [66,5; 85,1]	69,9 [59,6; 78,0]	
Monat 24	68,2 [56,6; 77,3]	58,0 [47,4; 67,2]	
Monat 36	62,7 [50,9; 72,4]	52,3 [41,7; 61,8]	
Monat 48	58,5 [46,6; 68,6]	48,8 [38,2; 58,5]	
Monat 60	55,5 [43,6; 65,9]	46,3 [35,8; 56,1]	
medanes OS – Monate [95 %-KI]	n. b. [44;3; n. b.]	47,6 [19;4; n. b.]	
ENSIGN (LTFU)			
OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			
Monat 12	65,6 [52,6; 75,8]	60,1 [47,6; 70,4]	
Monat 24	57,6 [44,5; 68,6]	55,8 [43,4; 66,5]	
Monat 36	47,4 [34,6; 59,2]	43,5 [31,5; 54,8]	
Monat 48	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]	
Monat 60	43,8 [31,2; 55,8]	40,2 [28,5; 51,6]	

	Tisagenlecleucel	
	FAS (infused)	ITT (enrolled)
medianes OS – Monate [95 %-KI]	34,4 [15,1; n. b.]	28,5 [10,2; n. b.]
B2001X (LTFU)		
OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	83,1 [71,5; 90,3]	78,5 [66,9; 86,5]
Monat 24	72,7 [59,7; 82,1]	68,7 [56,0; 78,4]
Monat 36	67,5 [54,1; 77,7]	63,8 [50,9; 74,2]
Monat 48	60,6 [46,5; 72,1]	57,3 [43,8; 68,8]
Monat 60	n. b.	n. b.
medianes OS – Monate [95 %-KI]	52,2 [40,1, n. b.]	54,7 [38,8, n. b.]
Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit Komplettremission (CR / Cri)		
ELIANA		
OS (CR / Cri) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	87,9 [77,2; 93,7]	92,4 [82,8; 96,8]
Monat 24	76,8 [64,5; 85,3]	76,9 [64,6; 85,4]
Monat 36	71,7 [58,9; 81,2]	71,7 [58,9; 81,2]
Monat 48	68,2 [55,0; 78,2]	68,1 [55,0; 78,2]
medianes OS – Monate [95 %-KI]	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]
ENSIGN		
OS (CR / Cri) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	84,3 [69,9; 92,2]	84,3 [69,9; 92,2]
Monat 24	78,7 [62,8; 88,4]	79,0 [63,3; 88,5]
Monat 36	58,3 [28,6; 79,3]	58,5 [28,7; 79,4]
Monat 48	35,0 [9,5; 62,6]	35,1 [9,5; 62,7]
medianes OS – Monate [95 %-KI]	36,8 [29,9; n. b.]	37,7 [31,2; n. b.]
B2001X		
OS (CR / Cri) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	93,6 [81,5; 97,9]	93,8 [82,0; 98,0]
Monat 24	40,1 [1,3; 82,5]	40,2 [1,3; 82,5]
Monat 36	n. b.	n. b.
Monat 48	n. b.	n. b.
Monat 60	n. b.	n. b.
medianes OS – Monate [95 %-KI]	15,1 [12,9; n. b.]	17,2 [15,7; n. b.]
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis		

Morbidität²³

Die Endpunkte zur **Morbidität** untermauern weiter die Ergebnisse für das **OS**.

Gesamtremissionsrate (ORR)

Für Tisagenlecleucel zeigte sich bei der **ORR** im **adjustierten Vergleich der Hautanalyse** ein signifikanter Vorteil (RR [95 % KI] 1,31 [1,14; 1,52], $p < 0,001$) gegenüber **SOC**, gleichbedeutend mit einem um ein Drittel gesteigerten Ansprechen. Der adjustierte Vergleich der Studie **ELIANA** gegen den Kontrollarm der genannten gepoolten Registerdaten bestätigte den signifikanten Vorteil für Tisagenlecleucel gegenüber **SOC** (RR [95 % KI] 1,34 [1,12; 1,61], $p = 0,002$).

In der einarmigen Studie **ELIANA** (FAS-Population) lag die ORR zu Tag 28 und innerhalb von 3 Monaten bzw. 6 Monaten nach Infusion bei 78,8 %, 82,5 % bzw. 83,8 %. Für die ITT-Population betrug die ORR an Tag 28 sowie zu 3 bzw. 6 Monaten nach Studieneinschluss 64,3 %, 67,3 % bzw. 68,4 %. In der **ENSIGN**-Studie (FAS-Population) lag die ORR nach 28 Tagen bzw. zu 3 Monaten nach Infusion bei 81,3 % bzw. 70,3 % und veränderte sich innerhalb von 6 Monaten nicht mehr. In der ITT-Population lag die Gesamtremissionsrate nach 28 Tagen bei 69,3 % und blieb innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten nach Studieneinschluss bei 60,0 %. Für die Studie B2001X lag für die FAS-Population die ORR nach 28 Tagen bzw. innerhalb 3 Monaten nach Infusion bei 85,5 % bzw. 82,6 % und veränderte sich ebenfalls bis Monat 6 nicht mehr. Für die ITT-Population lag die ORR 28 Tage nach Studieneinschluss bei 79,7 % und innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten nach Studieneinschluss bei 77,0 %.

Minimale Resterkrankung (MRD)

In der Studie **ELIANA** lag der Anteil der Patienten der FAS-Population ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD-negativ) nach 28 Tagen, 3 bzw. 6 Monaten bei 76,3 %, 81,3 % bzw. 82,5 %. Der Anteil ist für die ITT-Population mit 62,29 %, 66,3 % bzw. 67,3 % geringer, stützt aber grundsätzlich die Daten der FAS-Population. In der Studie **ENSIGN** (FAS-Population) lag der Anteil der MRD-negativen Patienten nach 28 Tagen bzw. 3 Monaten nach Infusion bei 71,9 % bzw. 67,2 % und blieb unverändert zu Monat 6. Für die ITT-Population betrug der Anteil 61,3 %, 57,3 % und blieb unverändert zu Monat 6.

Remissionsdauer (DOR)

In der Studie **ELIANA** (FAS-Population) erreichten lag die Wahrscheinlichkeit, die erreichte Remission 12, 24 bzw. 48 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion beizubehalten, bei 68,0 %, 59,0 % bzw. 49,7 %. Die mediane Remissionsdauer lag bei 46,8 Monaten. In der Studie **ENSIGN** (FAS-Population) lag der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen nach 12 Monaten bei 70,5 % und blieb ab Monat 15 stabil bei 62,8 %. Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht.

²³ Ein adjustierter Vergleich für Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Daten in den PID-Registern nicht möglich.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Rate für das EFS, definiert als Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion (FAS-Population) bzw. Studieneinschluss (ITT) bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod jedweder Ursache oder bis zum Therapieversagen²⁴, lag in **ELIANA** (FAS-Population) 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 57,8 %, nach 24 Monaten bei 50,2 % und nach 48 Monaten bei 42,3 %. Bemerkenswert ist das nur noch geringfügige Absinken der KM-Kurve ab Monat 10 mit der anschließenden Ausbildung eines Plateaus. Das mediane EFS lag bei 28,7 Monaten. Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für alle in die Studie **ELIANA** eingeschlossenen Patienten einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12, 24 bzw. 48 nach Studieneinschluss von 53,2 %, 50,2 % bzw. 41,4 %. Das mediane EFS lag hier bei 20,7 Monaten.

In der Studie **ENSIGN** (FAS-Population) lag die Rate für das EFS 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 53,6 % und blieb ab Monat 18 stabil bei 47,8 %. Auffällig ist hier ebenfalls das nur noch geringfügige Sinken ab Monat 9 und ein sich abzeichnendes Plateau ab Monat 16. Das mediane EFS lag bei 15,6 Monaten. Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für die Studie **ENSIGN** einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12 nach Studieneinschluss von 49,7 % und blieb ab Monat 21 unverändert bei 41,9 %. Das mediane EFS lag bei 9,3 Monaten.

In der Studie **B2001X** (FAS-Population) lag die Rate für das EFS 12 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 67,3 %. Das mediane EFS betrug hier 15,1 Monate. Für alle eingeschlossenen Patienten der ITT lag die Rate des EFS 12 Monate nach Studieneinschluss bei 65,7 % und das mediane EFS bei 17,2 Monaten.

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Die Rate für das RFS, definiert als Zeit zwischen Erreichen einer CR oder CRi, je nachdem, was zuerst eintrat, bis zum Rezidiv oder Tod aufgrund jedweder Ursache während der CR oder der CRi, lag in der Studie **ELIANA** (FAS-Population) 12 Monate nach Erreichen einer Komplettremission bei 68,0 %, nach 24 Monaten bei 59,0 % und nach 48 Monaten bei 49,7 %. Das mediane RFS lag bei 46,8 Monaten. Unter Berücksichtigung von 31 Patienten der Studie **ELIANA**, welche in die LTFU **A2205B** eingingen, wurde die hohe Wahrscheinlichkeit von mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten, nach mehreren Jahren noch ohne Rezidiv zu überleben, bestätigt. Der Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve zeigt ein stabiles Plateau auch nach über 5 Jahren von 50 % und bestätigt damit das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel

Bestätigend zu diesen Auswertungen lag in der Studie **ENSIGN** die Rate für das RFS 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 70,5 % und blieb ab Monat 15 unverändert bei 62,8 %. Das mediane EFS wurde bis Studienende nicht erreicht. Auch aus **ENSIGN** gingen 31 Patienten in die Studie **A2205B** ein und die Auswertungen von **ENSIGN** + **LTFU**

²⁴ Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Progression oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie

bestätigten die Plateaubildung bei einer stabilen RFS-Rate nach über 5 Jahren von 55,7 % der Patienten.

In der Studie **B2001X** (FAS-Population) lag die Rate für das RFS innerhalb der Studie nach 9 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 76,0 %. Das mediane RFS betrug hier 14,4 Monate. Unter Berücksichtigung von 50 in die **LTFU** eingegangenen Patienten ergab sich in der Auswertung **B2001X + LTFU** eine stabile RFS-Rate von 58,8 % ab Monaten 36 nach Infusion.

Für **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X**, jeweils auch unter Einschluss der Daten aus der **LTFU A2205B** zeigte sich, unabhängig von den unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen, ein konsistentes Bild bezüglich des RFS. Die Daten stützen somit die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Die Kurvenverläufe sind annähernd identisch und auf hohem Niveau, sodass zusammengefasst studienübergreifend der kurative Charakter der Tisagenlecleucel-Therapie auch durch die dargestellten Morbiditätsendpunkte untermauert wird.

Subjektiver Gesundheitszustand anhand der EQ-5D VAS

Da die EQ-5D VAS bei nicht infundierten Patienten nur zum Screening erhoben wurde, wurden Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn für die ITT-Population nicht erfasst. Für die FAS-Population der Studie **ELIANA** ergab die Auswertung der Veränderung gegenüber Studienbeginn des EQ-5D VAS zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn.

In der Studie **ELIANA** berichtete über die Hälfte der FAS Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren 3 bzw. 6 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion eine relevante Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes anhand der EQ-5D VAS.

Eine klinisch relevante Verbesserung, beurteilt jeweils anhand der präspezifizierten, validierten MID = 7, erreichten 3 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion 68,3 % der Patienten. Im weiteren Verlauf erhöhte sich der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung. Nach 6 Monaten lag er bei 75,7 % und nach 24 Monaten bei 80,0 %. Auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite zeigten im Zeitverlauf nach 3, 6 bzw. 24 Monaten bei 51,2 %, 51,2 % bzw. 75,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des subjektiven Gesundheitszustandes.

Tabelle 4-178: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	Tisagenlecleucel Alle Patienten ITT (enrolled) N=236	Standard of Care Kontrollarm gepoolte Registerdaten N = 281	Erheblich
Gesamtremissionsrate (ORR)			
Adjustierter Vergleich Hauptanalyse gepoolte Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU vs. gepoolte Registerdaten			
ORR (CR / CRi) – n (%)	161 (68,2)	144,9 (51,6)	
Behandlungseffekt			
RR [95 % KI], p-Wert	1,31 [1,14; 1,52]; p < 0,001		
OR [95 % KI], p-Wert	1,99 [1,38; 2,85]; p < 0,001		
RD [95 % KI], p-Wert	0,16 [0,08; 0,25]; p < 0,001		
Adjustierter Vergleich Ergänzende Analyse Studien ELIANA (LTFU) gegen gepoolte Registerdaten			
ORR (CR / CRi) – n (%)	65 (67,7)	138,5 (50,4)	
Behandlungseffekt			
RR [95 % KI], p-Wert	1,34 [1,12; 1,61]; p = 0,002		
OR [95 % KI], p-Wert	2,06 [1,26; 3,36]; p = 0,004		
RD [95 % KI], p-Wert	0,17 [0,06; 0,28]; p = 0,003		
	Tisagenlecleucel		
	FAS (infused)	ITT (enrolled)	
Gesamtremissionsrate (ORR)			
ELIANA			
ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			
28 (± 4) Tagen	78,8 [68,2; 87,1]	64,3 [54,0; 73,7]	
3 Monaten	82,5 [72,4; 90,1]	67,3 [57,1; 76,5]	
6 Monaten	83,8 [73,8; 91,1]	68,4 [58,2; 77,4]	
ENSIGN			
ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			
in 28 (± 4) Tagen	81,3 [69,5; 89,9]	69,3 [57,6; 79,5]	
in 3 Monaten	70,3 [57,6; 81,1]	60,0 [48,0; 71,1]	
in 6 Monaten	70,3 [57,6; 81,1]	60,0 [48,0; 71,1]	
B2001X			
ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]			

	Tisagenlecleucel	
	FAS (infused)	ITT (enrolled)
in 28 (± 4) Tagen	85,5 [75,0; 92,8]	79,7 [68,8; 88,2]
in 3 Monaten	82,6 [71,6; 90,7]	77,0 [65,8; 86,0]
in 6 Monaten	82,6 [71,6; 90,7]	77,0 [65,8; 86,0]
Minimale Resterkrankung (MRD)		
ELIANA		
MRD negativ (< 0,01 %) in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
28 (± 4) Tagen	76,3 [65,4; 85,1]	62,2 [51,9; 71,8]
3 Monaten	81,3 [71,0; 89,1]	66,3 [56,1; 75,6]
6 Monaten	82,5 [72,4; 90,1]	67,3 [57,1; 76,5]
ENSIGN		
MRD negativ (< 0,01 %) in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
in 28 (± 4) Tagen	71,9 [59,2; 82,4]	61,3 [59,2; 82,4]
in 3 Monaten	67,2 [54,3; 78,4]	57,3 [54,3; 78,4]
in 6 Monaten	67,2 [54,3; 78,4]	57,3 [54,3; 78,4]
B2001X		
MRD negativ (< 0,01 %) in ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
in 28 (± 4) Tagen	63,8 [51,3; 75,0]	59,5 [47,4; 70,7]
in 3 Monaten	49,3 [37,0; 61,6]	45,9 [34,3; 57,9]
in 6 Monaten	43,5 [31,6; 56,0]	40,5 [29,3; 52,6]
Remissionsdauer (DOR)		
ELIANA		
Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	68,0 [54,0; 78,5]	n. b. ^a
Monat 24	59,0 [44,3; 71,0]	n. b. ^a
Monat 36	54,4 [39,7; 67,0]	n. b. ^a
Monat 48	49,7 [35,0; 62,8]	n. b. ^a
Monat 60	49,7 [35,0; 62,8]	n. b. ^a
mediane DOR – Monate [95 %-KI]	46,8 [17,8; n. b.]	n. b. ^a
ENSIGN		
Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	70,5 [52,8; 82,6]	n. b. ^a
Monat 24	62,8 [43,9; 76,9]	n. b. ^a
Monat 36	62,8 [43,9; 76,9]	n. b. ^a
mediane DOR – Monate [95 %-KI]	n. b. [13,6; n. b.]	n. b. ^a

	Tisagenlecleucel	
	FAS (infused)	ITT (enrolled)
B2001X		
Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	90,8 [79,2; 96,1]	n. b. ^a
Monat 6	82,7 [69,3; 90,6]	n. b. ^a
Monat 9	76,0 [61,5; 85,7]	n. b. ^a
mediane DOR – Monate [95 %-KI]	14,4 [n. b.; n. b.]	n. b. ^a
Ereignisfreies Überleben (EFS)		
ELIANA		
ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	57,8 [45,2; 68,5]	53,2 [41,8; 63,4]
Monat 24	50,2 [37,3; 61,7]	46,6 [35,0; 57,4]
Monat 36	46,3 [33,5; 58,1]	41,4 [29,9; 52,5]
Monat 48	42,3 [29,6; 54,4]	41,4 [29,9; 52,5]
Monat 60	42,3 [29,6; 54,4]	<u>n. .b.</u>
medianes EFS – Monate [95 %-KI]	28,7 [9,5; n. b.]	20,7 [9,6; 49,1]
ENSIGN		
ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	53,6 [39,3; 66,0]	49,7 [36,8; 61,3]
Monat 24	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 36	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
Monat 48	47,8 [33,0; 61,1]	41,9 [28,6; 54,6]
medianes EFS – Monate [95 %-KI]	15,6 [6,4; n. b.]	9,3 [5,4; n. b.]
B2001X		
ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	90,5 [80,0; 95,6]	93,1 [84,2; 97,1]
Monat 6	75,9 [62,6; 85,1]	82,4 [71,0; 89,6]
Monat 9	71,8 [58,0; 81,8]	73,6 [60,8; 82,8]
Monat 12	67,3 [52,8; 78,2]	65,7 [52,1; 76,3]
medianes EFS – Monate [95 %-KI]	15,1 [12,0; n. b.]	17,2 [12,0; n. b.]

	Tisagenlecleucel	
	FAS (infused)	ITT (enrolled)
Rezidivfreies Überleben (RFS)		
ELIANA (LTFU)		
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	68,0 [54,0; 78,5]	n. b. ^a
Monat 24	59,0 [44,3; 71,0]	n. b. ^a
Monat 36	54,4 [39,7; 67,0]	n. b. ^a
Monat 48	49,9 [35,3; 62,9]	n. b. ^a
Monat 60	49,9 [35,3; 62,9]	n. b. ^a
medianes EFS – Monate [95 %-KI]	46,8 [17,8; n. b.]	n. b. ^a
ENSIGN (LTFU)		
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	70,4 [52,7; 82,5]	n. b. ^a
Monat 24	58,7 [40,8; 72,8]	n. b. ^a
Monat 36	55,7 [38,0; 70,2]	n. b. ^a
Monat 48	55,7 [38,0; 70,2]	n. b. ^a
Monat 60	55,7 [38,0; 70,2]	n. b. ^a
medianes EFS – Monate [95 %-KI]	n. b. [13,6; n. b.]	n. b. ^a
B2001X (LTFU)		
rezidivfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 12	71,5 [57,1; 81,7]	n. b. ^a
Monat 24	65,1 [50,4; 76,5]	n. b. ^a
Monat 36	56,3 [41,4; 68,8]	n. b. ^a
Monat 48	56,3 [41,4; 68,8]	n. b. ^a
medianes EFS – Monate [95 %-KI]	14,4 [n. b.; n. b.]	n. b. ^a

	Tisagenlecleucel	
	FAS (infused)	ITT (enrolled)
EQ-5D-VAS – Klinisch relevante Veränderung^b		
ELIANA		
N ¹ zu Studienbeginn	52	n. b. ^a
MW (SD) zu Studienbeginn	66,1 (21,5)	n. b. ^a
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung ... – n/N ¹ (%)		
nach 28 Tagen (MID 15)	14 / 43 (32,6)	n. b. ^a
nach 3 Monaten (MID 15)	21 / 41 (51,2)	n. b. ^a
nach 6 Monaten (MID 15)	19 / 37 (51,4)	n. b. ^a
nach 12 Monaten (MID 15)	13 / 24 (54,2)	n. b. ^a
nach 24 Monaten (MID 15)	15 / 20 (75,0)	n. b. ^a
nach 36 Monaten (MID 15)	11 / 18 (61,1)	n. b. ^a
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.		
a: Therapieansprechen und Patientenberichtete Endpunkte wurde für die ITT-Population nicht analysiert, da nach Erhebung zu Baseline weitere Erhebungszeitpunkte nur für mit Tisagenlecleucel infundierte Patienten verfügbar waren und daher eine Änderung zu Studienbeginn für nicht-infundierte Patienten nicht bewertbar ist.		
b: Patienten ≥ 8 Jahren		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der **ELIANA**-Studie zeigten nach 3 bzw. 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion 37,5 % bzw. 47,4 % der Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren eine relevante Verbesserung der Lebensqualität anhand des PedsQL Fragebogens gegenüber Studienbeginn. Dieser Effekt blieb bestehen und konnte weiter gesteigert werden, sodass nach neun bzw. 24 Monaten die Lebensqualität der Patienten, der einer gesunden Population entsprach.

Tabelle 4-179: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	FAS (infused)	ITT (enrolled)	
PedsQL – Klinisch relevante Veränderung des Gesamtscores^a			Nicht quantifizierbar
ELIANA			
n zu Studienbeginn	52	n. b. ^b	
MW (SD) zu Studienbeginn	58,6 (20,6)	n. b. ^b	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung ... – n/N ^c (%)			
nach 28 Tagen (MID 15)	5 / 42 (11,9)	n. b. ^b	
nach 3 Monaten (MID 15)	15 / 40 (37,5)	n. b. ^b	
nach 6 Monaten (MID 15)	18 / 38 (47,4)	n. b. ^b	
nach 12 Monaten (MID 15)	13 / 23 (56,5)	n. b. ^b	
nach 24 Monaten (MID 15)	17 / 20 (85,0)	n. b. ^b	
nach 36 Monaten (MID 15)	12 / 17 (70,6)	n. b. ^b	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			
a: Patienten ≥ 8 Jahren			
b: Therapieansprechen und Patientenberichtete Endpunkte wurde für die ITT-Population nicht analysiert, da nach Erhebung zu Baseline weitere Erhebungszeitpunkte nur für mit Tisagenlecleucel infundierte Patienten verfügbar waren und daher eine Änderung zu Studienbeginn für nicht-infundierte Patienten nicht bewertbar ist.			

Verträglichkeit

In den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** traten **UE** bei allen (100 %) Patienten auf. **UE der Grade 3 und 4** traten in der Studie **ELIANA** bei 91,3 % der Patienten auf, bei **ENSIGN** bei 92,2 % sowie bei 68,1 % der Patienten in der Studie **B2001X**. Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion war dabei in den ersten acht Wochen deutlich höher als im nachfolgenden Zeitraum. **Schwerwiegende UE (SUE)** aller Grade und zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 78,8 % (**ELIANA**), 81,3 % (**ENSIGN**) und 72,5 % (**B2001X**) der Patienten auf.

Zu den AESI basierend auf identifizierten Risiken zählten das **CRS**, **verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie**, **hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien**, **Infektionen**, **schwerwiegende neurologische Ereignisse** und das **Tumorlysesyndrom**.

Ein **CRS** trat bei 76,3 % der Patienten in der ELIANA-Studie auf (bei 47,5 % der Patienten ein CRS der Grade 3 oder 4), bei 78,1 % der Patienten in ENSIGN (29,7 % von den Grad 3 oder 4) und bei 66,7 % der Patienten in B2001X (31,8 % von den Grad 3 oder 4). Eine **verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 58,8 % der Patienten in der ELIANA-Studie auf, bei 51,6 % der Patienten in der ENSIGN-Studie und bei 40,6 % der Patienten in B2001X. **Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien** traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei

70,0 % (ELIANA), bei 42,2 % (ENSIGN) und bei 55,1 % der Patienten (B2001X) auf. **Infektionen** traten in der ELIANA-Studie bei 76,3 % der Patienten und in der ENSIGN-Studie bei 71,9 % der Patienten auf. In der Studie B2001X traten Infektionen bei 65,2 % der Patienten auf. **Schwerwiegende neurologische Ereignisse** traten, zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion, in der ELIANA-Studie bei 43,8 % in der ENSIGN-Studie bei 32,8 % und in B2001X bei 26,1 % der Patienten auf. Ein **Tumorlysesyndrom** trat in der ELIANA-Studie bei 6,3 % der Patienten in der ENSIGN-Studie bei 3,1 % der Patienten und in der Studie B2001X bei 1,4 % der Patienten auf.

Tabelle 4-180: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel (Safety Set)
Verträglichkeit	
Unerwünschte Ereignisse (UE)	
UE alle Grade – n/N' (%)	gesamt
ELIANA (N = 80)	80/80 (100)
ENSIGN (N = 64)	64/64 (100)
B2001X (N = 69)	69/69 (100)
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3	
UE CTCAE-Grade ≥ 3 – n/N' (%)	gesamt
ELIANA (N = 80)	73/80 (91,3)
ENSIGN (N = 64)	59/64 (92,2)
B2001X (N = 69)	59/69 (85,5)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)	
SUE – n/N' (%)	gesamt
ELIANA (N = 80)	63/80 (78,8)
ENSIGN (N = 64)	52/64 (81,3)
B2001X (N = 69)	50/69 (72,5)

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel (Safety Set)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)	
ELIANA	
<u>AESI – n/N' (%)</u>	<u>gesamt</u>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	61/80 (76,3)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	47/80 (58,8)
Hämatopoetische Zytopenie	56/80 (70,0)
Infektionen	61/80 (76,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	35/80 (43,8)
Tumorlysesyndrom	5/80 (6,3)
ENSIGN	
<u>AESI – n/N' (%)</u>	<u>gesamt</u>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	50/64 (78,1)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	33/64 (51,6)
Infektionen	46/64 (71,9)
Hämatopoetische Zytopenie	27/64 (42,2)
Tumorlysesyndrom	2/64 (3,1)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	21/64 (32,8)
B2001X	
<u>AESI – n/N' (%)</u>	<u>gesamt</u>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	47/69 (68,1)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	28/69 (40,6)
Infektionen	45/69 (65,2)
Hämatologische Störungen Erkrankungen einschließlich Zytopenien	38/69 (55,1)
Tumorlysesyndrom	1/69 (1,4)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a	18/69 (26,1)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel (Safety Set)
a: Als schwerwiegende neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.	

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für pädiatrische Patienten mit refraktärer oder rezidivierender (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) (r/r) B-Zell-ALL bestand vor Einführung von Tisagenlecleucel ein erheblicher Bedarf an kurativen Therapien mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Die Patienten sind mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen besonderen und dringenden Therapiebedarf. Vor der Einführung von Tisagenlecleucel fehlten in Deutschland therapeutische Ansätze, welche diesem Anspruch im vorliegenden Anwendungsgebiet hinreichend gerecht werden. Als Behandlungsoptionen kamen nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck fehlender Therapiealternativen. Die alloSZT ist aber eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Ansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet erfüllen diese Voraussetzungen nicht. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgschancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Durch Tisagenlecleucel wurde ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab [21, 22]. Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) der ‚Prime status‘ zuerkannt.

Tisagenlecleucel ist ein gänzlich neuer Therapieansatz mit dem Therapieziel Heilung und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL). Damit unterscheidet es sich sowohl im Wirkmechanismus als auch in Bezug auf Wirksamkeit im Anwendungsgebiet und gilt als Durchbruch in der zielgerichteten Zelltherapie.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 14. September 2018 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der eingereichten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft. Dieser Beschluss wurde bis zum 15. März 2020 befristet. Auf Grundlage des – gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit § 8 Abs. 1 Nr. 5 des 5. Kapitels der G-BA VerfO –

fristgerecht eingereichten Dossiers wurde vom G-BA am 17. September 2020 der „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bestätigt. Der G-BA Beschluss vom 17. September 2020 wurde bis zum 1. September 2023 befristet [9]. Das vorliegende Dossier wird entsprechend zum Ablauf dieser Frist eingereicht.

Ziel ist die erneute Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit refraktärer oder rezidivierter akuter lymphatischer Leukämie (r/r pädALL).

Bei Planung des klinischen Studienprogramms zu Tisagenlecleucel wurde für die Studien ein einarmiges Studiendesign gewählt, da mit den wenigen anderen verfügbaren Behandlungsoptionen innerhalb des Anwendungsgebiets kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte. Tisagenlecleucel stellte eine Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der alloSZT dar. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Auf einen Kontrollarm wurde daher verzichtet.

Im Anwendungsgebiet liegen die folgenden klinischen Studien mit Tisagenlecleucel vor: **ELIANA** (CCTL019B2202), **ENSIGN** (CCTL019B2205J), **B2001X** (CCTL019B2001X) sowie eine **Langzeit-Nachbeobachtungsstudie** (**LTFU**, CCTL019A2205B). Für die verfahrensrelevante Fragestellung nach dem medizinischen Zusatznutzen wurden **quantitative, adjustierte Vergleiche** von Tisagenlecleucel gegenüber Standard of Care (SOC) auf Basis einer Registerstudie mit patientenindividuellen Daten (PID) als historische Kontrollen generiert. Die Daten für den Vergleichsarm zu Tisagenlecleucel wurden aus den drei größten bestehenden Indikationsregistern im deutschsprachigen Raum bezogen (ALL-REZ BFM Register [Charité Berlin], GMALL-Register [Universitätsklinikum Frankfurt], ALL-SCT BFM Register [Zentrum für Kinderkrebsforschung, St. Anna Kinderspital Wien]).

Aus den zusammengefassten (gepoolten) Daten dieser Register wurde mittels Adjustierung (Propensity Score Weighting) jeweils ein Kontrollarm für folgende Vergleiche gebildet:

- Adjustierter Vergleich der **gepoolten Populationen** der Studien **ELIANA**, **ENSIGN**, **CCTL019B2001X** und **LTFU** gegen die Standardversorgung (SOC) auf Basis der **gepoolten Patientendaten** der Register ALL-REZ BFM, GMALL und ALL-SCT BFM (**Hauptanalyse**).
- Adjustierter Vergleich der Population der **ELIANA**-Studie gegen die Standardversorgung (SOC) auf Basis der **gepoolten PID** der Register **ALL-REZ BFM**, **GMALL** und **ALL-SCT BFM**. Die international durchgeführte **ELIANA**-Studie (Australien, Europa, Kanada, Japan, USA) ist die pivotale, zulassungsrelevante Studie für Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Aus diesem Grund wurde ein spezifischer Vergleich von **ELIANA** gegen einen Kontrollarm auf Basis der **gepoolten PID-Register** als **ergänzende Analyse** gewählt.

Da die prospektive Datenerhebung auch aus Sicht des G-BA aus Ermangelung der noch infrage kommenden Vergleichstherapien und der als realistisch anzunehmenden Szenarien für die

erforderliche Fallzahl für eine anwendungsbegleitende Datenerhebung und die Rekrutierung einer ausreichenden Patientenzahl in Deutschland ohnehin kaum möglich ist, ist eine solche retrospektive Betrachtung wie sie Novartis hier durchgeführt hat die einzige Möglichkeit vergleichende Daten zu erheben [15].

Ein adjustierter Vergleich war für die Endpunkte Gesamtüberleben und Gesamtremissionsrate möglich. Ergänzend werden zur Bewertung des Zusatznutzens daher auch die Ergebnisse der einarmigen Studien berücksichtigt (**ELIANA**, **ENSIGN**, **B2001X** und Daten aus der **LTFU A2205B** Studie).

Mortalität

Im **Gesamtüberleben (OS)** zeigte der **adjustierte Vergleich** einen statistisch signifikanten Vorteil (HR [95 % KI] 0,57 [0,43; 0,74], $p < 0,001$) für Tisagenlecleucel gegenüber **SOC**. Das Mortalitätsrisiko wird also gegenüber der Standardversorgung fast halbiert. Die ergänzende Analyse mit Daten aus **ELIANA** gegenüber **SOC** bestätigt diesen deutlichen Vorteil (HR [95 % KI]: 0,61 [0,44; 0,86] $p < 0,001$).

Die Ergebnisse zum **OS** in der Studie **ELIANA** verdeutlichen weiter das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel: Die Überlebensrate lag für die FAS-Population nach 48 Monaten noch bei 58,5 %. Schon nach zwei Jahren war die Ausbildung eines Plateaus zu beobachten, das ab Monat 60 bei 55,5 % stabil blieb. Für die ITT-Population betrug die Überlebensrate nach 48 Monaten 48,8 % und bildete ebenfalls ab Monat 60 ein stabiles Plateau. Die Ergebnisse der Studien **ENSIGN** und **B2001X** bestätigen diese Ergebnisse.

Gemäß der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte und der realen Chance auf Heilung ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **erheblicher Zusatznutzen** von Tisagenlecleucel.

Morbidität

Die **Gesamtremissionsrate (ORR)** war definiert als bestes Ansprechen in Form einer CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte). Für Tisagenlecleucel ergibt sich im **adjustierten Vergleich** auf patientenindividuellen Daten ein klinisch relevanter signifikanter Vorteil (RR [95 % KI] 1,31 [1,14; 1,52], $p < 0,001$) bei der ORR gegenüber SOC, gleichbedeutend mit einem um ein Drittel gesteigerten Ansprechen. Für die Endpunkte EFS und RFS sowie EQ-5D VAS konnte, wie in der Methodik beschrieben, kein adjustierter Vergleich durchgeführt werden.

Die Dauer des krankheitsfreien Überlebens und des ereignisfreien Überlebens sind Hinweise auf eine heilende Therapie und unterstützten die Ergebnisse des Gesamtüberlebens. In der einarmigen Studie **ELIANA** waren nach 6 Monaten 81,1 % der Patienten mit Therapieansprechen auf Tisagenlecleucel krankheitsfrei. Nach 12 Monaten lag der Anteil der Patienten in Remission bei 68,0 %, nach 24 Monaten bei 59,0 % und nach 60 Monaten bei 49,7 %.

Das ereignisfreie Überleben der FAS lag für alle Patienten der Studie **ELIANA**, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden nach 6, 12, 24 und 60 Monaten bei 72,1 %, 57,8 %, 50,2 % und 42,3 % (ITT: 72,3 % 53,2 %, 46,6 % und 37,8 %).

Da Rezidive in der Regel in den ersten 12 Monaten auftreten und spätere Rezidive selten sind [113], besteht für Patienten mit stabiler Remission ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion eine hohe Heilungschance. Dies zeigt sich auch in den anhaltend stabilen Überlebensraten (Plateaubildung ab Monat 33 in der **ELIANA**-Studie).

In mehreren Studien wurde die minimale Resterkrankung als hoch-signifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert [40, 41]. Eine nicht nachweisbare MRD (MRD-Negativität) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher. In der **ELIANA**-Studie lag der Anteil der MRD-negativen Patienten der FAS-Population nach 3 sowie nach 6 Monaten bei 81,3 % bzw. 82,5 % (ITT: 66,3 % bzw. 67,3 %).

Gemäß der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte und der realen Chance auf Heilung ergibt sich in der Kategorie Morbidität ein **erheblicher Zusatznutzen** von Tisagenlecleucel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte zur Lebensqualität waren in der Registerpopulation nicht abbildbar, somit konnte kein adjustierter Vergleich in dieser Dimension durchgeführt werden.

Die Ergebnisse der Studie **ELIANA** zeigen eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits wenige Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion. Im Studienverlauf konnte dieser Effekt weiter gesteigert werden, sodass bereits rund 9 bzw. 12 Monate nach Infusion Gesundheit und Lebensqualität dieser schwerkranken Patienten der einer gesunden Population entsprachen. Dies stellt für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet eine maßgebliche Verbesserung dar. Im Vergleich dazu liegt die Lebensqualität bei Patienten unter Behandlung mit einer Chemotherapie, ebenfalls gemessen anhand des PedsQL, um etwa ein bis zwei Standardabweichungen (entspricht 12 bis 24 Punkten in der Summenskala) unter den Normwerten [120]. Da bereits ein Unterschied von 4,4 Punkten als klinisch relevant eingestuft wird [121, 122], ist die unter Chemotherapie beobachtete Einschränkung der Lebensqualität als stark ausgeprägt einzustufen. Ebenfalls stark eingeschränkt ist die Lebensqualität 12 Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Hier lagen die PedsQL-Werte in der Summenskala bei 70,12 und damit um 13 Punkte unter dem Normwert [121, 122]).

Gemäß der AM-NutzenV, der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Tisagenlecleucel.

Verträglichkeit

Endpunkte zur Verträglichkeit wurden im Vorfeld als wichtige patientenrelevante Endpunkte definiert. Gemäß der ärztlichen Studienleitung sind dieser Endpunkte aber mangels Abbildbarkeit aufgrund fehlender systematischer Erfassung von Sicherheits-Daten in den Patientenregistern nicht valide darstellbar. Es konnte somit kein adjustierter Vergleich in dieser Dimension durchgeführt werden.

Aus den Ergebnissen zur Verträglichkeit der einarmigen Studien mit Tisagenlecleucel, welche im Dossier vom 2020 berichtet wurden, sowie aus dem damaligen historischen Vergleich mit Blinatumomab bzw. CEC ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Tisagenlecleucel. Unter Betrachtung der Ergebnisse der einarmigen Studien zum hier dargestellten aktuellen Datenschnitt ergeben sich keine Veränderungen im Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel: Es zeigen sich die im Anwendungsgebiet erwarteten Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Auch für die CAR-T spezifischen Nebenwirkungen, wie das CRS und die neurologischen Ereignisse, welche in der Regel nach wenigen Tagen auftreten und in wenigen Tagen aufgelöst sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Somit sind die oben beschriebenen Nebenwirkungen mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen außerdem keine Einschränkungen.

Dem Zusatznutzen in den übrigen Dimensionen stehen somit keine negativen Effekte in einem Ausmaß gegenüber, die eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens rechtfertigen würden.

Fazit

Tisagenlecleucel bietet Patienten bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL einen potenziell kurativen Behandlungsansatz, den es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation bislang nicht gab. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten teilweise nur noch wenige Monate zu leben.

Mittels Registerdaten aus Deutschland und Österreich auf patientenindividueller Ebene zeigte ein adjustierter Vergleich von Tisagenlecleucel gegenüber vorhandener Therapieoptionen in der Realversorgung (SOC) eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens und der Gesamtremissionsrate.

Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austherapierten Patientengruppe und bietet erstmalig eine Chance auf Heilung, die es für viele Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation vorher nicht gab. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit r/r B-Zell-ALL als **erheblich** einzustufen.

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

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

Tabelle 4-181: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder, Jugendliche und junge erwachsene 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).	Erheblich
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Zu Tisagenlecleucel liegen nur einarmige Studien vor. Um die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel gegenüber SOC zu ermöglichen, wird aus den zusammengefassten (gepoolten) patientenindividuellen Daten von drei Registern mittels Adjustierung (Propensity Score Weighting) jeweils ein Kontrollarm gebildet und damit ein adjustierter Vergleich ermöglicht.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁵, Molenberghs 2010²⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
 - Intervention
 - Kontrolle
 - Datenherkunft
 - verwendete Methodik
 - entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
 - Untersuchungen zur Robustheit
 - ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

²⁵ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10⁶ bis 6 × 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. Stand: April 2023 [online]. Stand: April 2023. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 03.07.2023]. 2023.
2. European Commission. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand: 29.04.2014. 2014.
3. European Commission. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand: 14.10.2016. 2016.
4. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 19.7.2021 relating to the designation of "Tisagenlecleucel" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council [online]. Stand: 19.07.2021. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210719152416/dec_152416_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2021.
5. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. Stand: 19.07.2018. 2018.
6. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. Stand: 19.07.2018. 2018.
7. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Kymriah (tisagenlecleucel), Treatment of follicular lymphoma, EU/3/21/2464. [online]. Stand: 29.04.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/kymriah-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf [Zugriff: 04.07.2023]. 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 22.07.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2023.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Stand: 17.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

10. Novartis. Final Study Report. Clinical Development. Tisagenlecleucel/CTL019. CCTL019B2202. 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. Stand: 21.03.2023. 2023.
11. Novartis. CCTL019B2205J - 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). Studienbericht. Stand: 18.11.2019. 2019.
12. Novartis. Clinical Study Report CCTL019B2001X. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. Stand: 09.06.2021. Stand: 06.2021. 2021.
13. Novartis. Annual Safety Report CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy. Stand: 01.09.2022. 2022.
14. Novartis. Annual Safety Report CCTL019B2401. Non-Interventional Study Protocol with secondary use of data. Stand: 30.08.2022. 2022.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagen Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie); Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Vom 20. Juli 2023 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9652/2023-07-20_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Brexucabtagen-Autoleucel-2022-AbD-008_TrG.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2023.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über die Einstellung eines Beratungsverfahrens nach § 35a Abs. 3b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Brexucabtagen-Autoleucel (rezidierte oder refraktäre B-Zell-Vorläufer akute lymphatische Leukämie) Forderung einer anwendungsbegleitenden Datenerhebung und von Auswertungen. Vom 20. Juli 2023 [online]. Stand: 20.07.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9654/2023-07-20_AM-RL-XII_Einstellung-Beratungsverfahren_Brexucabtagen-Autoleucel-2022-AbD-008_ZD.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2023.
17. IGES Institut GmbH. Study Report. Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). . Stand: 08.2023. 2023.
18. Desai, R. J., Franklin, J. M. Alternative approaches for confounding adjustment in observational studies using weighting based on the propensity score: a primer for practitioners. *BMJ (Clinical research ed.)* 2019; 367: 15657. DOI: 10.1136/bmj.15657
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 863. Konzepte zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Rapid Report. V1.1.

Stand: 13.05.2020 [online]. Stand: 13.05.2020. URL: <https://www.iqwig.de/download/a19-43-versorgungsnahe-daten-zum-zwecke-der-nutzenbewertung-rapid-report-v1-1.pdf> [Zugriff: 28.08.2023]. 2020.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3701/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_BAnz.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2019.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-529) Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 10. August 2020 von 14:00 Uhr bis 15:11 Uhr [online]. Stand: 10.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-533/2020-08-10_Wortprotokoll_Tisagenlecleucel-ALL_D-529.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Tisagenlecleucel (ALL) [online]. Stand: 29.01.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-386/2019-01-29_Wortprotokoll_Tisagenlecleucel_D-376.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2019.

23. IGES Institut GmbH / CSG Clinische Studien Gesellschaft mbH Berlin. Vergleichende Studie ohne Randomisierung zur Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen zur Bewertung des Ausmaßes des klinisch-therapeutischen Nutzens von Tisagenlecleucel im Vergleich zu Standard of Care bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis einschließlich 25 Jahre) mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläuferzell-Leukämie (ALL). Protokolle 1-3. Letzte Änderung 14.06.2023. 2023.

24. Novartis. Protocol CCTL019B2001X. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. Version 4. Stand: 08.2019. 2019.

25. Novartis. Protocol CCTL019A2205B. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy. Version 3. Stand: 12.07.2019. 2019.

26. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff: 24.01.2020]. 2017.

27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte-Jahr:2011 Nr. 80: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report [online]. Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2011.

28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1 [online]. Stand: 24.01.2022. URL: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. 2022.

29. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 742 Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen [online]. Stand: 26.03.2019. URL: https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

30. 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]. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pertuzumab (neues Anwendungsgebiet). Vom 18. Februar 2016 [online]. Stand: 18.02.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3610/2016-02-18_AM-TL-XII_Pertuzumab-nAWG_2015-09-01-D-177_TrG.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2016.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Gemtuzumab Ozogamicin. Vom 21. Februar 2019 [online]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5585/2019-02-21_AM-RL-XII_Gemtuzumab-Ozogamicin_D-380_TrG.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2019.

33. European Medicines Agency (EMA). Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies [online]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2016.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ibrutinib. Vom 16. April 2015 [online]. Stand: 16.04.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3187/2015-04-16_AM-RL-XII_Ibrutinib_2014-11-01-D-141_TrG.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2015.

35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Obinutuzumab. Vom 5. Februar 2015 [online]. Stand: 28.08.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3098/2015-02-05_AM-RL-XII_Obinutuzumab_2014-08-15-D-120_TrG.pdf [Zugriff: 05.02.2015]. 2015.

36. Modi, S., Panageas, K. S., Duck, E. T., Bach, A., Weinstock, N. et al. Prospective exploratory analysis of the association between tumor response, quality of life, and expenditures among patients receiving paclitaxel monotherapy for refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3665-3673. DOI: 10.1200/JCO.2002.08.057
37. Pazdur, R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist* 2008; 13 Suppl 2: 19-21. DOI: 10.1634/theoncologist.13-S2-19
38. Shin, D. B., Bang, S.-M., Park, S. H., Kang, H. G., Jue, J. et al. Correlation of quality of life with tumor response in patients receiving palliative chemotherapy for advanced gastrointestinal tumors. *Medical oncology (Northwood, London, England)* 2008; 25(1): 81-87. DOI: 10.1007/s12032-007-0045-5
39. Victorson, D., Soni, M., Cella, D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2005; 106(3): 494-504. DOI: 10.1002/cncr.21637
40. Berry, D. A., Zhou, S., Higley, H., Mukundan, L., Fu, S. et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3(7): e170580. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0580
41. Schrappe, M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2014; 2014(1): 244-9. DOI: 10.1182/asheducation-2014.1.244
42. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter [online]. Stand: Mai 2021. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/025-014|_S1_Akute-lymphoblastische-Leukaemie-ALL-im-Kindesalter_2021-07.pdf [Zugriff: 23.08.2023]. 2021.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Wortprotokoll der mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wirkstoff Tisagenlecleucel (D-529) [online]. Stand: 10.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-533/2020-08-10_Wortprotokoll_Tisagenlecleucel-ALL_D-529.pdf [Zugriff: 06.08.2021]. 2020.
44. Willasch, A. M., Peters, C., Sedláček, P., Dalle, J.-H., Kitra-Roussou, V. et al. Myeloablative conditioning for allo-HSCT in pediatric ALL: FTBI or chemotherapy?-A multicenter EBMT-PDWP study. *Bone marrow transplantation* 2020; 55(8): 1540-1551. DOI: 10.1038/s41409-020-0854-0
45. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine* 2001; 33(5): 337-43.
46. van Dongen-Leunis, A., Redekop, W. K., Uyl-de Groot, C. A. Which Questionnaire Should Be Used to Measure Quality-of-Life Utilities in Patients with Acute Leukemia? An Evaluation of the Validity and Interpretability of the EQ-5D-5L and Preference-Based Questionnaires Derived from the EORTC QLQ-C30. *Value in health : the journal of the International Society*

for *Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2016; 19(6): 834-843. DOI: 10.1016/j.jval.2016.05.008

47. Wille, N., Badia, X., Bonsel, G., Burstrom, K., Cavrini, G. et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res* 2010; 19(6): 875-86. DOI: 10.1007/s11136-010-9648-y

48. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70. DOI: 10.1186/1477-7525-5-70

49. Webster, K., Cella, D., Yost, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79. DOI: 10.1186/1477-7525-1-79

50. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., Skarr, D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3(6): 329-41.

51. Varni, J. W., Seid, M., Rode, C. A. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999; 37(2): 126-39.

52. Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A. et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology* 2019; 20(12): 1710-1718. DOI: 10.1016/s1470-2045(19)30493-0

53. Harrison, C. J., Haas, O., Harbott, J., Biondi, A., Stanulla, M. et al. Detection of prognostically relevant genetic abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: recommendations from the Biology and Diagnosis Committee of the International Berlin-Frankfurt-Münster study group. *British journal of haematology* 2010; 151(2): 132-142. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08314.x

54. van der Veer, A., Waanders, E., Pieters, R., Willemsse, M. E., van Reijmersdal, S. V. et al. Independent prognostic value of BCR-ABL1-like signature and IKZF1 deletion, but not high CRLF2 expression, in children with B-cell precursor ALL. *Blood* 2013; 122(15): 2622-2629. DOI: 10.1182/blood-2012-10-462358

55. Hiramatsu, H., Adachi, S., Umeda, K., Kato, I., Eldjerou, L. et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Hematol* 2020; 111(2): 303-310. DOI: 10.1007/s12185-019-02771-2

56. Laetsch, T. W., Maude, S. L., Rives, S., Hiramatsu, H., Bittencourt, H. et al. Three-Year Update of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the ELIANA Trial. *J Clin Oncol* 2023; 41(9): 1664-1669. DOI: 10.1200/jco.22.00642

57. Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866

58. Pasquini, M. C., Hu, Z. H., Curran, K., Laetsch, T., Locke, F. et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv* 2020; 4(21): 5414-5424. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003092
59. Guarini, A., Radice, G., Peragine, N., Buracchi, C., De Propriis, M. S. et al. Long-Term Host Immune Modulation Following Tisagenlecleucel Administration in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancers (Basel)* 2023; 15(9). DOI: 10.3390/cancers15092411
60. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02435849. 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 [online]. Stand: 02.02.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849> [Zugriff: 15.08.2023]. 2023.
61. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02435849. 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 [online]. Stand: 29.07.2022. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849> [Zugriff: 15.08.2023]. 2022.
62. Novartis pharmaceuticals. EU-CTR: 2013-003205-25. 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 [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003205-25> [Zugriff: 10.08.2023]. 0000.
63. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02228096. 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 [online]. Stand: 23.11.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228096> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.
64. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02228096. 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 [online]. Stand: 12.12.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.
65. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA. 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 [online]. Stand: 02.10.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA> [Zugriff: 15.08.2023]. 2017.
66. Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2015-003736-13. 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 [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003736-13/3rd> [Zugriff: 10.08.2023]. 0000.

67. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT03123939. Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 21.07.2021. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03123939?term=NCT03123939&rank=1> [Zugriff: 15.08.2023]. 2021.
68. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT03123939. Phase IIIb Study for Relapsed/Refractory Pediatric/Young Adult Acute Lymphoblastic Leukemia Patients to be Treated With CTL019 [online]. Stand: 12.12.2020. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123939> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.
69. Novartis Pharma AG. ICTRP: EUCTR2016-001991-31-AT. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019 - Phase IIIb study for CTL019. [online]. Stand: 16.11.2020. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001991-31-AT> [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.
70. Novartis Pharma AG. EU-CTR: 2016-001991-31. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019 [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31 [Zugriff: 10.08.2023]. 0000.
71. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02445222. CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study (PAVO) [online]. Stand: 10.04.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445222> [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.
72. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445222. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. Stand: 17.04.2023. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445222> [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.
73. Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2014-001673-14. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/DE> [Zugriff: 04.08.2023]. 0000.
74. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 A. Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie [online]. Stand: 12.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2567/2018-09-12_Modul4A_Tisagenlecleucel.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.
75. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 A. Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3664/2020-03-13_Modul%204A_Tisagenlecleucel.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.
76. 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]. Stand: 17.12. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2568/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_ALL-D-376.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.

77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Akute lymphatische B-Zell-Leukämie). [online]. Stand: 17.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf [Zugriff: 28.08.2023]. 2020.

78. 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 (DLBCL) [online]. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

79. Stuart, E. A., Lee, B. K., Leacy, F. P. Prognostic score-based balance measures can be a useful diagnostic for propensity score methods in comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(8 Suppl): S84-S90 e1. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.01.013

80. Novartis. CCTL019B2202. 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. Zusatzanalysen. 2023.

81. Novartis. CCTL019B2205J. 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. Zusatzanalysen. 2023.

82. Novartis. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy - Zusatzanalysen. 2023.

83. Novartis. CCTL019B2202 - 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. Studienbericht. Stand: 17.12.2019. 2019.

84. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 2.2023 - Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 10.03.2023. URL: www.nccn.org [Zugriff: 06.05.2023]. 2023.

85. Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Buchner, T., Willman, C. L. 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): 4642-9. DOI: 10.1200/jco.2003.04.036

86. Appelbaum, F. R., Rosenblum, D., Arceci, R. J., Carroll, W. L., Breitfeld, P. P. et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood* 2007; 109(5): 1810-6. DOI: 10.1182/blood-2006-08-041152

87. Novartis. CCTL019B2001X. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. Zusatzanalysen. 2023.
88. European Medicines Agency (EMA). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON FOLLOW-UP OF PATIENTS ADMINISTERED WITH GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS [online]. Stand: 22.10.2009. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2009.
89. Szende, A., Janssen, B., Cabases, J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Springer. Dordrecht, Heidelberg, New York, London. 2014.
90. Lee, D. W., Gardner, R., Porter, D. L., Louis, C. U., Ahmed, N. et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014; 124(2): 188-195. DOI: 10.1182/blood-2014-05-552729
91. Novartis. Tisagenlecleucel. CTL019. EU Safety Risk Management Plan. V5.1. 2022.
92. Novartis. Interim Clinical Study Report for analysis of primary and secondary endpoints CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy. Stand: 27.08.2020. 2020.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur 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]. Stand: 25.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3791/2020-09-17_Amendment_Tisagenlecleucel_D-529.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.
94. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M. et al. Acute lymphoblastic leukemia. *Orphanet Encyclopedia* 2004; 14: 1-13.
95. Hoelzer, D., Bassan, R., Dombret, H., Fielding, A., Ribera, J. M. et al. Acute lymphoblastic leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the european society for medical oncology* 2016; 27(suppl 5): v69-v82. DOI: 10.1093/annonc/mdw025
96. Hunger, S. P., Mullighan, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1541-52. DOI: 10.1056/NEJMra1400972
97. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Leitlinie Akute Lymphatische Leukämie (ALL). Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. [online]. Stand: Mai 2022. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@guideline/html/index.html> [Zugriff: 06.08.2023]. 2022.
98. Pavlu, J., Labopin, M., Zoellner, A. K., Sakellari, I., Stelljes, M. et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A

report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Cancer* 2017; 123(11): 1965-1970. DOI: 10.1002/cncr.30604

99. Oudot, C., Auclerc, M. F., Levy, V., Porcher, R., Piguet, C. et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1496-503. DOI: 10.1200/jco.2007.12.2820

100. Kansagra, A. J., Frey, N. V., Bar, M., Laetsch, T. W., Carpenter, P. A. et al. Clinical Utilization of Chimeric Antigen Receptor T Cells in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Expert Opinion from the European Society for Blood and Marrow Transplantation and the American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25(3): e76-e85. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.068

101. Yakoub-Agha, I. Clinical units to set up chimeric antigen receptor T-cell therapy (CAR T-cells): Based on the recommendations of the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC). *Current research in translational medicine* 2018; 66(2): 57-58. DOI: 10.1016/j.retram.2018.04.001

102. Nguyen, K., Devidas, M., Cheng, S. C., La, M., Raetz, E. A. et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Leukemia* 2008; 22(12): 2142-2150. DOI: 10.1038/leu.2008.251

103. Reismüller, B., Peters, C., Dworzak, M. N., Pötschger, U., Urban, C. et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) study group. *Journal of pediatric hematology/oncology* 2013; 35(5): e200-4. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318290c3d6

104. Crotta, A., Zhang, J., Keir, C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(3): 435-440. DOI: 10.1080/03007995.2017.1384373

105. Schmiegelow, K., Müller, K., Mogensen, S. S., Mogensen, P. R., Wolthers, B. O. et al. Non-infectious chemotherapy-associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy. *F1000Research* 2017; 6: 444. DOI: 10.12688/f1000research.10768.1

106. Kaul, S., Korgenski, E. K., Ying, J., Ng, C. F., Smits-Seemann, R. R. et al. A retrospective analysis of treatment-related hospitalization costs of pediatric, adolescent, and young adult acute lymphoblastic leukemia. *Cancer medicine* 2016; 5(2): 221-229. DOI: 10.1002/cam4.583

107. Blanco, E., Beyene, J., Maloney, A. M., Almeida, R., Ethier, M.-C. et al. Non-relapse mortality in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia & lymphoma* 2012; 53(5): 878-885. DOI: 10.3109/10428194.2011.639018

108. Ng, A. K., Kenney, L. B., Gilbert, E. S., Travis, L. B. Secondary malignancies across the age spectrum. *Seminars in radiation oncology* 2010; 20(1): 67-78. DOI: 10.1016/j.semradonc.2009.09.002

109. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Besponsa® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2022.

110. Amgen GmbH. Fachinformation BLINCYTO® 38,5 Mikrogramm Pulver für ein Konzentrat und Lösung zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: März 2023. URL: <https://fachkreise.amgen.de/downloads/f/1/527/blincyto-fachinformation.pdf> [Zugriff: 04.07.2023]. 2023.

111. Stackelberg, A., Locatelli, F., Zugmaier, G., Handgretinger, R., Trippett, T. M. 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.3301

112. Kato, M., Horikoshi, Y., Okamoto, Y., Takahashi, Y., Hasegawa, D. et al. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone marrow transplantation* 2012; 47(10): 1307-11.

113. Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., Bostrom, B., Hutchinson, R. et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 648-54. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.2950

114. Mateos, M. K., O'Brien, T. A., Oswald, C., Gabriel, M., Ziegler, D. S. et al. Transplant-related mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute lymphoblastic leukemia: 25-year retrospective review. *Pediatric blood & cancer* 2013; 60(9): 1520-1527. DOI: 10.1002/pbc.24559

115. Goldstone, A. H., Richards, S. M., Lazarus, H. M., Tallman, M. S., Buck, G. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827-33. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116582

116. Wingard, J. R., Majhail, N. S., Brazauskas, R., Wang, Z., Sobocinski, K. A. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2230-9. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7212

117. Baker, K. S., Ness, K. K., Weisdorf, D., Francisco, L., Sun, C. L. et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010; 24(12): 2039-47. DOI: 10.1038/leu.2010.210

118. Sorrow, M., Storer, B., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., Chauncey, T. R. et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2008; 112(9): 1992-2001. DOI: 10.1002/cncr.23375

119. Frangoul, H., Najjar, J., Simmons, J., Domm, J. Long-term follow-up and management guidelines in pediatric patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Seminars in hematology* 2012; 49(1): 94-103. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2011.10.012
120. Sung, L., Yanofsky, R., Klaassen, R. J., Dix, D., Pritchard, S. et al. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer* 2011; 128(5): 1213-20. DOI: 10.1002/ijc.25433
121. Clarke, S. A., Skinner, R., Guest, J., Darbyshire, P., Cooper, J. et al. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. *Child Care Health Dev* 2011; 37(4): 571-80. DOI: 10.1111/j.1365-2214.2010.01182.x
122. Sidana, S., Thanarajasingam, G., Griffin, J., Thompson, C., Burtis, M. et al. Patient Experience of CAR-T Cell Therapy vs. Stem Cell Transplant: Longitudinal Patient Reported Adverse Events, Cognition and Quality of Life. *Blood* 2019; 134(Suppl 1): 794. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2019-121715>
123. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-5.
124. IGES Institut GmbH. Statistical Analysis Plan (SAP). Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Stand: 06.2023. 2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1946 to June 08, 2023	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [123]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	656
2	exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	33493
3	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	2927
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	356961
5	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	6747
6	or/2-5	359405
7	randomized controlled trial.pt.	594030
8	randomized.mp.	1019143
9	placebo.mp.	246579
10	or/7-9	1088965
11	and/1,6,10	2
12	remove duplicates from 11	2

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 June 08	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [123]	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tisagenlecleucel T/	2378
2	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	2751
3	or/1-2	2751
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	69889
5	(leukemia* or leukaemia*).mp.	538955
6	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	13856
7	or/4-6	543273
8	random:.tw.	1975630
9	placebo:.mp.	524583
10	double-blind:.tw.	245866
11	or/8-10	2252891
12	and/3,7,11	59
13	remove duplicates from 12	48

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1991 to May 2023	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	47
2	exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	1384
3	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	54
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	16104
5	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	1117
6	or/2-5	16945
7	and/1,6	22
8	remove duplicates from 7	22

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1946 to June 08, 2023	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	656
2	exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	33493
3	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	2927
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	356961
5	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	6747
6	or/2-5	359405
7	and/1,6	325
8	remove duplicates from 7	322

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 June 08	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tisagenlecleucel T/	2378
2	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	2751
3	or/1-2	2751
4	exp acute lymphoblastic leukemia/	69889
5	(leukemia* or leukaemia*).mp.	538955
6	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	13856
7	or/4-6	543273
8	and/3,7	1425
9	remove duplicates from 8	1314

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1991 to May 2023	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	47
2	exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	1384
3	exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/	54
4	(leukemia* or leukaemia*).mp.	16104
5	("B cell ALL" or "B ALL" or "Pre B ALL").mp.	1117
6	or/2-5	16945
7	and/1,6	22
8	remove duplicates from 7	22

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

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

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

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

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y
Datum der Suche	09.06.2023
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	91

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	09.06.2023
Suchstrategie	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	86

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.06.2023
Suchstrategie	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	Clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y
Datum der Suche	09.06.2023
Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	91

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	09.06.2023
Suchstrategie	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	86

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	09.06.2023
Suchstrategie	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740
Treffer	13

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

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

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
1	Newman H, Li Y, Liu H, Myers RM, Tam V, DiNofia A, et al. Impact of poverty and neighborhood opportunity on outcomes for children treated with CD19-directed CAR T-cell therapy. <i>Blood</i> . 2023 Feb 9;141(6):609-619.	A5
2	Zinzi A, Gaio M, Liguori V, Cagnotta C, Paolino D, Paolisso G, et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: A definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. <i>Pharmacol Res</i> . 2023 Apr;190:106742.	A7
3	Marschollek P, Liszka K, Mielcarek-Siedziuk M, Rybka B, Ryczan-Krawczyk R, Panasiuk A, et al. Blinatumomab Prior to CAR-T Cell Therapy-A Treatment Option Worth Consideration for High Disease Burden. <i>Biomedicines</i> . 2022 Nov 13;10(11):2915.	A5
4	Leahy AB, Devine KJ, Li Y, Liu H, Myers R, DiNofia A, et al. Impact of high-risk cytogenetics on outcomes for children and young adults receiving CD19-directed CAR T-cell therapy. <i>Blood</i> . 2022 Apr 7;139(14):2173-2185.	A5
5	Aamir S, Anwar MY, Khalid F, Khan SI, Ali MA, Khattak ZE. Systematic Review and Meta-analysis of CD19-Specific CAR-T Cell Therapy in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the Pediatric and Young Adult Population: Safety and Efficacy Outcomes. <i>Clin Lymphoma Myeloma Leuk</i> . 2021 Apr;21(4):e334-e347.	A7
6	Meng J, Wu X, Sun Z, Xun R, Liu M, Hu R, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies:	A7

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
	A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Jul 26;11:698607.	
7	Leahy AB, Newman H, Li Y, Liu H, Myers R, DiNofia A, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for CNS relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia: a post-hoc analysis of pooled data from five clinical trials. Lancet Haematol. 2021 Oct;8(10):e711-e722.	A7
8	Burstein DS, Maude S, Grupp S, Griffis H, Rossano J, Lin K. Cardiac Profile of Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Children: A Single-Institution Experience. Biol Blood Marrow Transplant. 2018 Aug;24(8):1590-1595.	A5
9	Callahan C, Baniewicz D, Ely B. CAR T-Cell Therapy: Pediatric Patients With Relapsed and Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia ^[P] . Clin J Oncol Nurs. 2017 Apr 1;21(2 Suppl):22-28.	A7
10	Dai H, Zhang W, Li X, Han Q, Guo Y, Zhang Y, et al. Tolerance and efficacy of autologous or donor-derived T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors in adult B-ALL with extramedullary leukemia. Oncoimmunology. 2015 May 26;4(11):e1027469.	A1
11	Deyà-Martínez A, Alonso-Saladrigues A, García AP, Faura A, Torrebaddell M, Vlagea A, et al. Kinetics of humoral deficiency in CART19-treated children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. Bone Marrow Transplant. 2021 Feb;56(2):376-386.	A4
12	Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, Pequignot E, Gill S, Luger SM, et al. Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol. 2020 Feb 10;38(5):415-422.	A1
13	Hu Y, Wu Z, Luo Y, Shi J, Yu J, Pu C, et al. Potent Anti-leukemia Activities of Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells against CD19 in Chinese Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphocytic Leukemia. Clin Cancer Res. 2017 Jul 1;23(13):3297-3306.	A1
14	Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1507-17.	A1
15	Rubinstein JD, Krupski C, Nelson AS, O'Brien MM, Davies SM, Phillips CL. Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy in Patients with Multiply Relapsed or Refractory Extramedullary Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Nov;26(11):e280-e285.	A7

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

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

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

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05460533	A5
2	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05888493	A1
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541328	A5
4	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909	A5
5	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456023	A5
6	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037669	A5
7	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118	A5
8	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659	A5

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
9	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225676	A5
10	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311	A5
11	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117	A5
12	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061	A5
13	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541341	A5
14	NCT03876769	Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769	A5
15	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442	A5
16	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461	A5
17	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724	A5
18	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159	A5
19	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786	A5
20	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726	A5
21	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739	A5
22	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
23	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	A1
24	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939	A5
25	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	A1
26	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709	A5
27	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739	A5
28	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543	A5
29	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753	A5
30	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223	A5
31	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550	A5
32	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05310591	A5
33	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371	A5
34	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021	A5
35	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248	A5
36	NCT02435849	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849	A5
37	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246	A5

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
38	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096	A5
39	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	A5
40	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054257	A5
41	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360	A5
42	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected Autologous T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870	A7
43	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854	A5
44	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495	A5
45	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486	A1
46	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406	A5
47	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253	A5
48	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834	A1
49	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	A5
50	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
			1551043	
51	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	A5
52	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579	A5
53	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199961	A5
54	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847	A5
55	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583	A5
56	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734	A5
57	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258	A5
58	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972	A5
59	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858	A5
60	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-17 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603	A5
61	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819	A5
62	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180	A5
63	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
64	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937	A5
65	NCT02465983	Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983	A5
66	NCT04726787	Radiotherapy priming for CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726787	A5
67	NCT02277522	CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522	A5
68	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813	A5
69	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05633615	A1
70	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626	A5
71	NCT03767725	Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725	A5
72	NCT02445222	CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222	A5
73	NCT02650999	Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999	A5
74	NCT04697940	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Treatment in r/r B-NHL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940	A5
75	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims Data Source (PMSI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349201	A5
76	NCT04553393	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Plus Epigenetic Agents in Aggressive r/r B-NHL With Huge Tumor Burden	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393	A1
77	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016	A5
78	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631576	A5

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		AML (STPHI_0001)	ls.gov/show/NCT03631576	
79	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428	A5
80	NCT02813837	Chimeric Antigen Receptor T Cells (CAR) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837	A5
81	NCT05865301	Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05865301	A5
82	NCT02374333	Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	A5
83	NCT05535673	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of ThisCART19A in Patients With Refractory or Relapsed B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05535673	A5
84	NCT05480449	Autologous HuCART19 T Cells Manufactured Using the CliniMACS Prodigy Platform for Pediatric B-ALL (huCART19 Prodigy)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480449	A5
85	NCT05414162	Multiparametric Cardiac MRI in Patients Under CAR T-cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162	A5
86	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029	A5
87	NCT04290000	Collection of Biological Samples From Patients Treated With CAR-T Cells for Hematological Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290000	A5
88	NCT04914091	Quality Of Life and Drug Use in Patients With CAR-T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914091	A5
89	NCT05164042	Allogeneic CD19 CAR-T Cells for the Treatment of Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164042	A5
90	NCT03960840	Phase I/II Study of Rapcabtagene Autoleucl in CLL, 3L+ DLBCL, ALL and 1L HR LBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	A5
91	NCT04892277	CD19-Directed CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory B	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892277	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Cell Malignancies	4892277	

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05888493	A1
2	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633615	A1
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541328	A5
4	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541341	A5
5	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia(B-ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05460533	A5
6	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims Data Source (PMSI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349201	A5
7	EUCTR2021-001535-99-Outside-EU/EEA	Study of efficacy and safety of reinfusion of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	A5
8	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05310591	A5
9	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199961	A5
10	EUCTR2021-003035-28-FR	" Combination of an Anti-PD1 antibody with CART cells Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence " CAPTiRALL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
11	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-17 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075603	A5
12	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037669	A5
13	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05054257	A5
14	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236	A5
15	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04855253	A5
16	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04778579	A5
17	EUCTR2019-002930-35-DE	CAR T cell treatment in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35	A5
18	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04456023	A5
19	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419909	A5
20	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected Autologous T Cells	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276870	A7
21	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237428	A5
22	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225676	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
23	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234061	A5
24	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215016	A5
25	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04161118	A5
26	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156659	A5
27	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04134117	A5
28	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094311	A5
29	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896854	A5
30	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03876028	A1
31	EUCTR2017-005019-15-FR	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A5
32	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685786	A5
33	ChiCTR1800018211	One-arm, single-center, open phase II clinical study of CART-19 cells in the treatment of relapsed/refractory B cell leukemia/lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30248	A5
34	ChiCTR1800018210	CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25610	A5
35	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03642626	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
36	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631576	A5
37	EUCTR2017-002116-14-FR	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5
38	EUCTR2017-005019-15-ES	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A5
39	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630159	A5
40	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614858	A5
41	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601442	A5
42	EUCTR2017-002116-14-ES	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5
43	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610724	A5
44	EUCTR2017-002116-14-BE	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5
45	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
46	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570892	A1
47	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568461	A5
48	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544021	A5
49	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455972	A5
50	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391726	A5
51	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391739	A5
52	ChiCTR-OPN-17013507	A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22440	A5
53	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497819	A5
54	EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13	A5
55	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03144583	A5
56	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123939	A5
57	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03118180	A5
58	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101709	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
59	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027739	A5
60	EUCTR2016-002972-29-ES	Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29	A5
61	EUCTR2016-001991-31-AT	A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	A5
62	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935543	A5
63	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924753	A5
64	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906371	A5
65	ChiCTR-ORN-16008948	Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15130	A5
66	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02810223	A5
67	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794246	A5
68	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799550	A5
69	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640209	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
70	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624258	A5
71	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529813	A5
72	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476734	A5
73	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248	A5
74	NCT02445222	CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445222	A5
75	NCT02435849	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435849	A5
76	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228096	A5
77	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02167360	A5
78	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135406	A5
79	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081937	A5
80	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030834	A1
81	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030847	A5
82	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864889	A5
83	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747486	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Redirected Autologous T Cells	747486	
84	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01626495	A5
85	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551043	A5
86	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366	A5

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1	2013-003205-25	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25	A5
2	2016-001991-31	Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	A5
3	2015-003736-13	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	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13	A5
4	2014-003060-20	A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20	A5
5	2014-001673-14	Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14	A5
6	2021-001535-99	A phase II, open label, multi-center trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel re-infusion in Pediatric	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		and Adolescent Young Adult (AYA) patients with acute lymphoblastic leukemia experiencing loss of B cell aplasia	search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	
7	2017-004385-94	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94	A5
8	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A5
9	2017-002849-30	A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30	A5
10	2016-002966-29	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29	A1
11	2021-003035-28	Combination of an Anti-PD1 antibody with Tisagenlecleucel Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence" CAPTiRALL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28	A5
12	2017-002116-14	A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5
13	2019-002930-35	Phase II trial of TisaGenlecleucel in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren UntersuchungenListe der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
1	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05460533	A2
2	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05888493	A1
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541328	A5
4	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909	A1
5	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456023	A1
6	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037669	A2
7	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118	A1
8	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659	A7
9	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225676	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
10	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311	A2
11	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117	A1
12	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061	A1
13	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541341	A7
14	NCT03876769	Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769	A1
15	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442	A5
16	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461	A1
17	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724	A1
18	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159	A1
19	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786	A1
20	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726	A1
21	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739	A7
22	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053	A7
23	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	A1
24	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	ls.gov/show/NCT03570892	
25	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709	A1
26	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739	A7
27	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543	A1
28	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753	A5
29	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223	A7
30	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550	A1
31	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05310591	A2
32	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371	A2
33	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021	A7
34	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248	A1
35	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246	A1
36	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	A1
37	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054257	A7

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		Hodgkin's Lymphoma		
38	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360	A7
39	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected Autologous T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870	A7
40	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854	A1
41	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495	A1
42	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486	A1
43	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406	A1
44	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253	A1
45	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834	A1
46	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	A1
47	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043	A7
48	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	A1
49	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579	A2
50	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199961	A1
51	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847	A1

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	2030847	
52	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583	A2
53	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734	A1
54	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258	A1
55	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972	A1
56	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858	A2
57	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-17 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603	A1
58	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819	A1
59	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180	A1
60	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A1
61	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937	A1
62	NCT02465983	Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983	A1
63	NCT04726787	Radiotherapy priming for CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726787	A1
64	NCT02277522	CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
65	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813	A5
66	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05633615	A1
67	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626	A7
68	NCT03767725	Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725	A1
69	NCT02650999	Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999	A1
70	NCT04697940	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Treatment in r/r B-NHL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940	A1
71	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims Data Source (PMSI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349201	A7
72	NCT04553393	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Plus Epigenetic Agents in Aggressive r/r B-NHL With Huge Tumor Burden	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393	A1
73	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016	A1
74	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631576	A1
75	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428	A1
76	NCT02813837	Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837	A7
77	NCT05865301	Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05865301	A7
78	NCT02374333	Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	A7

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

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy		
79	NCT05535673	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of ThisCART19A in Patients With Refractory or Relapsed B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05535673	A1
80	NCT05480449	Autologous HuCART19 T Cells Manufactured Using the CliniMACS Prodigy Platform for Pediatric B-ALL (huCART19 Prodigy)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480449	A2
81	NCT05414162	Multiparametric Cardiac MRI in Patients Under CAR T-cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162	A7
82	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029	A1
83	NCT04290000	Collection of Biological Samples From Patients Treated With CAR-T Cells for Hematological Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290000	A7
84	NCT04914091	Quality Of Life and Drug Use in Patients With CAR-T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914091	A1
85	NCT05164042	Allogeneic CD19 CAR-T Cells for the Treatment of Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164042	A7
86	NCT03960840	Phase I/II Study of Rapcabtagene Autoleucel in CLL, 3L+ DLBCL, ALL and 1L HR LBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	A1
87	NCT04892277	CD19-Directed CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory B Cell Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892277	A7

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
1	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05888493	A1
2	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633615	A1
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541328	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	.gov/show/NCT0541328	
4	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541341	A7
5	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia(B-ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05460533	A2
6	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims Data Source (PMSI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349201	A7
7	EUCTR2021-001535-99-Outside-EU/EEA	Study of efficacy and safety of reinfusion of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	A2
8	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05310591	A2
9	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199961	A1
10	EUCTR2021-003035-28-FR	" Combination of an Anti-PD1 antibody with CART cells Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence " CAPTiRALL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28	A2
11	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-17 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075603	A1
12	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037669	A2
13	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05054257	A7
14	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study		
15	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04855253	A1
16	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04778579	A2
17	EUCTR2019-002930-35-DE	CAR T cell treatment in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35	A1
18	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04456023	A1
19	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419909	A1
20	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected Autologous T Cells	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276870	A7
21	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237428	A1
22	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225676	A1
23	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234061	A1
24	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215016	A1
25	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04161118	A1
26	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156659	A7
27	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS	https://clinicaltrials	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		Lymphoma	.gov/show/NCT04134117	
28	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094311	A2
29	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896854	A1
30	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03876028	A1
31	EUCTR2017-005019-15-FR	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A1
32	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685786	A1
33	ChiCTR1800018211	One-arm, single-center, open phase II clinical study of CART-19 cells in the treatment of relapsed/refractory B cell leukemia/lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30248	A7
34	ChiCTR1800018210	CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25610	A7
35	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03642626	A7
36	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631576	A1
37	EUCTR2017-002116-14-FR	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A1
38	EUCTR2017-005019-15-ES	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
39	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630159	A1
40	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614858	A2
41	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601442	A5
42	EUCTR2017-002116-14-ES	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A1
43	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610724	A1
44	EUCTR2017-002116-14-BE	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A1
45	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053	A7
46	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570892	A1
47	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568461	A1
48	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544021	A7
49	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455972	A1
50	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391726	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
51	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391739	A7
52	ChiCTR-OPN-17013507	A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22440	A5
53	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497819	A1
54	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03144583	A2
55	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03118180	A1
56	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101709	A1
57	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027739	A7
58	EUCTR2016-002972-29-ES	Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29	A2
59	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935543	A1
60	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924753	A5
61	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906371	A2
62	ChiCTR-ORN-16008948	Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15130	A7
63	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02810223	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
64	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794246	A1
65	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799550	A1
66	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19) In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640209	A1
67	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624258	A1
68	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529813	A5
69	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476734	A1
70	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248	A1
71	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02167360	A7
72	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135406	A1
73	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081937	A1
74	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030834	A1
75	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030847	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
76	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864889	A1
77	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747486	A1
78	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01626495	A1
79	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551043	A7
80	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366	A1

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
1	2014-003060-20	A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20	A1
2	2021-001535-99	A phase II, open label, multi-center trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel re-infusion in Pediatric and Adolescent Young Adult (AYA) patients with acute lymphoblastic leukemia experiencing loss of B cell aplasia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	A2
3	2017-004385-94	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94	A1
4	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A1
5	2017-002849-30	A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-7)
		in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma.	y=eudract_number:2017-002849-30	
6	2016-002966-29	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29	A1
7	2021-003035-28	Combination of an Anti-PD1 antibody with Tisagenlecleucel Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence" CAPTiRALL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28	A2
8	2017-002116-14	A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A1
9	2019-002930-35	Phase II trial of TisaGenlecleucel in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35	A1

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-182 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-182 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

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

Tabelle 4-182 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ELIANA** (CCTL019B2202)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel der Studie ist die Evaluation der Wirksamkeit der Tisagenlecleucel(CTL019)-Therapie aller Herstellungszentren, gemessen anhand der Gesamtremissionsrate (ORR) innerhalb von 3 Monaten nach der CTL019-Infusion gemäß den Bewertungen eines unabhängigen Gutachtergremiums (<i>Independent Review Committee; IRC</i>). Hierzu gehören die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi).</p> <p>Testhypothese: $H_0: p \leq 0,2$ vs. $H_a: p > 0,2$</p> <p>Getestet wird auf einem einseitigen 2,5%-Signifikanzniveau, ob der primäre Endpunkt ORR kleiner oder gleich 20% ist, gegenüber der Alternativhypothese eines ORR größer als 20%. Das Studienziel ist erreicht, wenn die untere Grenze des 2-seitigen 95%-igen exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls für ORR im Full Analysis Set (FAS-Population) größer als 20% ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von CTL019 bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit refraktärer oder rezidivierender B-Zell-ALL.</p> <p>Die Studie besteht aus den folgenden aufeinanderfolgenden Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (Präparation des Zellprodukts und Lymphozyten-depletierende Chemotherapie), Behandlung und primäre Nachverfolgung, sekundäre Nachverfolgung (falls zutreffend) und Nachverfolgung zum Überleben. Die Gesamtdauer der Studie beträgt fünf Jahre ab dem Zeitpunkt der CTL019-Infusion. Nach der CTL019-Infusion wird die Wirksamkeit in der primären Follow-up-Phase während der folgenden 6 Monate monatlich bewertet, anschließend quartalsweise bis maximal</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation								
		<p>zwei Jahre nach der Infusion und schließlich halbjährlich bis maximal fünf Jahre nach der Infusion oder bis der Patient ein Rezidiv erleidet.</p> <p>Die während der primären Follow-up Phase berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) bis 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion schließen jedes neuauftretende oder sich verschlechternde UE aller Grade ein. Ab Monat 12 nach Infusion wird jedes schwerwiegenden UE, darunter UE mit Todesfolge, jedes UE in der Studienbehandlung und jedes UE aufgrund von Infektionen sowie neuauftretende oder sich verschlechternde ausgewählte UE berichtet. Es werden dadurch alle UE und SUE während der akuten Phase nach Gabe als auch medizinisch relevante Langzeit-Effekte erfasst.</p> <p>Patienten werden in der primären Follow-up Phase bis zum Krankheitsprogress, Rezidiv nach Remission, Folgetherapien während Remission (z. B. SZT) oder dem Wunsch, aus der primären Follow-up Phase auszusteigen, beobachtet. Die Patienten konnten die primäre Nachverfolgungsphase aus diesen Gründen abbrechen und in die sekundäre Nachverfolgung zur Erfassung verspätet auftretender UE und des Überlebens für den Zeitraum von 5 Jahren nach Infusion eintreten. Für Patienten, die in Remission das primäre Follow-up abbrechen, wurde der Rezidivstatus im sekundären Follow-up bis zum ersten Rezidiv erfasst. In der sekundären Phase handelt es sich hauptsächlich um Patienten mit Krankheitsprogress. Eine Erhebung der UE sowie der Begleitmedikationen würde in dieser Phase hauptsächlich die UE der Folgebehandlungen und/oder die UE und Symptome berichten, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression stehen, und dadurch keine eindeutige Zuordnung zu der Tisagenlecleucel-Therapie mehr zulassen. Für Patienten, die in die sekundäre Follow-up Phase übergangen und Folgetherapien erhielten, wurden ausgewählte neuauftretenden oder sich verschlechternden UE berichtet.</p> <p>Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der ELIANA-Studie:</p> <table border="1" data-bbox="703 1469 1369 1668"> <thead> <tr> <th data-bbox="703 1469 796 1541"></th> <th colspan="2" data-bbox="796 1469 1166 1541">Primäre Follow-up Phase</th> <th data-bbox="1166 1469 1369 1541">Sekundäre Follow-up Phase</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="703 1541 796 1668"></td> <td data-bbox="796 1541 914 1668">≤12 Monate</td> <td data-bbox="914 1541 1166 1668">>12 bis 60 Monate nach Infusion</td> <td data-bbox="1166 1541 1369 1668">≥12 bis 60 Monate nach Infusion</td> </tr> </tbody> </table>		Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase		≤12 Monate	>12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion
	Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase							
	≤12 Monate	>12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion							

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		Unerwünschte Ereignisse	Jedes neue oder sich verschlechternden UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - Jedes SUE (darunter jedes UE mit Todesfolge) - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung - jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Autoimmunerkrankungen ○ Hämatologische Erkrankungen ○ UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung 	Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Autoimmunerkrankungen ○ Hämatologische Erkrankungen ○ UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel ○ Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus ○ Vektorinsertion nahe Onkogen ○ Neue Tumorerkrankung ○ Progressive multifokale Leukoenzephalopathie ○ HBV Reaktivierung
		Begleitmedikation	Jede Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - Medikation in Zusammenhang zu den definierten UE und SUE - Erbgutverändernde Medikamente - Bestrahlung und antineoplastische Therapien - Immunoglobulintherapien - Immunsuppressive Medikamente - Investigative Therapien 	<ul style="list-style-type: none"> - Intravenöse Immunoglobulintherapie - Erste Antineoplastische Therapie bei Patienten in Remission

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D17, D21, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9	M12, M15, M18, M21, M24, M30, M36, M42, M48, M54, M60	M12, M24, M36, M48, M60
<p>Die Sicherheit wird während der gesamten Studienlaufzeit bewertet. Eine Nachverfolgung aller in der Studie behandelten Patienten zur Sicherheitsüberprüfung lentiviraler Vektoren erfolgt, wie von den Gesundheitsbehörden gefordert, im Rahmen einer anderen Studie hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit über 15 Jahre nach der Infusion.</p> <p>Die definierte, differenzierte UE Erhebung für die primäre und sekundäre Follow-up Phase wurde mit den Behörden abgestimmt und dem Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt. Das Vorgehen stellt somit sicher und zielt darauf ab, alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe zu erfassen, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion) mit dem jeweiligen Fokus auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren.</p> <p>Zu Beginn der Studie erfolgte eine Sicherheits-Run-in-Phase, bei der drei Patienten eingeschlossen wurden, um das akute Sicherheitsprofil des für Novartis hergestellten Zellprodukts CTL019 zu bewerten. Für die ersten drei eingeschlossenen Patienten wurden nach der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie und der CTL019-Infusion die Sicherheitsdaten der ersten 14 Tage nach der Infusion an die Gesundheitsbehörden übermittelt.</p> <p>Mit Amendment 6 wurden zwei zusätzliche Kohorten zum Einschluss von Hochrisiko-Patienten in US-Studienzentren ergänzt: Patienten mit einem sehr hohen Risiko bei erstem Rezidiv (Kohorte 1) sowie Patienten mit Rezidiv nach allogener Stammzelltherapie (alloSZT), welche zum Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion nicht länger als 6 Monate zurückliegen durfte (Kohorte 2). Im Oktober 2019 wurde ein Patient in die Kohorte 1 eingeschlossen, bevor die Rekrutierung der beiden Kohorten am 15. Juni 2020 aufgrund der geringen Rekrutierungszahl eingestellt wurde. Alle vor Amendment 6 des Studienprotokolls rekrutierten Patienten sind Teil der Hauptkohorte der Studie. Der Einschluss in die</p>					

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hauptkohorte war bereits zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juli 2019, der Grundlage der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2020 war, abgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse beider Kohorten (Hauptkohorte + Kohorte 1) basierend auf dem Datenschnitt vom 17. November 2022 dargestellt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Wesentliche Änderungen vor Einschluss des ersten Patienten:</u> Amendment 1 vom 04.02.2015: Anpassung sekundärer Endpunkte und explorativer Endpunkte; Änderung des Zeitfensters von unterschriebener Einwilligung bis zur Tisagenlecleucel-Infusion; Angleichung der Nachverfolgung von Vitalzeichen nach Tisagenlecleucel-Infusion an andere laufende Studien; Änderung des Alters bei Screening von zwei Jahren bei initialer Diagnose auf drei Jahre; zusätzliches Einschlusskriteriums zur Einhaltung lokaler Kriterien der Leukapherese.</p> <p><u>Hauptänderungen nach Einschluss des ersten Patienten:</u> Amendment 2 vom 22.05.2015 (drei Patienten eingeschlossen, ein Patient behandelt): Änderung der Mindestzahl der Patienten <18 Jahren für die FAS-Population; Umwandlung explorativer Ziele zu sekundären Zielen (CRS, Sicherheit, Patientenfragebögen) und wesentlichen sekundären Ziele (MRD); Verkleinerung von Zeitfenstern für die Tumorbewertung; Aufnahme zusätzlicher Analysen u. a. zur Beurteilung des Ansprechens. Amendment 3 vom 13.04.2016 (69 Patienten eingeschlossen; 41 Patienten behandelt): Erweiterung des Dosisbereichs für die Tisagenlecleucel-Infusion für Patienten >50 kg sowie Definition von erlaubten Dosisbereichen; Änderungen der Population (Aufnahme von >10 Patienten im Alter von ≥18 Jahren nach Genehmigung durch den Sponsor); Anpassung der Liste nicht erlaubter Medikamente; Anpassung des CRS-Behandlungsalgorithmus. Amendment 4 vom 14.06.2016 (76 Patienten eingeschlossen; 54 Patienten behandelt): Anpassung des primären Wirksamkeitsendpunkts; Zulassung einer Fertigungsstätte in der EU; und Anpassung der Populationsgröße, um mindestens zehn Patienten mit Tisagenlecleucel aus europäischer Produktion zu behandeln; Definition von zwei neuen wesentlichen sekundären Endpunkten zur Wirksamkeit. Amendment 5 vom 04.04.2017 (92 Patienten eingeschlossen; 75 Patienten behandelt): Bis zum Abschluss der Einschlussphase am 01.02.2017 waren nur 2 japanische Patienten behandelt worden. Deshalb wurde das Protokoll geändert und der Einschluss für die Aufnahme von zusätzlichen japanischen Patienten wieder eröffnet, damit dem Wunsch der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (PDMA) entsprechend mindestens 5 japanische Patienten Tisagenlecleucel erhielten; Anpassung des CRS-Algorithmus an japanische Gegebenheiten.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Von den Änderungen wird angenommen, dass sie keine Auswirkungen auf die Interpretation der Studienergebnisse hatten, da diese gegenüber dem Gesamtstudiendesign gering waren.</p> <p><u>Änderungen nach Einschluss des letzten Patienten in die Hauptkohorte:</u></p> <p>Amendment 6 vom 21.03.2019 (97 Patienten eingeschlossen; davon 92 aus der abgeschlossenen Rekrutierungsphase plus 5 japanische Patienten)</p> <p>Einführung der Definition von drei Kohorten: Hauptkohorte = alle vor Amendment 6 gescreenten Patienten, Kohorte 1 = Patienten mit hohem Risiko bei erstem Rezidiv, Kohorte 2 = Patienten mit Rezidiv nach alloSZT, die Tisagenlecleucel innerhalb von 6 Monaten nach der SZT erhielten.</p> <p>An den US-Studienzentren sollen etwa 20 Patienten gescreent werden, um 15 infundierte Patienten einzuschließen.</p> <p>Die Kohorten 1 und 2 sollen separat und deskriptiv analysiert werden.</p> <p>Änderung der Einschlusskriterien zum Alter auf bis zu 25 Jahre (beim Screening) sowie bezüglich Kohorte 1 und 2 zum Risiko und Zeitpunkt des Rezidivs.</p> <p>Änderung der Schweregradeinteilung für das Zytokin-Freisetzungssyndrom von der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS, 4 Schweregrade) zu einer modifizierten Einteilung nach CTCAE (5 Schweregrade).</p> <p>Amendment 7 vom 26.10.2020</p> <p>Beendigung der Rekrutierung in die Kohorten 1 und 2 und Benachrichtigung der FDA über diese Änderung am 26.06.2020.</p>
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Haupteinschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidivierende oder refraktäre pädiatrische B-Zell-ALL, d.h. <ul style="list-style-type: none"> - Zweites oder weiteres Knochenmarksrezidiv ODER - Rezidiv nach alloSZT ≥ 6 Monate vor der Tisagenlecleucel-Infusion ODER - primär refraktär nach 2 Zyklen einer Standardchemotherapie oder chemo-refraktät nach 1 Zyklus einer Chemotherapie gegen rezidivierende Leukämie ODER - Patienten mit Ph+ALL bei Intoleranz oder Therapieversagen von 2 Linien Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI)-Therapie oder Kontraindikation gegen TKI-Therapie ODER - Nichteignung für eine alloSZT • Bei rezidivierten Patienten Nachweis einer CD19-Tumorexpression im Knochenmark oder in peripherem Blut mittels Flow-Zytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening, • Lebenserwartung > 12 Wochen, • angemessene Organfunktion, • Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter < 16 Jahre) ≥ 50 bei Screening • Unterschriebene Einwilligungserklärung vor Studienbeginn, • Erfüllung der institutionellen Kriterien für eine Leukapherese oder Vorhandensein eines geeigneten Leukapherese-Produktes, • Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte außerdem das Leukapherese-Produkt erhalten und akzeptiert haben. <p>Mit Amendment 6 des Studienprotokolls wurden die Einschlusskriterien zur rezidierten bzw. refraktären B-Zell-ALL sowie zum Alter wie folgt ersetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter bei Screening ≤ 25 Jahre • Kohorte 1: <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 - 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. • Kohorte 2: <ul style="list-style-type: none"> - Rezidiv nach alloSZT UND Zeit zwischen alloSZT und Infusion mit Tisagenlecleucel < 6 Monate. <p><u>Hauptausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung; • begleitende genetische Syndrome mit Knochenmarkversagen (außer Down-Syndrom); • Patienten mit Burkitt's Lymphom/ Leukämie; • vorherige Malignitäten (außer Carcinoma in situ der Haut oder des Cervix, die kurativ behandelt wurden und bei denen es keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung gibt), • vorherige Behandlungen mit gentherapeutischen Produkten, • vorherige Behandlung mit anti-CD19/anti-CD3-Therapien (oder andere anti-CD19-Therapien); • aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis C oder jede unkontrollierte Infektion beim Screening • HIV-positiver Test innerhalb von 8 Wochen vor der dem Screening • Vorhandensein einer akuten Grad-2-bis -4- oder einer extensiven chronischen Graft-versus-Host-Reaktion;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems, definiert als CNS-3 nach NCCN-Guidelines, • Anwendung anderer Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor Screening, • Schwangere und Stillende, • gebärfähige Frauen und männliche Patienten müssen nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein Jahr lang eine hocheffektive Kontrazeptionsmethode anwenden, • bestimmte Begleitmedikationen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Novartis</p> <p>Studienzentren: 25 Zentren in 11 Ländern gemäß Angaben des Studienregisters ClinicalTrial.gov; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02435849?term=CCTL019B2202&rank=1, aufgerufen am 03.08.2023.</p> <p>Australien (1 Zentrum), Belgien (1 Zentrum), Deutschland (1 Zentrum), Frankreich (2 Zentren), Italien (1 Zentrum), Japan (1 Zentrum), Kanada (2 Zentren), Norwegen (1 Zentrum), Österreich (1 Zentrum), Spanien (1 Zentrum) und USA (13 Zentren).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Tisagenlecleucel (autologe T-Zellen, transduziert mit einem CD19-TCR-ζ/4-1BB-Vektor), verabreicht als einzelne intravenöse Infusion; Zieldosisbereich: $2,0$ bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patienten ≤ 50 kg) und $1,0$ bis $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel (für Patienten > 50 kg); erlaubter Dosisbereich: $0,2$ bis $5,0 \times 10^6$ transduzierte T-Zellen pro kg Körpergewicht (für Patienten ≤ 50 kg) und $0,1$ bis $2,5 \times 10^8$ transduzierte T-Zellen pro kg Körpergewicht (für Patienten > 50 kg). Die Behandlung für die Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Produkte mit einem Gehalt unterhalb des minimalen erlaubten Dosisbereiches wurden nicht für die Infusion freigegeben.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> Hauptkohorte und Kohorte 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR innerhalb von 3 Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion; dies beinhaltet die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), gemäß den Bewertungen eines unabhängigen Gutachtergremiums (Independent Review Committee; IRC) <p>Kohorte 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Machbarkeit und Sicherheit der Verabreichung von Tisagenlecleucel innerhalb von 6 Monaten nach SZT. <p><u>Sekundäre Endpunkte (Hauptkohorte):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR innerhalb von 3 Monaten nach der Tisagenlecleucel-Infusion (CR und CRi gemäß IRC) bei Patienten, die mit Zellprodukten der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die als Best Overall Response (BOR) eine CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmarksbefund (zentral analysiert mittels Flow-Zytometrie) zeigen. • Anteil der Patienten, die als BOR eine CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmarksbefund (zentral analysiert mittels Flow-Zytometrie) zeigen, bei Patienten, die mit Zellprodukten der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden. <p><u>Weitere sekundäre Endpunkte (Hauptkohorte, Kohorte 1, Kohorte 2):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten, die CR oder CRi zu Monat 6 erreichen (ohne SZT zwischen der Tisagenlecleucel-Infusion und Monat 6). • Anteil der Patienten, die CR oder CRi erreichen und dann eine SZT erhalten (zwischen Remission und Monat 6). • Remissionsdauer (Duration of Response, DOR). • rezidivfreies Überleben (Relapse-free Survival, RFS). • ereignisfreien Überlebens (Event-free Survival, EFS). • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). • Ansprechen an Tag 28 ± 4. • Einfluss der Tumorlast bei Studienbeginn auf das Ansprechen. • Qualität des Ansprechens mittels MRD-Bewertung vor Behandlung und an Tag 28 ± 4 nach Behandlung mittels zentraler Flow-Zytometrie-Messung bzw. vor SZT mittels lokaler Messung (Flow oder PCR). • Sicherheit der Tisagenlecleucel-Therapie. • Charakterisierung des <i>in vivo</i> pharmakokinetischen Profils der Tisagenlecleucel-Zellen im Zielgewebe. • Prävalenz und Inzidenz der Immunogenität von Tisagenlecleucel. • Wirkung der Tisagenlecleucel-Therapie auf patientenberichtete Zielgrößen (EQ-5D und PedsQL). • Profil löslicher Immundefaktoren, die verantwortlich für das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) sein könnten. • Ableitung eines Scores zur Vorhersage des CRS. • Beschreibung der B- und T-Zell-Spiegel (im peripheren Blut und Knochenmark) vor und nach der Tisagenlecleucel-Infusion (Sicherheitsmonitoring). • Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und <i>in vivo</i> Pharmakokinetik bei Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion aus der EU-Fertigungsstätte (Fraunhofer Institut) erhalten haben (betrifft nur die Hauptkohorte).
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Hauptkohorte:</u></p> <p>In einer vorherigen Studie mit Clofarabin bei Patienten mit r/r B-Zell-ALL, die zwei oder mehr vorherige Behandlungsregime erhalten hatten, lag die berichtete Gesamtremissionsrate (ORR) bei 20 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 10; 34). Somit sollte eine ORR von 45 %, die eine ORR von 20 % bei einem Signifikanzlevel von 0,025 ausschließt, nennenswerte Wirkung in dieser hochrefraktären Population anzeigen.</p> <p>Basierend auf der Nullhypothese einer ORR \leq 20 % und einer Alternativhypothese einer ORR $>$ 20 %, würden 76 Patienten in der FAS-Population eine Power von $>$ 95 % ergeben für eine statistische Signifikanz bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzlevel von 0,025, sofern die zugrundeliegende ORR 45 % ist. In diesem Setting würde eine ORR von 30 % zur Zielerreichung erforderlich sein.</p> <p>Innerhalb der erwarteten Prüfpopulationsgröße von 76 mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten müssen mindestens 10 Patienten mit Tisagenlecleucel aus der EU-Fertigungsstätte behandelt werden. Wenn von diesen mindestens 6 Patienten als BOR eine CR oder CRi erreichen, wäre die untere Grenze des 95%-KI größer als 20 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass unter den 10 Patienten mindestens 6 Patienten eine CR oder CRi erreichen, wäre 26 %, sofern die tatsächliche ORR 45 % ist bzw. 84 %, sofern die tatsächliche ORR 70 % ist.</p> <p>Die tatsächliche Anzahl an Patienten, die eingeschlossen werden muss, hängt von der Prä-Infusions-Drop-out-Rate ab. Derzeit gibt es nur begrenzt Daten, um eine verlässliche Aussage zu Prä-Infusions-Drop-out-Raten zu machen. Unter der Annahme, dass 20 % bis 25 % der eingeschlossenen Patienten aus Gründen wie z. B. Tisagenlecleucel-Produktionsproblemen, Verschlechterung des Patientenzustands etc. keine Infusion erhalten, müssten ungefähr 95 Patienten eingeschlossen werden, um die erforderliche Anzahl an Patienten zu erreichen.</p> <p><u>Kohorte 1:</u></p> <p>Bei 10 innerhalb von Kohorte 1 behandelten Patienten entspricht das KI für die ORR dem von Patienten, die Tisagenlecleucel aus der EU-Fertigungsstätte erhalten, d.h. wenn aus Kohorte 1 mindestens 6 Patienten als BOR eine CR oder CRi erreichen, wäre die untere Grenze des 95%-KI größer als 20 %. Die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens 6 der 10 Patienten eine CR oder CRi erreichen, wäre 26 % bei einer tatsächlichen ORR von 45 % bzw. 84 % bei einer tatsächlichen ORR von 70 %.</p> <p><u>Kohorte 2:</u></p> <p>Ziel der Kohorte 2 ist, mindestens 5 Patienten zu rekrutieren, die Tisagenlecleucel innerhalb von 6 Monaten nach SZT erhielten, um klinische Erfahrungen zur Machbarkeit und Sicherheit zu generieren. Die Auswertung der Daten erfolgt deskriptiv.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien	Zwischenanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Dem aktuellen Studienbericht (22. September 2017; Cut-off 25. April 2017) geht ein weiterer Zwischenbericht voraus (16. Dezember 2016; Cut-off 17. August 2016), der die Daten der ersten 50 Patienten zeigt, die mit Tisagenlecleucel behandelt und über 3 Monate nachverfolgt wurden bzw. die vorzeitig ausschieden. Im aktuellen Studienbericht reichen die Daten bis zu dem Zeitpunkt, an dem die bisher eingeschlossenen mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten den primären Endpunkt erreicht hatten (ORR während der 3 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion). In dieser Studie wurden die Patienten mit Tisagenlecleucel aus den Fertigungsstätten in den USA (Novartis Morris Plain Facility) und in der EU (Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland) behandelt.</p> <p>Abbruchkriterien</p> <p>Die gesamte Studie kann zu jeder Zeit aus jedem Grund durch den Sponsor Novartis beendet werden oder falls eines der Abbruchkriterien zutrifft.</p> <p>Es wurde angenommen, dass unerwünschte Ereignisse (UE) in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und dass diese auch schwerwiegend sein können. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang zu CTL019-transduzierten Zellen stehen, würden eine Abbruchregel darstellen. Die Überprüfung dieser unerwünschten Ereignisse und jegliche Entscheidung, den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DMC (<i>Data Monitoring Committee</i>) gefällt und von der Ethikkommission auf Zentrumsebene bewertet.</p> <p>Eine vorzeitige Beendigung der Studie kann durch die Gesundheitsbehörden veranlasst werden, falls Probleme mit der Herstellung des Genprodukts oder mit der Sicherheit gemäß der Einschätzung des Prüfers auftreten. Zusätzlich kann die Rekrutierung nach Einschätzung des Sponsors gestoppt werden. Gründe hierfür können langsame Rekrutierung, Protokollverstöße oder nicht adäquate Datenaufzeichnung sein.</p> <p>Kriterien für einen Abbruch oder ein Pausieren der Studie vor der Sicherheits-Run-In-Phase (falls eines der folgenden Ereignisse eintritt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der CTL019-Therapie zugeordnet werden kann. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung werden akzeptiert. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität zur Folge haben bzw. andere Organe betreffen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Tod, der im Zusammenhang mit der CTL019-Therapie steht. <p>Nach der Sicherheits-Run-In-Phase, falls eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient entwickelt eine unkontrollierte T-Zell-Proliferationen später als acht Wochen nach der CTL019-Zell-Infusion, die nicht handhabbar ist. • Ein Patient entwickelt nachweisbare replikationskompetente Lentiviren während der Studie. • Der Sponsor, das DMC oder eine andere regulative Behörde entscheiden, dass die weitere Teilnahme an der Studie die Patientensicherheit gefährden könnte. • Der Sponsor entscheidet sich, die Entwicklung der Intervention dieser Studie zu beenden. <p>Die Studie wird unterbrochen und die Gesundheitsbehörde oder das DMC müssen bzgl. einer Untersuchung oder eines Protokoll-Amendments unterrichtet werden, falls ein Patient irgendeines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei Wochen nach der CTL019-Zellinfusion zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der CTL019-Therapie zugeordnet werden kann. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung werden akzeptiert. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität zur Folge haben bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der CTL019-Therapie steht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt</u></p> <p>Die Null-Hypothese, dass die ORR kleiner oder gleich 20 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 % geprüft.</p> <p>Die ORR wurde mit dem zweiseitigen 95% exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall zusammengefasst. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, wenn der nominale exakte p-Wert niedriger war als die vordefinierten p-Wert-Grenzen, die durch den <i>O'Brien-Flemming-Type-a-spending</i>-Ansatz gemäß Lan und DeMets (1983) bestimmt wurden. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt, die ORR, wurde basierend auf Daten analysiert, die im Interim-EAS (<i>Interim Efficacy Analysis Set</i>) und in der FAS-Population (<i>Full-Analysis Set</i>) bei der Zwischenauswertung bzw. der aktuellen aktualisierten Analyse beobachtet wurden. Die Auswertung basiert auf den Bewertungen des IRC (<i>Independent Review Committee</i>).</p> <p><u>Wesentliche sekundäre Endpunkte</u></p> <p>ORR bei Patienten mit Infusion aus US-Fertigungsstätte: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn der primäre Endpunkt erreicht wurde, so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde. Die Nullhypothese, dass die ORR während 3 Monaten kleiner oder gleich 20 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, getestet (unter allen Patienten, die Tisagenlecleucel aus der US-Fertigungsstätte erhielten). Ferner gelten dieselben statistischen Überlegungen wie für den primären Endpunkt.</p> <p>Minimale Resterkrankung: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn sowohl der primäre Endpunkt als auch der erste sekundäre Hauptendpunkt erreicht wurden (so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde). Die Nullhypothese, dass der prozentuale Anteil der MRD-negativen Responder unter allen Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten haben, kleiner oder gleich 15 % ist, wurde gegen die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alternativhypothese, dass der prozentuale Anteil der MRD-negativen Responder größer als 15 % (bei einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 2,5 %) ist, getestet. Die Typ-I-Fehlerwahrscheinlichkeit wurde mittels einer <i>Lan-DeMets-(1983) O'Brien-Fleming-alpha-spending-Funktion</i> bei einem Signifikanzniveau von 2,5 % kontrolliert. Dieser sekundäre Endpunkt wurde inklusive des zweiseitigen exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls bei einem Abdeckungsgrad gemäß der oben aufgeführten <i>Alpha-spending-Funktion</i> ausgewertet.</p> <p>MRD bei Patienten mit Infusion aus US-Fertigungsstätte: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn sowohl der primäre Endpunkt als auch die beiden ersten sekundären Hauptendpunkte erreicht wurden (so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde). Die Nullhypothese, dass der prozentuale Anteil der Patienten mit BOR von CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark (gemäß der zentralen Auswertung mittels Durchflusszytometrie aller Patienten, die CTL019 der US-Fertigungsstätte erhielten) kleiner oder gleich 15 % ist, wurde getestet gegen die Alternativhypothese, dass der prozentuale Anteil größer als 15 % ist. Ferner gelten dieselben statistischen Überlegungen wie für den zweiten sekundären Hauptendpunkt.</p> <p>Weitere sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <p>Die Analyse der weiteren sekundären und explorativen Endpunkte war deskriptiv und verwendet zusammenfassende Statistik (z. B. Mittelwerte, Standardabweichung, 95%-KI). Kumulative Inzidenzfunktionen, Kaplan-Meier-Kurven und Zeit-Ereignis-Mediane wurden für Zeit-Ereignis-Variablen (DOR, RFS, EFS, OS) dargestellt, sofern angemessen.</p> <p>Die folgenden Analysesets wurden für die Auswertung und Angabe der Ergebnisse genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum „Screened Set“ gehören alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung, die gescreent wurden. • Das „Enrolled Set“ umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Das Einschlussdatum war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Eignungskriterien erfüllt hatte und die Fertigungsstätte das Leukapherese-Produkt des Patienten erhalten und akzeptiert hatte. • Das „Full-Analysis Set“ (FAS-Population) umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben. • Das „Interim-EAS“ umfasst die ersten 50 Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (dies wurde für die erste Zwischenanalyse verwendet). • Das „Safety-Set“ beinhaltet alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. • Das „Per-Protocol Set“ besteht aus dem Teil der Patienten der FAS-Population, der keine Abweichungen von den wichtigsten Erfordernissen des Studienprotokolls zeigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Das „Pharmacokinetic Analysis Set“ besteht aus dem Teil der Patienten der FAS-Population mit mindestens einer auswertbaren Probe. • Das „Pharmakokinetik Tocilizumab Analysis Set“ besteht aus dem Teil der Patienten der FAS-Population, die mindestens eine Dosis Tocilizumab erhalten haben und für die mindestens eine Probe zur Konzentrationsanalyse vorliegt. <p>Die meisten Analysen erfolgten gemäß Prüfplan. Manche im Prüfplan aufgeführten Analysen wurden jedoch zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit nicht durchgeführt oder weil diese zum entsprechenden Zeitpunkt als zu früh erachtet wurden.</p> <p>Scores zum Vorhersagen des CRS wurden in einem separaten Biomarker-Report beschrieben.</p> <p>Die Auswertung der Kohorten 1 und 2 erfolgte deskriptiv.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen (bei mehr als fünf Patienten pro Subgruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <10 Jahre; ≥10 Jahre bis <18 Jahre; ≥ 18 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Abstammung: weiß, asiatisch, sonstige • Ethnische Zugehörigkeit: hispanisch oder latein-amerikanisch, sonstige • Therapieansprechen bei Studienbeginn: primär refraktär, rezidiert • Vorherige SZT-Therapie: ja, nein • Eignung für SZT-Therapie: ja, nein • Tumorlast im Knochenmark bei Studienbeginn: niedrig (definiert entweder morphologisch oder wenn das MRD-Ergebnis <50 % und nie ≥50 % ist), hoch (definiert entweder morphologisch oder wenn das MRD-Ergebnis ≥50 % ist) • Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung bei Baseline: ja, nein • BCR-ABL-Status: positiv, negativ • MLL-Rearrangements: ja, nein • Hypodiploidität: ja, nein • BCR-ABL1-like ALL: ja, nein • Komplexität der Karyotypen: Nicht miteinander zusammenhängende Veränderungen ≥5, <5. • Region: USA, EU, Rest der Welt • Down-Syndrom: ja, nein • Zeit seit Einschluss bis Tisagenlecleucel-Infusion: ≤Median, >Median • Anzahl vorheriger Rezidive: 0; 1; 2; ≥3 <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn mindestens fünf Patienten in einer Subgruppe waren. Bei einer</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu geringen Patientenanzahl wurde das Bilden von Klassen in Erwägung gezogen.</p> <p>Zusätzlich wurden japanische Patienten separat deskriptiv analysiert.</p> <p>Subgruppen-Wirksamkeitsanalysen waren im Allgemeinen rein explorativer Natur und dienten dazu, die intrinsische Konsistenz der beobachteten Behandlungseffekte zu untersuchen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.</p> <p>b) 98 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (97 Patienten in die Hauptkohorte und 1 Patient in Kohorte 1), davon erhielten 80 Patienten (79 Patienten aus der Hauptkohorte und 1 Patient aus Kohorte 1) eine oder mehrere Tisagenlecleucel-Infusionen.</p> <p>c) 80 Patienten.</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>18 Patienten erhielten keine Tisagenlecleucel-Infusion (Gründe: Tod [n=7]; Herstellungsprobleme [n=8], UE vor der Infusion [n=3]). Von diesen 18 Patienten sind innerhalb der ersten 3 bzw. 6 Monate 16 Patienten verstorben, zwei sind aus der Studie ausgetreten und nicht mehr nachverfolgbar.</p> <p>Von den 80 mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten beendeten 31 Patienten die Studie wie vorgesehen. 49 Patienten schieden nach der Tisagenlecleucel-Infusion im Verlauf der Studie aus (Gründe: Tod [n=23]; mangelnde Wirksamkeit [n=10]; neue Krebstherapie während Remission [n=8]; Entscheidung des Patienten/Vormundes [n=6], Entscheidung des Arztes [n=1], Loss-to-Follow-up [n=1]).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Die erste Visite des ersten Patienten (FPFV, First-Patient-First-Visit) war am 08.04.2015.</p> <p>Die Rekrutierungsphase für die Hauptkohorte wurde am 01. Februar 2017 beendet. Zu diesem Zeitpunkt waren insgesamt 92 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, von denen 75 mit Tisagenlecleucel infundiert worden waren.</p> <p>Mit Amendment 5 des Studienprotokolls wurde auf Anfrage der japanischen Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte (PDMA) eine weitere Rekrutierungsphase für die Aufnahme von fünf zusätzlichen japanischen Patienten geöffnet. Nach Einschluss von fünf japanischen Patienten wurde den japanischen Behörden ein Interimsbericht vom 13. April 2018 vorgelegt. Zu diesem Zeitpunkt waren in der Studie insgesamt 97 Patienten eingeschlossen (92 Patienten der abgeschlossenen Rekrutierungsphase plus 5 japanische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten), die die Gesamtpopulation für die Analysen des Datenschnittes vom 01. Juli 2019 darstellen und die im Studienbericht vom 27. November 2019 sowie in dem G-BA vorgelegten Nutzenbewertungsdossier vom 16. März 2020 vollständig abgebildet sind.</p> <p>Mit Amendment 6 des Studienprotokolls vom 21. März 2019 wurden auf Empfehlung der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zwei zusätzliche Kohorten zur Behandlung von ca. 15 Hochrisiko-Patienten an ausschließlich US-amerikanischen Studienzentren ergänzt: Patienten mit sehr hohem Risiko bei erstem Rezidiv (Kohorte 1) sowie Patienten mit Rezidiv nach alloSZT, welche zum Zeitpunkt der Tisagenlecleucel- Infusion nicht länger als 6 Monaten zurückliegen durfte (Kohorte 2). Im Oktober 2019 wurde ein Patient in die Kohorte 1 eingeschlossen, bevor die Rekrutierung der beiden Kohorten am 15. Juni 2020 aufgrund der geringen Rekrutierungszahl eingestellt wurde.</p> <p>Alle vor Amendment 6 des Studienprotokolls rekrutierten Patienten sind Teil der Hauptkohorte der Studie. Der Einschluss in die Hauptkohorte war bereits zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 1. Juli 2019, der Grundlage der Nutzenbewertung aus dem Jahr 2020 war, abgeschlossen. Für die vorliegende Bewertung werden die Ergebnisse beider Kohorten (Hauptkohorte + Kohorte 1) basierend auf dem Datenschnitt vom 17. November 2022 herangezogen (Details siehe Abschnitt 4.3.2.3).</p> <p>Insgesamt wurden Patienten für die Studie ELIANA GCP-konform rekrutiert und im Studienbericht korrekt dokumentiert.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde mit dem finalen Datenschnitt vom 17. November 2022 protokollgemäß beendet.
<p>Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: nach CONSORT 2010.</p>		

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

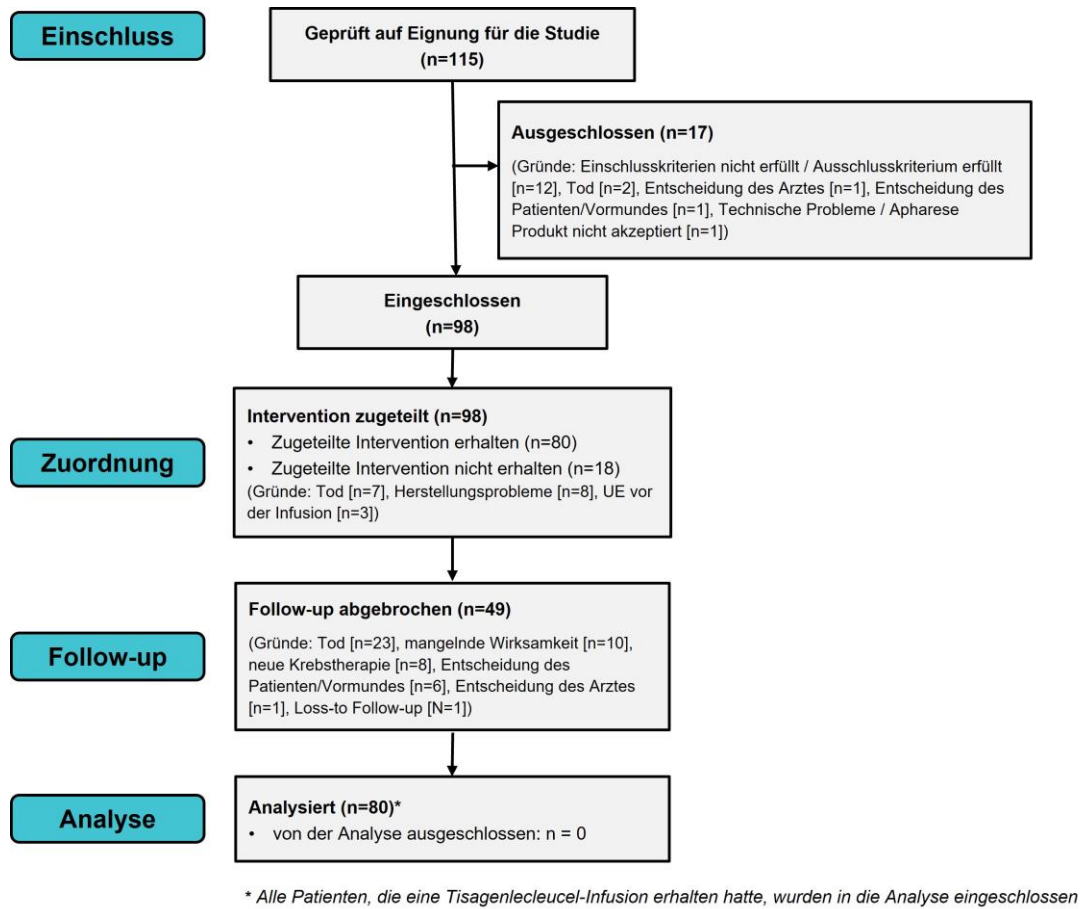


Abbildung 4-46: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie ELIANA (Stand: finaler Datenschnitt 17. November 2022);
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-183 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ENSIGN**
(CCTL019B2205J)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel der Studie ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer Tisagenlecleucel(CTL019)-Therapie anhand der Gesamtremissionsrate (ORR) innerhalb von 6 Monaten nach CTL019-Gabe gemäß den Bewertungen eines unabhängigen Gutachtergremiums (<i>Independent Review Committee; IRC</i>) der Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie der B-Zelllinie (B-Zell-ALL). Dies umfasst die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi).</p> <p>Testhypothese: $H_0: p \leq 0,2$ vs. $H_a: p = 0,45$</p> <p>Getestet wird auf einem einseitigen 2,5%-Signifikanzniveau, ob der primäre Endpunkt ORR kleiner oder gleich 20% ist, gegenüber der Alternativhypothese eines ORR größer als 20%, mit einer Power von ORR=45%. Das Studienziel ist erreicht, wenn die untere Grenze des 2-seitigen 95%-igen exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls für ORR im Full Analysis Set (FAS-Population) größer als 20% ist.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern mit rezidivierender und refraktärer (r/r) B-Zell-lymphatischer Leukämie und B-Zell-lymphoblastischer Lymphome.</p> <p>Die Studie besteht für alle Patienten aus mehreren aufeinanderfolgenden Phasen: Einer Screening-Phase, einer Vorbehandlung (Zellproduktpräparation und lymphozytendepletierende Chemotherapie), gefolgt von einer Behandlungsphase, einer primären Nachbeobachtung, einer sekundären Nachbeobachtung (falls zutreffend) und einer Nachbeobachtung hinsichtlich des Überlebens. Die Studiengesamtdauer beträgt fünf Jahre Die Sicherheit wird während der gesamten Studienlaufzeit bewertet. Eine Nachverfolgung aller in der Studie behandelten Patienten zur Sicherheitsüberprüfung lentiviraler Vektoren erfolgt, wie von den Gesundheitsbehörden gefordert, im Rahmen einer anderen Studie hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit über 15 Jahre nach der Infusion.</p> <p>Die definierte, differenzierte UE Erhebung für die primäre und sekundäre Follow-up Phase wurde mit den Behörden abgestimmt und dem Leitfaden zur Nachverfolgung von Sicherheit und Wirksamkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP (Advanced Therapy Medicinal Products) der EMA gefolgt. Das Vorgehen stellt somit sicher und zielt darauf ab, alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe zu erfassen, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion) mit dem jeweiligen Fokus auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation											
		<p>Nach der CTL019-Infusion wurde die Wirksamkeit innerhalb der ersten 6 Monate monatlich beurteilt, danach über bis zu zwei Jahre vierteljährlich, danach bis zu fünf Jahre halbjährlich oder bis ein Rezidiv auftrat</p> <p>Nach der CTL019-Infusion traten die Patienten in die primäre Nachbeobachtungsphase ein, die gemäß Amendment zwei bis fünf Jahre dauern kann (ein Jahr gemäß initialem Protokoll). Patienten können aus der primären Nachbeobachtungsphase aufgrund mangelnder Wirksamkeit, neuer Krebstherapien, unerwünschten Ereignissen oder Tod ausscheiden. Ist dies vor Monat 60 der Fall, werden die Patienten im Rahmen der sekundären Nachbeobachtung begleitet, um auf Wunsch der Gesundheitsbehörden Daten über bis zu fünf Jahre nach CTL019-Infusion zu sammeln (z. B. zu verzögert auftretenden UE).</p> <p>Die während der primären Follow-up Phase berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) bis 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion schließen jedes neuauftretende oder sich verschlechternde UE aller Grade ein. Ab Monat 12 nach Infusion wird jedes schwerwiegenden UE, darunter UE mit Todesfolge, jedes UE in der Studienbehandlung und jedes UE aufgrund von Infektionen sowie neuauftretende oder sich verschlechternde ausgewählte UE berichtet. Es werden dadurch alle UE und SUE während der akuten Phase nach Gabe als auch medizinisch relevante Langzeit-Effekte erfasst.</p> <p>Patienten werden in der primären Follow-up Phase bis zum Krankheitsprogress, Rezidiv nach Remission, Folgetherapien während Remission (z. B. SZT) oder dem Wunsch, aus der primären Follow-up Phase auszuschneiden, beobachtet. Die Patienten konnten die primäre Nachverfolgungsphase aus diesen Gründen abbrechen und in die sekundäre Nachverfolgung zur Erfassung verspätet auftretender UE und des Überlebens für den Zeitraum von 5 Jahren nach Infusion eintreten. Für Patienten, die in Remission das primäre Follow-up abbrechen, wurde der Rezidivstatus im sekundären Follow-up bis zum ersten Rezidiv erfasst. In der sekundären Phase handelt es sich hauptsächlich um Patienten mit Krankheitsprogress. Eine Erhebung der UE sowie der Begleitmedikationen würde in dieser Phase hauptsächlich die UE der Folgebehandlungen und/oder die UE und Symptome berichten, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression stehen, und dadurch keine eindeutige Zuordnung zu der Tisagenlecleucel-Therapie mehr zuließen. Für Patienten, die in die sekundäre Follow-up Phase übergangen und Folgetherapien erhielten, wurden ausgewählte neuauftretenden oder sich verschlechternden UE berichtet.</p> <p>Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der ENSIGN-Studie:</p> <table border="1" data-bbox="644 1720 1386 2000"> <thead> <tr> <th data-bbox="644 1720 762 1854" rowspan="2">ENSIGN</th> <th colspan="2" data-bbox="762 1720 1166 1787">Primäre Follow-up Phase</th> <th data-bbox="1166 1720 1386 1787">Sekundäre Follow-up Phase</th> </tr> <tr> <th data-bbox="762 1787 903 1854">≤12 Monate</th> <th data-bbox="903 1787 1166 1854">>12 bis 60 Monate nach Infusion</th> <th data-bbox="1166 1787 1386 1854">≥12 bis 60 Monate nach Infusion</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="644 1854 762 2000">Unerwünschtes Ereignis/ Schweres unerwünschtes</td> <td data-bbox="762 1854 903 2000">Jedes neue oder sich verschlechternde UE aller Grade</td> <td data-bbox="903 1854 1166 2000"> <ul style="list-style-type: none"> - UE/SUE mit Todesfolge - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung </td> <td data-bbox="1166 1854 1386 2000"> Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Autoimmunerkrankungen </td> </tr> </tbody> </table>	ENSIGN	Primäre Follow-up Phase		Sekundäre Follow-up Phase	≤12 Monate	>12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion	Unerwünschtes Ereignis/ Schweres unerwünschtes	Jedes neue oder sich verschlechternde UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - UE/SUE mit Todesfolge - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung 	Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Autoimmunerkrankungen
ENSIGN	Primäre Follow-up Phase			Sekundäre Follow-up Phase									
	≤12 Monate	>12 bis 60 Monate nach Infusion	≥12 bis 60 Monate nach Infusion										
Unerwünschtes Ereignis/ Schweres unerwünschtes	Jedes neue oder sich verschlechternde UE aller Grade	<ul style="list-style-type: none"> - UE/SUE mit Todesfolge - jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung 	Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neurologische Ereignisse ○ Autoimmunerkrankungen 										

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation			
		chtes Ereignis		<ul style="list-style-type: none"> - jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) - Neuauftreten / Verschlechterung: <ul style="list-style-type: none"> o Neurologische Ereignisse o Autoimmunerkrankungen o Hämatologische Erkrankungen o UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel o Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus o Vektorinsertion nahe Onkogen o Neue Tumorerkrankung o Progressive multifokale Leukoenzephalopathie o HBV Reaktivierung 	<ul style="list-style-type: none"> rankungen <ul style="list-style-type: none"> o Hämatologische Erkrankungen o UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel o Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus o Vektorinsertion nahe Onkogen o Neue Tumorerkrankung o Progressive multifokale Leukoenzephalopathie o HBV Reaktivierung
		Begleitmedikation	Jede Medikation	<ul style="list-style-type: none"> - Medikation in Zusammenhang zu den definierten UE und SUE - Erbgutverändernde Medikamente - Bestrahlung und antineoplastische Therapien - Immunoglobulintherapien - Immunsuppressive Medikamente - Investigative Therapien 	<ul style="list-style-type: none"> - Intravenöse Immunoglobulintherapie
		geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D17, D21, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9	M12, M15, M18, M21, M24, M30, M36, M42, M48, M54, M60	M12, M24, M36, M48, M60
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde dreimal geändert. Amendment 1 (kein Patient eingeschlossen):			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zusätzliche Informationen zur Sicherheit; Aktualisierungen zur CTL019-Dosis, zum Einschlussverfahren, zu Nachbeobachtungszeiträumen, zum Influenza-Test, zum Toxizitätsmanagement sowie zur Berichterstattung zu SUE und UE.</p> <p>Amendment 2 (33 Patienten eingeschlossen und 27 Patienten behandelt):</p> <p>Studienverantwortlichkeit von der University of Pennsylvania auf Novartis übertragen; Einschluss von Patienten mit refraktären oder rezidierten B-Zell-lymphoblastischen Lymphomen; Spezifizierung der Definition des primären Endpunkts: mindestens 50 Patienten und Bestimmung innerhalb der ersten 6 Monate nach CTL019-Gabe; Erweiterung der Nachbeobachtungsdauer auf 60 Monate</p> <p>Amendment 3 (35 Patienten eingeschlossen und 29 Patienten mit CTL019 behandelt).</p> <p>Aktualisierungen zur Sicherheit, der Zieldosisbereiche der transduzierten Zellen, Patientenmanagement, Einschlusskriterien basierend auf Erfahrungen aus laufenden Studien und auf Empfehlungen von Behörden, des Steering Committee der Studie und des Data Monitoring Committee.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>In die Studie sollten pädiatrische Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom aufgenommen werden, die primär refraktär, chemorefraktär, rezidiert nach allogener SZT oder anderweitig ungeeignet für eine allogene SZT waren.</p> <p>Geeignete Patienten müssen alle Einschlusskriterien erfüllen.</p> <p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidierte Patienten: Nachweis der CD19-Tumorexpression im Knochenmark oder im peripheren Blut nach Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt. • Ausreichende Organfunktionen. • Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten nach morphologischer Beurteilung bei Screening. • Lebenserwartung >12 Wochen. • Karnofsky- Performancestatus (Patienten ab 16 Jahren) oder Lansky-Performancestatus (Patienten jünger als 16 Jahre) ≥ 50 bei Screening. • Unterschriebene Einverständniserklärung. • Waren alle Eignungskriterien erfüllt, musste das Aphaese-Produkt nicht-mobilisierter Zellen in der Fertigungsstätte eingegangen und dort als geeignet akzeptiert worden sein. • Refraktäre oder rezidierte pädiatrische B-Zell-ALL und lymphoblastisches Lymphom • Alter: mindestens drei Jahre zum Screening-Zeitpunkt und höchstens 21 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Diagnose. • Leukämiepatienten mit aktiver ZNS-Beteiligung, definiert als CNS-3 nach Befunden in der Rückenmarksflüssigkeit, werden zugelassen; jedoch wird die CLT019-Infusion erst vorgenommen, wenn die ZNS-Erkrankung gemäß Befunden aus der Rückenmarksflüssigkeit auf CNS-1 oder auf CNS-2 zurückgegangen ist. <p>Hauptausschlusskriterien:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Isoliertes extramedulläres Rezidiv. • Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksinsuffizienz assoziiert sind. • Patienten mit Burkitt's Lymphom/Leukämie. • Frühere Krebserkrankung außer In-situ-Karzinome auf der Haut oder der Zervix, die kurativ behandelt wurden und für die kein Hinweis auf eine aktive Erkrankung vorliegt. • Frühere Behandlung mit Gentherapien. • Frühere Behandlung mit einer Anti-CD19-/Anti-CD3-Therapie oder irgendeiner anderen Anti-CD19-Therapie. • Vorliegen einer akuten oder extensiven chronischen Graft-versus-Host Reaktion von Grad 2 bis 4. • Teilnahme des Patienten an einer klinischen Studie mit einem Studienmedikament innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening. • Schwangere oder stillende Frauen. • Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis C (Test innerhalb von acht-Wochen vor dem Screening) oder einer anderen unkontrollierten Infektion zum Screening-Zeitpunkt. • Positiver HIV-Test innerhalb von acht Wochen vor dem Screening. • Ausschluss bestimmter Medikamente und Behandlungen (z. B.: Steroide, allogene Zelltherapien, Therapien gegen die Graft-versus-Host Reaktion, Chemotherapien, Prophylaxen gegen eine ZNS-Erkrankung, Strahlentherapie, Anti-T-Zell-Antikörper). • Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, sofern sie nicht für die Dauer eines Jahres nach CTL019-Infusion hocheffektive Verhütungsmethoden anwenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Leiter der Studie: Stephen Grupp, MD, PhD, The Children's hospital of Philadelphia, 3400 Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, USA.</p> <p>Studienzentren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA • Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA • University of Wisconsin, Madison, WI, USA • University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA • University of Utah, Salt Lake City, UT, USA • University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA • Mercy Children's Kansas University, Kansas City, MO, USA • Stanford University, Palo Alto, CA, USA • Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Zieldosis gemäß Protokoll bestand aus einer einzelnen Infusion von $2,0 \text{ bis } 5,0 \times 10^6$ CTL019-transduzierten lebensfähigen Zellen pro kg Körpergewicht (für Patienten bis zu 50 kg) und von $1,0 \text{ bis } 2,5 \times 10^8$ CTL019-transduzierten lebensfähigen Zellen (für Patienten über 50 kg) mit einer Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ CTL019-transduzierten lebensfähigen T-Zellen (nicht gewichtsangepasst). Auf Grundlage der Erfahrungen mit pädiatrischen ALL-Patienten, die in der Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		CTL019B2101J behandelt worden waren, gab es Bedenken, dass es am unteren Ende des Dosisbereichs mit weniger als 2×10^6 CTL019-Zellen/kg kein Ansprechen geben könnte oder eine komplette Remission mit einem frühen Rezidiv auftreten würde. Mehrere Patienten erhielten eine CTL019-Gesamtdosis von über 5×10^8 Zellen (z. B. 6,8; 7,8 und $9,1 \times 10^8$ CTL019-Zellen insgesamt). Da die Erfahrung mit diesen höheren Dosen sehr eingeschränkt war, wurde eine Grenze von $2,5 \times 10^8$ Zellen als Maximaldosis (beruhend auf einem Gewicht über 50 kg) für diese Studie empfohlen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Ziel:</p> <p>Primäres Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer CTL019-Therapie anhand der Gesamtremissionsrate (ORR) innerhalb von 6 Monaten nach CTL019-Gabe. Dies umfasst eine Komplettremission (CR) und eine Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), bestimmt durch ein unabhängiges Review-Komitee für Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie.</p> <p>Die ORR bei Patienten mit lymphoblastischem Lymphom sollte separat durch eine Beurteilung des Prüfers vor Ort bewertet werden. Allerdings hat in dieser Studie kein Patient mit einem lymphoblastischen Lymphom zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse eine Infusion erhalten.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit CR oder CRi zu Monat 6 ohne SZT zwischen der Infusion und der Beurteilung des Ansprechens zu Monat 6. • Anteil der Patienten mit CR oder CRi mit SZT während der Remission und vor der Beurteilung des Ansprechens zu Monat 6. • Beurteilung der Remissionsdauer (DOR). • CR oder CR mit MRD-negativem Knochenmark 6 Monate nach CTL019-Infusion bzw. an Tag 28. • rezidivfreies Überleben (Relapse-free survival, RFS). • ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS). • Gesamtüberlebens (Overall survival, OS). • Ansprechen an Tag 28 ± 4 Tage. • Einfluss der Tumorlast zur Baseline auf das Ansprechen. • Beurteilung der Sicherheit einer CTL019-Therapie. • Charakterisierung des kinetischen Profils (Spiegel, Persistenz, Trafficking) von CTL019-Zellen im Zielgewebe. • Prävalenz und der Inzidenz einer CTL019-Immunogenität. • Profil löslicher Immunfaktoren, die für das Zytokinfreisetzungssyndrom relevant sein könnten • Beschreibung der Konzentrationen von B- und T-Zellen (peripheres Blut und Knochenmark) vor und nach CTL019-Infusion beim Sicherheits-Monitoring.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Spezifizierung der Definition des primären Endpunkt: mindestens 50 Patienten und Bestimmung innerhalb der ersten 6 Monate nach CTL019-Gabe

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Obwohl die Studie sowohl ALL-Patienten als auch Patienten mit lymphoblastischem Lymphom einschließt, orientierte sich die Fallzahlberechnung hauptsächlich an dem Hypothesentest für ALL-Patienten.</p> <p>In einer früheren Clofarabin-Studie mit Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL, die zwei oder mehr Behandlungsarme hatte, lag die berichtete ORR bei 20 % (95%-Konfidenzintervall: 10; 34) (Jeha et al. 2006).</p> <p>Somit würde eine ORR von 45 %, die bei einem Signifikanzniveau von 0,025 eine ORR von 20 % ausschließt, eine bedeutende Wirksamkeit in dieser hoch refraktären Population anzeigen.</p> <p>Basierend auf der Nullhypothese der ORR von ≤ 20 % und einer Alternativhypothese der ORR von > 20 % würden 45 ALL-Patienten eine 93-prozentige Power liefern, um mittels eines zweiseitigen Lan-DeMets-Gruppen-Sequential-Designs mit einer O'Brien-Fleming-Type-Grenze bei einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 0,025 eine statistische Signifikanz zu zeigen, falls die zugrundeliegende ORR 45 % beträgt. In diesem Rahmen würde eine ORR von 34 % (17/50) benötigt, um erfolgreich zu sein.</p> <p>Es wurde von einer kleinen Population von Patienten mit lymphoblastischem Lymphom ausgegangen, die nur 10 % der gesamten Population repräsentieren würde. Deshalb wurde angenommen, dass unter 50 behandelten Patienten in der Studie 45 ALL-Patienten sein würden.</p> <p>Die aktuelle Zahl der eingeschlossenen Patienten hängt von der Dropout-Rate vor der Infusion ab. Es stehen nur begrenzt Daten für eine robuste Schätzung der Dropout-Rate vor Infusion zur Verfügung.</p> <p>Unter der Annahme, dass 20 bis 25 % der eingeschlossenen Patienten keine Infusion aufgrund von Problemen bei der CTL019-Herstellung, aufgrund einer Verschlechterung des Patientenzustands etc. erhalten, sollten 63 bis 67 Patienten eingeschlossen werden, um die Behandlung von 50 Patienten zu gewährleisten.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine Zwischenanalyse war geplant, wenn alle Patienten, die mit Produkten aus der University of Pennsylvania-Produktion behandelt worden sind, 6 Monate (beginnend mit Studientag 1, Infusion), absolviert haben oder vor den 6 Monaten ausgeschieden sind.</p> <p>Die Durchführung der Zwischenanalyse bei den ALL-Patienten erfolgt mittels Tests der Nullhypothese, dass die ORR geringer oder gleich 20 % ist, gegen die alternative Hypothese, dass die ORR größer als 20 % ist (bei einem adjustierten Signifikanzniveau gemäß α-Spending), um ein einseitiges Signifikanzniveau von 2,5 % zu erhalten.</p> <p>29 Patienten wurden in die Zwischenanalyse eingeschlossen und etwa 45 Patienten werden in die finale Analyse der ALL-Patienten eingeschlossen. Die Studie sollte wegen der herausragenden Wirksamkeit nicht abgebrochen werden, unabhängig vom Ergebnis der Zwischenanalyse.</p> <p>Eine α-Spending-Funktion nach Lan-DeMets (wie in <i>East</i> 6.3 implementiert) wurde angewandt, um die Wirksamkeitsgrenzen festzulegen. Auf Basis der oben beschriebenen Wahl der α-Spending-Funktion und der Durchführung mit 29 Patienten, muss die untere Grenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls der ORR von genau 98,95 % für</p>

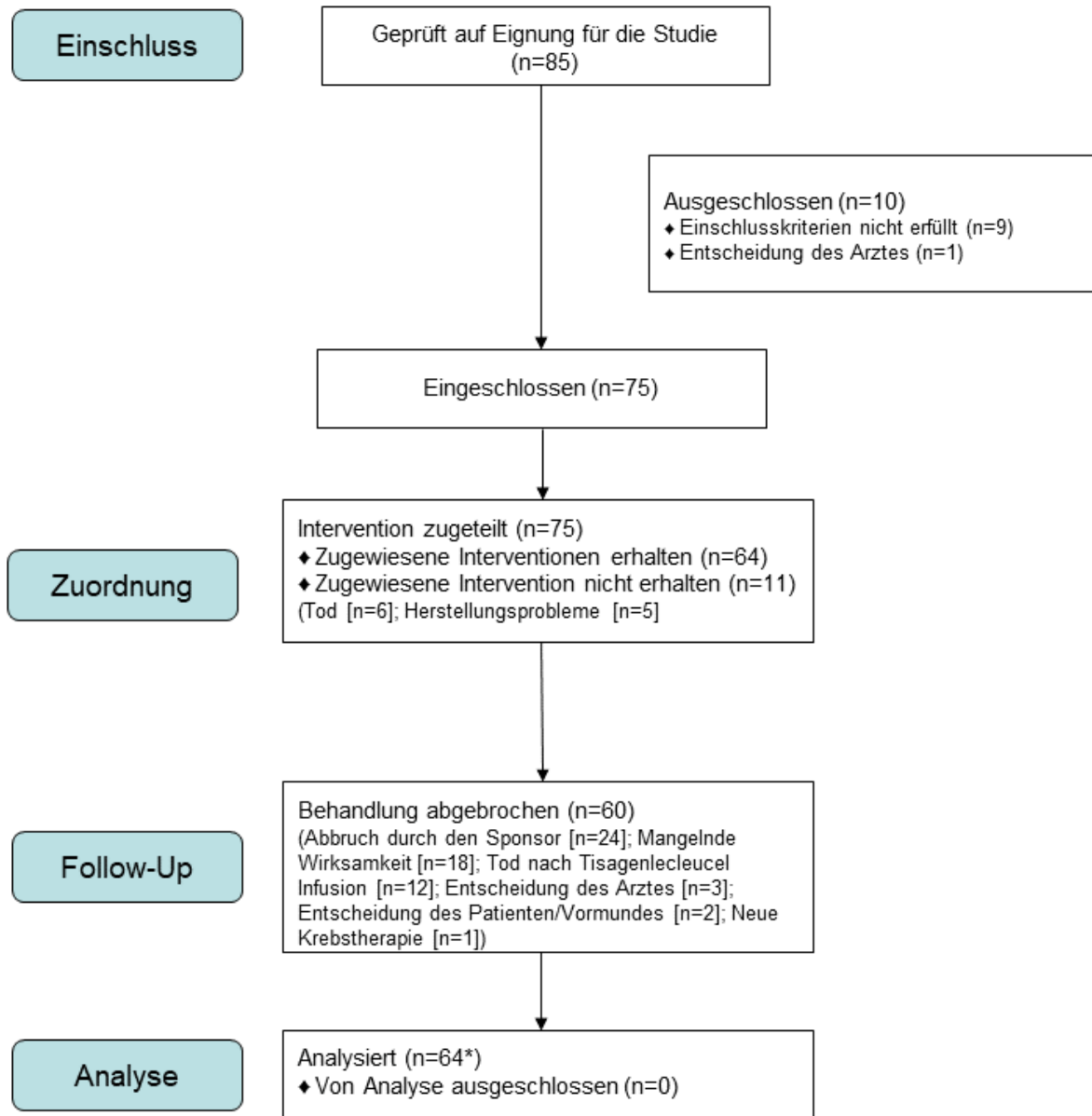
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eine statistische Signifikanz größer als 20 % sein. Eine ORR von $13/29 = 45\%$ war nötig, um bei der Zwischenanalyse erfolgreich zu sein. Dem entsprechend muss bei der finalen Analyse das zweiseitige Konfidenzintervall genau 95,33 % betragen. Eine ORR von $16/45 = 35\%$ ist nötig, um bei der finalen Analyse erfolgreich zu sein.</p> <p>Es wird angenommen, dass UE in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und zu SUE werden können. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl an SUE bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang mit CTL019-transduzierten Zellen stehen, würden eine Abbruchregel definieren. Die Überprüfung dieser unerwünschten Ereignisse und jede Entscheidung, den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DSMB (<i>Data Safety Monitoring Board</i>), dem regulatorischen Sponsor, dem finanzierenden Sponsor und dem medizinischen Monitor gefällt und von der Ethikkommission und dem ACC DSMC bewertet.</p> <p>Die Studie kann aufgrund folgender Kriterien vorzeitig beendet werden: Entscheidung der Regierungsbehörden, Änderung der Meinungen der Ethikkommission, des DSMB oder ACC DSMC oder nach der Feststellung, dass es nach Ermessen der Prüfarzte Probleme bei der Herstellung des Zellproduktes oder der Sicherheit gibt. Des Weiteren kann die Rekrutierung durch Entscheidung des regulatorischen Sponsors gestoppt werden, hierzu zählen auch Gründe wie mangelhafte Rekrutierung, Protokollverletzungen oder inadäquate Datenaufzeichnung.</p> <p>Die Studie wird unterbrochen, während das Prüfprotokoll durch Ethikkommission, Gesundheitsbehörde oder DSMB begutachtet wird, falls ein Patient irgendeines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei Wochen nach der CTL-019 Infusion zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeschrieben wird, • Tod, der im Verdacht steht, mit der CTL019-Therapie zusammenzuhängen. <p>Die Studie wird gestoppt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn einer der Patienten eine unkontrollierte T-Zell-Proliferation acht Wochen nach der CTL019-Zellprodukt-Infusion entwickelt, die nicht auf die Behandlung anspricht. • Wenn einer der Patienten ein erkennbares replikationskompetentes Lentivirus (Replication competent lentivirus, RCL) während der Studie entwickelt. • Die Studie kann vorzeitig abgebrochen werden, wenn der Prüfer, der regulatorische Sponsor oder Sponsor der Studie, das ACC DSMC, das DSMB, der medizinische Monitor oder ein unabhängiges Review-Board oder regulatorische Behörden entscheiden, dass aus irgendeinem Grund die Patientensicherheit durch die weitere Teilnahme an der Studie gefährdet ist. • Die Studie kann vorzeitig beendet werden, wenn der regulatorische Sponsor entscheidet, die Entwicklung des Prüfpräparates dieser Studie zu beenden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Geplante primäre Wirksamkeitsanalyse durch den Test, ob die ORR größer als 20 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % ist, das heißt $H_0: p \leq 0,2$ gegen $H_a: p > 0,2$. Planung zweier Analysen: <ul style="list-style-type: none"> • Finale Analyse, wenn alle Patienten mit Infusionen (University of Pennsylvania- oder Novartis-Produkte) behandelt wurden und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6 Monate der Nachbeobachtung nach CTL019-Infusion vergangen sind oder vorher abgebrochen wurde.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwischenanalyse, wenn alle Patienten, die mit von der University of Pennsylvania produzierten CTL019-Produkten behandelt wurden, 6 Monate nach Infusion (Tag 1) in der Studie geblieben oder vorher ausgeschieden sind. Die Testgrenzen werden mittels einer α-spending-Funktion nach Lan-DeMets definiert, um die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse und der finalen Analyse festzulegen. • Bei dieser Zwischenanalyse wurde die ORR anhand eines zweiseitigen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls von 98,95 % zusammengefasst. Die Zwischenanalyse lehnte die Nullhypothese (ORR von ≤ 20 %) ab, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die beobachtete ORR größer als 20 % war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen hinsichtlich des primären Endpunkts, basierend auf dem Baseline-Status des Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre. • Geschlecht: männlich, weiblich. • Abstammung: weiß, asiatisch, sonstige. • Ethnie: hispanisch oder lateinamerikanisch, sonstige. • Response-Status bei Studieneintritt: primär refraktär, chemorefraktär, rezidiert. • Vorherige Stammzellentransplantationstherapie: ja, nein • Eignung für Stammzellentransplantation: geeignet, ungeeignet • Tumorlast des Knochenmarks zu Studienbeginn: niedrig (entweder morphologisch definiert oder das Ergebnis der minimalen Resterkrankung [MRD] ist < 50 % und nie ≥ 50 %); hoch (entweder morphologisch definiert oder das Ergebnis der minimalen Resterkrankung ist ≥ 50 %). • Vorhandensein extramedullärer Erkrankung bei Baseline: ja, nein. • Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL: positiv, negativ. • Mixed-Lineage-Leukemia- (MLL-) Neuordnung: ja, nein. • Hypodiploidität: ja, nein. • BCR-ABL1-like ALL: ja, nein • Komplexität der Karyotypen (≥ 5 nicht miteinander zusammenhängende Veränderungen): ja, nein. <p>Die Subgruppenanalysen des primären Endpunkts (ORR) erfolgen auf Basis der FAS-Population, wobei die Punktschätzer der Subgruppe zusammen mit dem exakten 95%-Konfidenzintervall gezeigt werden.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	<p>a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.</p> <p>b) 75 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon haben 64 Patienten bereits die geplanten Infusionen erhalten:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) In der Analyse des primären Zielkriteriums dieser Zwischenanalyse wurden 64 Patienten berücksichtigt. Die finale Primäranalyse umfasst mindestens 64 Patienten (Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie und lymphoblastischem Lymphom).
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	11 Patienten erhielten keine Infusion: Tod [n=6]; Herstellungsprobleme [n=5]. 60 Patienten schieden nach der Infusion im Verlauf der Studie aus: Abbruch durch den Sponsor [n=24]; mangelnde Wirksamkeit [n=18]; Tod nach Tisagenlecleucel Infusion [n=12]; Entscheidung des Arztes [n=3]; Entscheidung des Patienten/Vormundes [n=2]; neue Krebstherapie [n=1]. 15 Patienten definiert als Lost-to-follow-up, da sie in den letzten 105 Tagen nicht zur Visite gekommen sind. 14 Patienten davon sind in die Langzeitnachsbeobachtungsstudie eingegangen. Da sie ihre Zustimmung dazu gegeben haben, ist bekannt, dass sie zu diesem Zeitpunkt am Leben sind.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Visite des ersten Patienten (FPFV, First-Patient-First-Visit): 14. August 2014 Letzte Visite des letzten Patienten (LPLV, Last-Patient-Last-Visit): 24. Mai 2019 Cut-off-Datum der Auswertung: 24. Mai 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde am 24. Mai 2019 (LPLV) beendet. Nach Studienende oder dem Austreten aus der Studie werden die Patienten sowohl aus der ENSIGN als auch der ELIANA in der Langzeitnachsbeobachtungsstudie (Studie A2205B) weiterverfolgt (aus ENSIGN 31 Patienten).
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: nach CONSORT 2010.		

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



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

Abbildung 4-47: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie **ENSIGN** (Stand: finaler Datenschnitt 24. Mai 2019);

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-184 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **B2001X** (CCTL019**B2001X**)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die Phase-IIIb-Studie ermöglicht pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit refraktärer oder rezidivierender B-Zell-ALL die Behandlung mit CTL019 nach dem Ende des Einschlusses in die pivotale, einarmige Phase-II-Studie (CCTL019B2202) von Novartis bis zur Zulassung, der Verfügbarkeit des Produktes und der Etablierung der Erstattung in den teilnehmenden Ländern. In der Phase-IIIb-Studie werden weitere Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit gesammelt sowie zu einer Patientenpopulation, die nicht in der Pivotalstudie eingeschlossen war, wie Patienten < 3 Jahren und nach vorheriger Blinatumomab-Exposition.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Einarmige, multizentrische Studie der Phase IIIb mit den folgenden sequentiellen Phasen: Screening, einschließlich Leukapherese, Vorbehandlung (Zellproduktherstellung und lymphozytendepletierende Chemotherapie), Behandlung und Follow-up sowie eine Langzeit-Nachbeobachtung im Rahmen eines separaten Studienprotokolls (z. B. CCTL019A2205B).
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Es liegen vier Amendments des Studienprotokolls mit den folgenden wesentlichen Änderungen vor: <u>Amendment 1 vom 18.09.2017</u> Zum Zeitpunkt dieser Protokolländerung waren 2 Studienzentren aktiv und 1 Patient war eingeschlossen. - Insbesondere wurde das Studiendesign von einem erweiterten Phase-II-Behandlungsprogramm in eine interventionelle Phase-IIIb-Studie geändert, - Klärung, wie das Management des Zytokinfreisetzungssyndroms (CRS) in Japan erfolgen soll, da einige der vorgesehenen Arzneimittel in Japan aktuell nicht verfügbar sind, - Abgleich einiger Abschnitte des Protokolls mit dem klinischen Entwicklungsprogramm für CTL019, - Aktualisierung der Hintergrundinformationen zu Sicherheit und Wirksamkeit, - Aktualisierungen zur Kontrazeption,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Zusätzliche Ausschlusskriterien, - Aktualisierung von Details zum Management von Toxizitäten, - Ergänzung eines standardisierten Prozesses zur Identifizierung, zum Monitoring und zur Auswertung von leberbezogenen Ereignissen, um Konsistenz im CTL019-Programm zu erreichen, - Streichung der Beteiligung eines Steering Committees in der Studie, - Einschluss von Guidelines zum Einsatz von Fibrinogenkonzentrat bei CTL019-assoziiierter Koagulopathie mit Hypofibrinogenämie in der EU und in Japan in die Appendices. <p><u>Amendment 2 vom 09.01.2018</u></p> <p>Zum Zeitpunkt dieser Protokolländerung waren 9 Studienzentren in Europa und Kanada beteiligt, 15 Patienten eingeschlossen und 7 Patienten infundiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Das Protokoll wurde geändert, um den Einschluss von bestimmten Patienten zu ermöglichen, die vorher mit Blinatumomab behandelt worden sind, der einzigen für die Studienpopulation zugelassenen anderen CD19-zielgerichteten Therapie. Bis dahin waren Patienten mit vorheriger Blinatumomab-Therapie ausgeschlossen. Blinatumomab darf jedoch nicht zur Bridging Therapie vor CTL019 angewendet werden während der Patient auf die Herstellung von CTL019 wartet. - Zudem wurde ergänzt, dass CTL019 unter der Warenbezeichnung Kymriah am 30.08.2017 von der FDA zur Behandlung von pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL zugelassen wurde, - Korrektur der Dosierung für Patienten >50 kg Körpergewicht (KG), <p><u>Amendment 3 vom 02.10.2018</u></p> <p>Zum Zeitpunkt dieser Protokolländerung waren 11 Studienzentren in Europa, Kanada und Japan einbezogen, 50 Patienten eingeschlossen und 37 Patienten infundiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Angleichung des Einschlusskriteriums Alter entsprechend der Zulassung für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL in den USA (30.08.2017) und Europa (23.08.2018) durch Wegfall der Altersuntergrenze ≥ 3 Jahre zum

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zeitpunkt des Screenings und Begrenzung auf die Altersobergrenze von <26 Jahren beim Screening aufgrund der erweiterten Datenlage,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Änderung des Einschlusskriteriums des zeitlichen Abstandes der CTL019-Infusion zur allogenen Stammzelltransplantation (SZT) von ≥ 6 Monaten auf ≥ 4 Monate; Ergänzung entsprechend der europäischen Zulassung, dass die Leukapherese zur Herstellung von CTL019 mindestens 12 Wochen nach der allogenen SZT erfolgen soll, - Änderungen weiterer Ein- und Ausschlusskriterien betreffend Leberfunktion, Serologie, spezifische kardiologische Vorerkrankungen, Schwangerschaftsausschluss und Kontrazeption, - Anpassung der Endpunkte, da die spezifische Analyse der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AESI; adverse events of special interest) in der Phase-IIIb-Studie entfällt und in Übereinstimmung mit dem klinischen Entwicklungsprogramm von CTL019 alle unerwünschten Ereignisse (UE) gesammelt und berichtet werden, - Steigerung der Anzahl einzuschließender Patienten von etwa 55 Patienten auf etwa 70 Patienten basierend auf der aktuellen Einschussrate, - Änderung des Wortlauts zum Zurückziehen der Einverständniserklärung des Patienten, um im Einklang mit den Anforderungen der European Economic Area (EEA) General Data Protection Regulation (GDPR) zu sein - Beschreibung des Vorgehens im Falle wiederholter Herstellung von CTL019, sofern die initiale Herstellung misslang, - Änderung der Zensierungsgründe bei neuen Krebstherapien, um die Reinfusion von CTL019 zu ermöglichen, - Anpassung der Formulierungen an das aktuelle CTL019-Programm, insbesondere zu den potenziellen und identifizierten Risiken, zum Management der UE und der Safety-Reports. <p><u>Amendment 4 vom 06.08.2019</u></p> <p>Zum Zeitpunkt dieser Protokolländerung waren 11 Studienzentren in Europa (8), Kanada (2) und Japan (1) einbezogen, 71 Patienten eingeschlossen und 64 Patienten infundiert. In Deutschland,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Frankreich und Spanien ist die Studienaufnahme beendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nach Abschluss der separaten Leukapherese-Studie (CCTL019B2206) können nähere Details zu den Anforderungen bei der Leukapherese ergänzt und das entsprechende Prozedere der Leukapherese in die Studie aufgenommen werden, - Aktualisierung des Behandlungsalgorithmus des CRS entsprechend der Summary of Product Characteristics, wodurch der für Japan spezifische Algorithmus entfallen kann, da nun alle möglichen Behandlungsszenarien aller Länder abgedeckt sind, - Verdeutlichung der Informationen zum Vorgehen bei Abweichungen von der Spezifikation (OOS; out of specification) von CTL019, - Klarstellung der Berichtsanforderungen für schwere unerwünschte Ereignisse (SAE, severe adverse events) von Grad ≥ 4 Neurotoxizitäten und Todesfällen, - Steigerung der Anzahl einzuschließender Patienten von etwa 70 Patienten auf etwa 80 Patienten, - Änderungen weiterer Ein- und Ausschlusskriterien betreffend Angleichung an die Zulassung, Begleitmedikationen, Auswaschphasen und ZNS-Beteiligung, - Aktualisierung von detaillierten Hintergrundinformationen zur klinischen Wirksamkeit und Sicherheit sowie dem Management von potenziellen und identifizierten Sicherheitsrisiken, - Anpassungen zu Schwangerschaftsberichten, serologischen Tests und zur Verringerung von Laboruntersuchungen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezidivierende oder refraktäre B-Zell-ALL bei pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten, - mindestens zweiter Knochenmarksrückfall oder - jeglicher Knochenmarksrückfall nach allogener SZT, die zum Zeitpunkt der CTL019-Infusion ≥ 4 Monate zurückliegen muss und in mindestens 12 Wochen Abstand zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Leukapherese für die Herstellung von CTL019, oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - primär refraktär, definiert als kein komplettes Ansprechen (CR, complete response) nach 2 Zyklen eines Standardchemotherapieregimes, oder chemorefraktär, definiert als kein CR nach 1 Zyklus Standardchemotherapie aufgrund rezidivierter Leukämie, oder - Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) ALL, sofern sie intolerant gegenüber 2 Linien einer Tyrosin-Kinase-Inhibitor-Therapie sind oder diese versagt haben oder kontraindiziert sind, oder - Ungeeignet für eine allogene SZT aufgrund von <ul style="list-style-type: none"> ▪ Komorbiditäten, ▪ anderen Kontraindikationen gegenüber den Konditionierungstherapien bei allogener SZT, ▪ Fehlen eines geeigneten Spenders, ▪ vorherige SZT, ▪ Ablehnung einer allogenen SZT als therapeutische Option nach einem dokumentierten Gespräch über die Rolle der SZT mit einem Knochenmarktransplantationsspezialisten, der nicht zum CTL019-Studenteam gehört, - bei rezidierten Patienten der Nachweis der CD19-Tumorexpression im Knochenmark oder im peripheren Blut mittels Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneintritt; bei refraktären oder rezidierten Patienten, die vorher mit Blinatumomab behandelt wurden, der Nachweis der CD19-Tumorexpression im Knochenmark oder im peripheren Blut mittels Durchflusszytometrie beim Screening, - adäquate Organfunktion (detaillierte Angaben hierzu sind dem CSR Abschnitt 9.3.1 zu entnehmen), - Lebenserwartung > 12 Wochen, - Alter < 26 Jahre zum Zeitpunkt des Screenings, - Karnofsky-Performance-Status (bei Alter ≥16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (bei Alter < 16 Jahre) ≥ 50 beim Screening, - vorher mit Blinatumomab behandelte Patienten, wenn sie beim Screening eine mittels Durchflusszytometrie nachweisbare CD+19-Expression und bestätigte Abwesenheit von CD19-Blasten aufweisen; mindestens

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einwöchige Auswaschphase nach der letzten Dosis Blinatumomab bis zum Start der Leukapherese; vorher mit Blinatumomab behandelte Patienten ohne Nachweis einer minimalen Resterkrankung (MRD; minimal residual disease), d. h. < 0,01% leukämische Blasten, werden ausgeschlossen; Blinatumomab darf nicht als Bridging-Therapie vor der CTL019-Infusion angewendet werden, während der Patient die Herstellung von CTL019 abwartet,</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einverständniserklärung, - Zutreffen der institutionellen Kriterien für eine Leukapherese oder geeignetes, vorhandenes Leukaphereseprodukt, - Erhalt und Akzeptanz eines geeigneten Leukaphereseproduktes im Herstellungszentrum nach der Bestätigung, dass alle anderen Einschlusskriterien zutreffen, - Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung, die als CNS-3 definiert ist, sind nur unter der Bedingung einzuschließen, dass sie die CTL019-Infusion erst erhalten, wenn sich ihre ZNS-Beteiligung auf CNS-1 oder CNS-2 verringert hat, und weitere Bedingungen erfüllt sind. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isoliertes extra-medulläres Rezidiv, - Patienten mit genetisch bedingten Syndromen, die mit Knochenmarkversagen assoziiert sind, wie Fanconi-Anämie, Kostmann-Syndrom, Shwachman-Syndrom oder andere bekannte Syndrome mit Knochenmarkversagen; Patienten mit Down-Syndrom sind nicht auszuschließen, - Patienten mit Burkitt-Lymphom/Leukämie, - Vorherige maligne Erkrankung, außer in kurativer Absicht behandeltes Carcinoma in situ der Haut oder Zervix ohne Hinweise auf eine aktive Erkrankung; vorherige oder gegenwärtige maligne Erkrankungen mit weiteren Ausnahmen, - vorherige Behandlung mit einem gentherapeutischen Produkt, - vorherige Behandlung mit jeglicher CD19/CD3-gerichteter Therapie oder jeglicher anderer CD19-gerichteter Therapie mit Ausnahme von mit Blinatumomab behandelten Patienten bei Erfüllung bestimmter weiterer Einschlusskriterien,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - aktive Hepatitis B oder Hepatitis C, - positive Serologie HIV, - akute oder chronische Graft-versus-Host-Reaktion des Grads 2 bis 4, - unkontrollierte, akute, lebensbedrohliche Infektion zum Zeitpunkt des Screenings, - Unverträglichkeit gegenüber Bestandteilen des CTL019-Zellproduktes (z.B. Dimethylsulfoxid), - bestimmte Herzerkrankungen, - eine gleichzeitige Teilnahme an parallelen interventionellen Studien ist nicht gestattet, - Erhalt eines medizinischen Prüfpräparates innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening, - bestimmte Begleitmedikationen, deren vorheriges Absetzen in bestimmten Zeiträumen vor der CTL019-Infusion erforderlich ist, - Schwangerschaft und Stillzeit, - gebärfähige Frauen, sofern sie nicht einer hochwirksamen Kontrazeptionsmethode zustimmen, - sexuell aktive Männer müssen dem Gebrauch von Kondomen zustimmen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie; zum Zeitpunkt der Protokolländerung des Amendments 4 vom 06.08.2019 waren 11 Studienzentren in Europa (8), Kanada (2) und Japan (1) einbezogen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In der einarmigen Studie erhalten alle Patienten dieselbe Intervention, die CTL019-Infusion. CTL019 ist ein autologes, immunzelluläres Therapieprodukt, das aus CD3+ T-Zellen besteht, die ex vivo einer T-Zell-Aktivierung, Genmodifikation und Expansion unterzogen sowie in die Formulierung eines Kryomediums gebracht wurden. Es wird auf der Ausgangsbasis der nach der Studienaufnahme durchgeführten Leukapherese produziert, nachdem das Herstellungszentrum von Novartis das Leukaphereseprodukt akzeptiert hat.</p> <p>Basierend auf dem Gewicht des Patienten zum Zeitpunkt der Leukapherese/des Screenings wird einer der beiden folgenden Dosisbereiche für CTL019 angestrebt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL und einem Gewicht ≤ 50 kg KG ist die Zieldosis $0,2$ bis $5,0 \times 10^6$ autologe transduzierte T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Für pädiatrische und junge erwachsene Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL und einem Gewicht >50 kg KG ist die Zieldosis 0,1 bis 2,5 x 10⁶ autologe transduzierte T-Zellen pro Kilogramm Körpergewicht.</p> <p>Die Patienten erhalten die maximale Zelldosis dieser Dosisbereiche, die individuell gefertigt werden kann, infundiert.</p> <p>Das CTL019-Produkt wird vom Herstellungszentrum von Novartis präpariert und etwa 4-6 Wochen nach Beginn der Herstellung dem Studienzentrum gegenüber freigegeben, wenn es alle geforderten Sicherheits- und Qualitätsanforderungen erfüllt hat.</p> <p>Produkte, die unter den minimalen Grenzwert der Zieldosisbereiche fallen, werden geprüft, ob sie dem Patienten nach Zustimmung der Gesundheitsbehörde auf Grundlage außergewöhnlicher Umstände zur Infusion zur Verfügung gestellt werden können. Ebenso wird in anderweitigen Fällen verfahren, in denen ein CTL019-Produkt die Spezifikationen nicht erfüllt.</p> <p>Eine Woche vor der CTL019-Infusion sollte eine Lymphozytendepletion durchgeführt werden, d. h. CTL019 wird 2 bis 14 Tage nach der Lymphozytendepletion infundiert, abhängig von der Art des lymphozytendepletierenden Regimes. Falls die Leukozytenzahl in der Woche vor der CTL019-Infusion ≤1.000 Zellen/Mikroliter beträgt, ist keine Lymphozytendepletion erforderlich. Sofern sich die CTL019-Infusion um mehr als 4 Wochen verspätet, kann die Lymphozytendepletion wiederholt werden. Das bevorzugte Regime besteht aus</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fludarabin 30 mg/m² Körperoberfläche (KOF) i. v. täglich über 4 Tage und - Cyclophosphamid 500 mg/m² KOF i. v. täglich über 2 Tage beginnend gleichzeitig mit der ersten Dosis Fludarabin. <p>Sofern vorher unter Cyclophosphamid eine hämorrhagische Zystitis von Grad 4 aufgetreten ist oder der Patient gegenüber einem Cyclophosphamid-haltigen Regime, das kurz vor der lymphozytendepletierenden Chemotherapie verabreicht wurde, chemorefraktär war, ist folgendes Regime anzuwenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cytarabin 500 mg/ m² KOF i. v. täglich über 2 Tage und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Etoposid 150 mg/m² KOF täglich über 3 Tage beginnend gleichzeitig mit der ersten Dosis Cytarabin.</p> <p>Es ist kein anderes Regime zur Lymphozytendepletion erlaubt.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Sicherheit der CTL019-Therapie <p><u>Wesentliche sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluation der Wirksamkeit der CTL019-Therapie, gemessen anhand der Rate der kompletten Remission (CR, complete remission), die CR und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi, incomplete blood count recovery) einschließt, - Evaluation des prozentualen Anteils an Patienten, die zu Monat 6 ohne Stammzelltransplantation zwischen der CTL019-Infusion und der Bewertung des Ansprechens zu Monat 6 CR oder CRi erreichen, - Evaluation des prozentualen Anteils an Patienten, die CR oder CRi erreichen, und dann in Remission vor der Bewertung des Ansprechens zu Monat 6 eine Stammzelltransplantation erhalten; zusätzlich werden alle Patienten erfasst, die nach einer CTL019-Infusion eine SZT erhalten, - Evaluation der Remissionsdauer (Duration of Response, DOR), - Evaluation des rezidivfreien Überlebens (Relapse-free Survival, RFS), - Evaluation des ereignisfreien Überlebens (Event-free Survival, EFS), - Evaluation des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS), - Evaluation des Ansprechens an Tag 28 ± 4, - Evaluation des Einflusses der Tumorlast bei Studienbeginn auf das Ansprechen, - Evaluation der Qualität des Ansprechens mittels MRD-Bewertung vor Behandlung und an Tag 28 ± 4 nach Behandlung und vor SZT mittels lokaler Messung (Durchflusszytometrie +/- quantitative Polymerase-Kettenreaktion (qPCR)),

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz einer Immunogenität und der Titer von Antikörpern gegenüber CTL019, - Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils <i>in vivo</i> von CTL019 im Blut (Expansion, Persistenz und Transport), - Evaluation des Zusammenhanges zwischen der Exposition gegenüber CTL019 und den CRS-Graden.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Anpassung der Endpunkte, da die spezifische Analyse der unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse (AESI; adverse events of special interest) in der Phase-IIIb-Studie entfällt und in Übereinstimmung mit dem klinischen Entwicklungsprogramm von CTL019 alle unerwünschten Ereignisse (UE) gesammelt und berichtet werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Studie wurde keine formale Fallzahlkalkulation durchgeführt. Die Studie zielt darauf, pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL die Behandlung mit CTL019 nach dem Ende des Einschlusses in die pivotale, einarmige Phase-II-Studie CCTL019B2202 von Novartis zu ermöglichen. Der primäre Endpunkt ist die deskriptive Bewertung der Sicherheit von CTL019 und es wird keine Hypothesentestung durchgeführt.</p> <p>Die Fallzahl wurde basierend auf der Verfügbarkeit von geeigneten Patienten geschätzt, die dem Herstellungszentrum akzeptable Leukaphereseprodukte nicht-mobilisierter Zellen zur Verfügung stellen können, und aufgrund der Kapazitäten von Novartis zur Herstellung des CTL019-Produktes mit durchschnittlich 2 Slots pro Monat. Es wird eine Dauer von etwa zwei Jahren für den Studieneinschluss angenommen. Basierend auf dieser Schätzung und der Annahme, die durchschnittliche Anzahl der Slots werde im Verlauf der Studie ansteigen, wird erwartet, dass etwa 80 Patienten in die Studie aufgenommen werden.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind keine Interimsanalysen geplant.</p> <p>Die Studie kann jederzeit aus jeglichem Grund vom Sponsor Novartis abgebrochen werden. Sie muss unterbrochen und die Gesundheitsbehörde informiert werden, wenn eines der folgenden Abbruchkriterien zutreffen sollte:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - ein Patient entwickelt eine unkontrollierte T-Zell-Proliferation über 8 Wochen nach der CTL019-Infusion hinaus, die auf keine Steuerungsmaßnahme anspricht, - ein Patient entwickelt während der Studie nachweisbar replikationsfähige Lentiviren, - der Sponsor oder eine Regulationsbehörde entscheidet aus irgendeinem Grund, dass die Patientensicherheit durch die Fortführung der Studie beeinträchtigt werden könnte, - der Sponsor entscheidet, die Entwicklung der in der Studie eingesetzten Intervention abubrechen. <p>Wenn bei einem Patienten innerhalb von drei Wochen nach der CTL019-Infusion eines der folgenden Ereignisse auftritt, kann die Studie unterbrochen werden, damit die Gesundheitsbehörde und das DMC eine Untersuchung und möglicherweise eine Protokolländerung vornehmen können:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lebensbedrohliche Toxizität von Grad 4 durch die protokollgemäße Therapie, die nicht steuerbar, unerwartet und ohne Bezug zur Chemotherapie ist, aber in Bezug zur Studienmedikation steht. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie, Aufnahme in die Intensivstation, Dialyse und mechanische Beatmung werden erwartet. Aus den erwarteten Nebenwirkungen können auch Grad 4 Lebertoxizität, Nephrotoxizität und kardiale Dysfunktion resultieren. - Todesfall mit vermutetem Zusammenhang zur CTL019-Therapie.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, einarmige Studie
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, einarmige Studie
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, einarmige Studie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, einarmige Studie
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, einarmige Studie
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, einarmige Studie
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Zeitpunkt der Analysen:</u> Die Primäranalyse und ausgewählte Sekundäranalysen werden durchgeführt, nachdem alle Patienten die CTL019-Infusion erhalten haben und 6 Monate nach der CTL019-Infusion beobachtet worden sind. Alle anderen Daten werden erhoben, wenn alle in die Studie aufgenommenen Patienten 1 Jahr nach der CTL019-Infusion beobachtet worden sind oder die Studie vor dem Ende der Follow-up-Periode vorzeitig verlassen haben. Ein finaler klinischer Studienbericht (CSR, clinical study report) wird erstellt, sobald alle Patienten die Studie abgeschlossen haben.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Screened Set Das Screened Set umfasst alle Patienten, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme erklärt haben und gescreent wurden. Die Informationen zum Screening werden auf dieser Grundlage zusammengefasst.</p> <p>Enrolled Set Im Enrolled Set werden alle Patienten berücksichtigt, die in die Studie aufgenommen wurden. Die Studienaufnahme ist dadurch definiert, dass vom Patienten alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt wurden und das Leukaphereseprodukt vom Herstellungszentrum erhalten sowie akzeptiert wurde.</p> <p>Full Analysis Set Das Full Analysis Set (FAS-Population) beinhaltet alle Patienten, die eine CTL019-Infusion erhalten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>haben. Die FAS-Population wird für die Wirksamkeitsanalysen herangezogen.</p> <p>Safety Set</p> <p>Im Safety Set (SAF) sind alle Patienten enthalten, die eine CTL019-Infusion erhalten haben. Die FAS entspricht in dieser Studie der SAF. Der primäre Endpunkt und alle weiteren Sicherheitsanalysen werden anhand der SAF bestimmt.</p> <p>Cellular Kinetic Analysis Set</p> <p>Patienten der FAS, von denen mindestens 1 hinsichtlich der Zellularkinematik auswertbare Probe zur Verfügung steht, können in Abhängigkeit von der verfügbaren Zahl an Proben im pharmakokinetischen / zellularkinematiken Analyse Set (PAS) ausgewertet werden.</p> <p>Per-Protokoll Set</p> <p>Das Per-Protocol Set (PPS) besteht aus der Teilmenge der FAS-Population, die den Hauptanforderungen des Studienprotokolls entspricht.</p> <p><u>Analyse des primären Endpunkts:</u></p> <p>Deskriptive Evaluation der Sicherheit der CTL019-Therapie: die Erfassung der Sicherheit schließt alle während der Therapie auftretenden (treatment-emergent) UE ein, einschließlich schwerwiegende UE (SAE), UE von speziellem Interesse (AESI) und Laborabweichungen, im Zeitraum vom Screening bis zum Ende der Studie (Monat 12 oder vorzeitige Beendigung). „Treatment-emergent“ UE sind definiert als UE, die nach der CTL019-Infusion beginnen oder sich verschlechtern. Die Primäranalyse basiert nur auf dem Safety Set. Es erfolgt keine formale Hypothesentestung für den primären Endpunkt.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Der Anteil Patienten der FAS und PPS, die CR oder CRi während der 6 Monate nach der CTL019-Infusion erreichen, wird mit dem zweiseitigen exakten 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson dargestellt. In der gleichen Weise wird der Anteil der Patienten, die CR oder CRi erreichen, separat aufgeführt.</p> <p>Der Anteil Patienten der FAS und PPS, die während 6 Monaten nach der CTL019-Infusion CR oder CRi ohne SZT erreichen, wird mit dem zweiseitigen exakten 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson berechnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ebenso wird der Anteil Patienten der FAS und PPS, die bis zum Monat 6 nach der CTL019-Infusion CR oder CRi erreichen und sich dann in Remission einer SZT unterziehen CR oder CRi nach Clopper-Pearson ermittelt.</p> <p>Zudem wird separat der Anteil Patienten zusammengefasst, die CR oder CRi erreichen.</p> <p>Alle Patienten, die nach der CTL019-Infusion bis zum Monat 6 eine SZT durchführen lassen, werden aufgelistet.</p> <p>Die DOR wird nur bezogen auf die Patienten mit dem besten Ansprechen einer CR oder CRi ermittelt. Der geschätzte Anteil von Patienten mit Rezidiv (nach 6 Monaten, nach 12 Monaten, etc.) wird mittels der kumulativen Inzidenzfunktion (CIF, cumulative incidence function) oder der Kaplan-Meier-Methode ermittelt und mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt.</p> <p>RFS wird nur auf die Patienten der FAS und PPS mit dem besten Ansprechen einer CR oder CRi bezogen. Die Verteilungsfunktion des RFS wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Wenn möglich wird das mediane RFS mit 95%-Konfidenzintervall angegeben.</p> <p>EFS wird für alle Patienten in der FAS-Population und PPS bestimmt. Die Verteilungsfunktion des EFS wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Wenn möglich wird das mediane EFS 95%-Konfidenzintervall berechnet.</p> <p>Zum Gesamtüberleben (OS, overall survival) wird die Verteilungsfunktion analog nach der Kaplan-Meier-Methode und wenn möglich das mediane OS mit 95%-Konfidenzintervall angegeben.</p> <p>Der Anteil Patienten der FAS und PPS, die bis zum Tag 28 +/- 4 Tage nach der CTL019-Infusion mit CR oder CRi ansprechen, wird mit dem exakten 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson aufgeführt.</p> <p>Das jeweils beste Ansprechen wird für die FAS und PPS nach der Tumorlast zu Studienbeginn (MRD, extramedulläre Erkrankung, etc.) zusammengefasst.</p> <p>Die Qualität des Ansprechens wird basierend auf den MRD-Untersuchungen, die vor der Behandlung und an Tag 28 +/- 4 Tage nach der Behandlung mittels Durchflusszytometrie und vor der SZT nach der lokalen Festlegung (Durchflusszytometrie oder PCR) durchgeführt wurden, deskriptiv beschrieben. Soweit verfügbar,</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		werden sowohl das quantitative MRD-Ergebnis (% Leukämiezellen) als auch das qualitative Ergebnis (positiv/negativ) berichtet. Die Ergebnisse werden für FAS und PPS präsentiert. Wenn möglich, werden zusätzliche Analysen zur Bewertung der Wirksamkeit durchgeführt, indem die Daten dieser Studie mit den Daten der über 15 Jahre laufenden Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (LTFU) kombiniert werden.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Eine Gesamtauswertung der UE (unabhängig von einem Zusammenhang mit der Studienmedikation) wird anhand der SAF für die folgenden Subgruppen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> - Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre, - Geschlecht: männlich, weiblich. - Abstammung: weiß, asiatisch, sonstige, - Ethnie: hispanisch oder lateinamerikanisch, sonstige. - Response-Status bei Studieneintritt: primär refraktär, rezidiert, - Vorherige SZT: ja, nein Die Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn in einer Subgruppe mindestens 5 Patienten enthalten sind.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Stand 13.10.2020: a) keine Randomisierung in der einarmigen Studie b) 69 Patienten infundiert c) FAS: N = 69 Patienten;
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Stand 13.10.2020: Studienbeginn: 24.4.2017 medianes Follow-up nach der Infusion bis zum Datenschnitt 26,48 Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist beendet.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: nach CONSORT 2010.

**Patientenfluss gemäß CONSORT für die Studie B2001X
(Datenschnitt 13. Oktober 2020)**

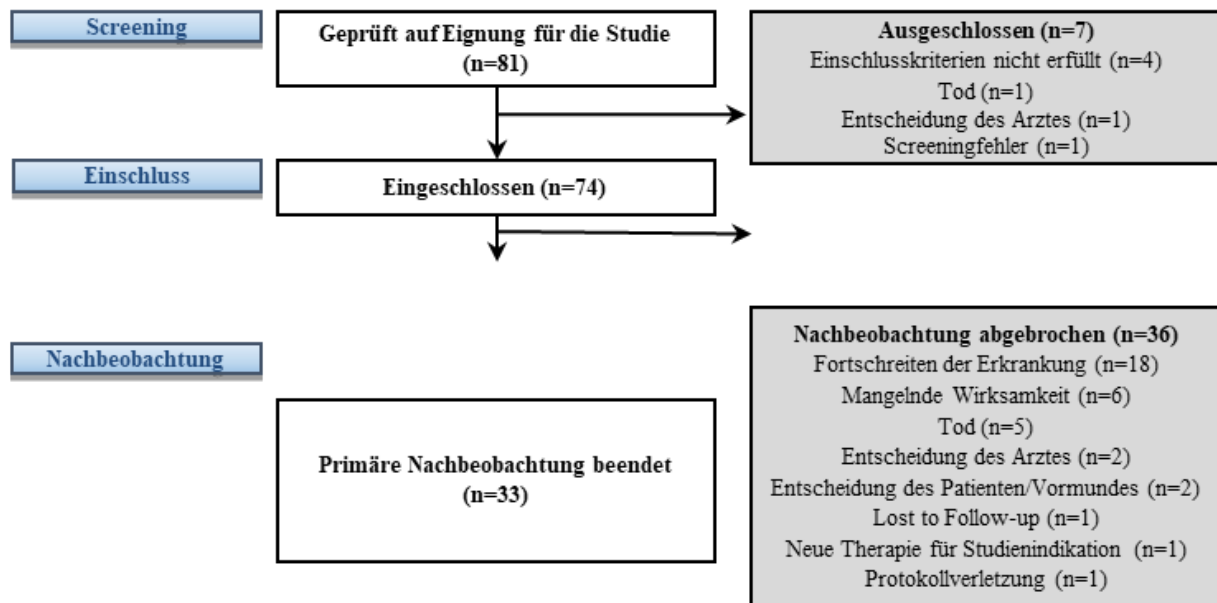
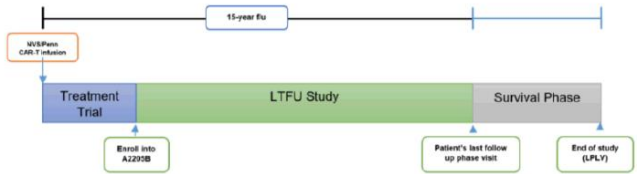
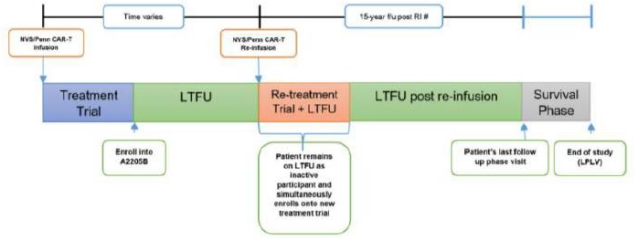


Abbildung 4-48: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie **B2001X** (Stand: finaler Datenschnitt 13. Oktober 2020)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-185 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **LTFU** (CCTL019A2205B)

jItem ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Ziel der Studie ist es, ausgewählte im Verdacht mit einer früheren CAR-T-Therapie im Zusammenhang stehende verzögerte unerwünschte Ereignisse (AEs) zu beschreiben.</p> <p>Zu den sekundären Zielen gehört die Überwachung von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Persistenz des CD19 CAR-Transgens im peripheren Blut • RCL-Expression • Langfristige Wirksamkeit von CD19 CAR-T • Lymphozyten-Spiegel • Wachstum, Entwicklung und weiblicher Reproduktionsstatus bei Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten CD19 CAR-T Infusion über 18 Jahre alt waren <p>Testhypothese: Es ist keine Hypothesenprüfung geplant.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Prospektive Studie zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie erhalten haben.</p> <p>Die Studienzeiträume umfassen die Baseline, die Langzeit-Follow-up-Periode (bis zu 15 Jahre nach der letzten CAR-T-Infusion) und die Überlebens-Follow-up-Periode (bis zum letzten Besuch des Patienten in der Studie LTFU).</p> <p>Es erfolgte keine Intervention innerhalb der Studie LTFU.</p> <p>Alle Patienten wurden nach Abschluss oder vorzeitigem Abbruch einer Behandlungsstudie in diese Studie aufgenommen. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe A zugeordnet. Nach der Aufnahme in A2205B wurden einige Patienten im Rahmen einer anderen von Novartis oder University of Pennsylvania gesponserten klinischen Studie mit einer zusätzlichen CAR-T-Therapie re-infundiert. Die Patienten kamen für eine Langzeit-Nachbeobachtung in A2205B in Frage. Diese re-infundierten Patienten wurden in A2205B bis zum Abschluss der Wiederbehandlungsstudie in einen inaktiven Zustand versetzt. Daraufhin unterzogen sie sich einer erneuten Baseline-Untersuchung in A2205B und wurden wieder in einen aktiven Zustand versetzt. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe B zugeordnet. Alle Patienten, unabhängig von der Gruppenzuordnung, wurden für 15 Jahre ab dem Datum der letzten zulässigen CAR-T-Infusion aktiv nachbeobachtet. An die 15-jährigen Nachbeobachtungszeit schließt eine Überlebensnachbeobachtung an.</p>

jItem a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Group A:</p>  <p>Group B:</p> 
<p>3b</p>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Amendment 1 vom Januar 2015:</p> <p>Die Forderung der FDA, die Nachbeobachtung jedes Neugeborenen von 3 auf 6 Monate im Rahmen der Schwangerschaftsnachbeobachtung zu verlängern, wurde integriert.</p> <p>Die Sprache im Protokoll wurde geändert, damit sie mit der genehmigten CTL019-Standardprotokollsprache und auch mit der vom Unternehmen vorgeschriebenen DOCE-Sprache (Discontinuation of Clinical Trial Protocol Elements) übereinstimmt.</p> <p>Amendment 2 vom November 2016:</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um die Art der in Frage kommenden Patienten für die Studie zu erweitern, z.B. Patienten von Novartis Managed Access Programmen, und um Änderungen für das Patientenmanagement einzuführen. Die Änderungen basieren auf Anforderungen der Gesundheitsbehörden und aus den laufenden Studienerfahrungen aus den CAR-T-Behandlungsprotokollen.</p> <p>Um die Teilnahme der Patienten zu optimieren, wurden weitere Optimierungen eingearbeitet:</p> <p>Anpassung der Häufigkeit und Komplexität der Besuche, Streichung des Besuchs in Monat 2, Streichung der Bewertung des Performance Status (Lansky, Karnofky, ECOG) und der Vitalparameter sowie der Zulassung von Fernbewertungen der Patienten. Ziel war es, eine bessere Erfassung der Patientendaten nach der CAR-T-Infusion zu gewährleisten und den Richtlinien der Gesundheitsbehörden für Zell- und Gentherapie-Studien zu entsprechen.</p> <p>Die statistische Analyse umfasste Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, zusammengefasst und aufgelistet nach Typ der CAR-T-Therapie; Patienten, die eine murine CAR-T-Therapie (CTL019), eine humanisierte CAR-T-Therapie (CTL110) oder beides erhielten.</p>

jItem ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Der Einschluss der Patienten, die zuvor mit einer CAR-T Therapie durch ein Novartis Managed Access Programm behandelt wurden, wurde spezifiziert.</p> <p>Der Zeitplan der Immunogenitätsuntersuchungen wurde reduziert und auf 12 Monate nach der CAR-T-Infusion begrenzt. Diese reduzierte Erhebung basierte auf einem einmaligen CAR-T-Infusionsschema im Vergleich zur chronischen Studienbehandlung. Im ersteren Fall war eine erweiterte Probensammlung aufgrund der fehlenden wiederholten Dosierung nicht informativ.</p> <p>Die Erhebung der Überlebensdaten wurde von jährlich auf alle 6 Monate geändert.</p> <p>Die Formulierungen zu Schwangerschaft und Empfängnisverhütung wurde aktualisiert, um einen Hinweis zu schwangeren Partnerinnen hinzuzufügen.</p> <p>Modifizierte SAE-Kriterien wurden hinzugefügt.</p> <p>Die Bewertung des Tanner-Stadiums sollte durchgeführt werden, bis ein Patient Stadium 5 erreicht hat oder bis er/sie 18 Jahre alt wird, je nachdem, welches Kriterium zuerst eintritt.</p> <p>Spezifizierte Besuchsfenster</p> <p>Amendment 3 vom Juli 2019:</p> <p>Das Protokoll wurde geändert, um den Einschluss von Patienten zu ermöglichen, die mit anderen CAR-T-Therapien als CD 19-gerichteten CAR-T-Therapien behandelt wurden. Diese Änderung basierte auf der Notwendigkeit, die Studie in ein einziges „Basket“-Protokoll für alle klinischen Studien aus allen von Novartis gesponsorten CAR-T-Untersuchungsprogrammen zu modifizieren. Die Einschlusskriterien wurden entsprechend angepasst.</p> <p>Diese Änderung enthielt neue Richtlinien für die LTFU von Patienten, die nach der Aufnahme in die Studie erneut mit CAR-T behandelt wurden. Patienten, die eine erneute Behandlung mit CAR-T benötigen, mussten nicht mehr aus der Studie ausscheiden, um die Behandlung zu erhalten. Diese Änderung wurde vorgenommen, um die Patientenbindung zu erleichtern. Die entsprechenden Besuche nach der erneuten Behandlung wurden in den Zeitplan für die Auswertung der Besuche aufgenommen und in Abschnitt 7 des Protokolls beschrieben.</p> <p>Der Plan, alle 5 Jahre Zwischenanalysen durchzuführen, wurde auf Wunsch der Gesundheitsbehörden in das Protokoll aufgenommen.</p> <p>Das Protokoll wurde aktualisiert, um die neusten Sicherheitsinformationen und Datenschutzrichtlinien widerzuspiegeln und Abschnitte zu verdeutlichen, wo es angebracht ist.</p> <p>Die Meldung von unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde modifiziert, um die Belastung der Prüfstelle zu verringern und die Patientenbindung zu unterstützen.</p> <p>Aufgrund der Langlebigkeit des Protokolls wurden die UE gemäß der aktualisierten CTCAE Version 5.0 bewertet.</p>

jItem ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Schwangerschaftsüberwachung und die Empfehlung hochwirksame Verhütungsmittel zu verwenden, wurden aufgrund der Sicherheitsanforderungen des Programms aktualisiert.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><u>Haupteinschlusskriterien:</u> Eingeschlossen werden konnten Patienten, welche eine CAR-T-Therapie einer der folgenden Möglichkeiten erhalten haben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorte CAR-T-Behandlungsstudie, in denen CAR-T als Monotherapie oder als Kombinationstherapie verabreicht wurde • Novartis Managed-Access-Programm außerhalb des kommerziellen Rahmens, d.h. wo die CAR-T-Therapie die im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten CAR-T-Behandlungsstudie verabreicht werden sollte <p>Ein weiteres Einschlusskriterien war eine unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie.</p> <p><u>Hauptausschlusskriterien:</u> Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien für die Studie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: Novartis</p> <p>Studienzentren: 28 Zentren in elf Ländern: Österreich (zwei Zentren), Belgien (ein Zentrum), Kanada (zwei Zentren), Frankreich (vier Zentren), Deutschland (ein Zentrum), Italien (ein Zentrum), Japan (ein Zentrum), Niederlande (ein Zentrum), Norwegen (ein Zentrum), Spanien (zwei Zentren) und USA (zwölf Zentren)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Während der Teilnahme an dieser Studie wurde den Patienten keine Studienbehandlung verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Primäres Ziel dieser Studie ist die Beschreibung ausgewählter, verzögerter UE, welche vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CAR-T-Zell-Therapie stehen.</p> <p>Dazu werden die Anteile der Patienten mit Ereignissen in jeder der folgenden Kategorien herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neue sekundäre Malignome, • Neue schwerwiegende Infektionen, • Neues Auftreten einer schwerwiegenden neurologischen Störung, • Neues Auftreten oder Exazerbation einer früheren rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankung, • Neues Auftreten einer hämatologischen Störung

jItem ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Andere UEs, die im Zusammenhang mit einer CAR-T-Therapie betrachtet werden <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit detektierbaren CAR-Transgen-Spiegeln im peripheren Blut gemessen durch quantitative Polymerase-Kettenreaktion (q-PCR) zu vorher festgelegten Zeitpunkten • Anteil der Patienten mit detektierbarer RCL-Expression durch ein Vesikuläres Stomatitis-Virus, Glykoprotein (VSV-G) q-PCR im peripheren Blut zu vorher festgelegten Zeitpunkten • Anteil an Patienten, die ein Rezidiv oder Progression erlitten haben, bei Patienten ohne Rezidiv oder Progress bei Studieneintritt/-wiedereintritt • Auftreten von Todesfällen • B- und T-Lymphozyten-Spiegel • Größe, Gewicht, Tanner Status und Menstruationsstatus <p>Bei allen Patienten, die sich beim Studieneintritt nicht in einem Rezidiv befanden, wurde der primäre Malignitätsstatus zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle 3 Monate während des ersten Jahres • Alle 6 Monate von Jahr 2 bis Jahr 5, und • Jährlich vom Jahr 6 bis zum Jahr 15, oder • Bis zum ersten Rezidiv (falls zutreffend)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Das es sich um eine Langzeit-Erweiterungsstudie mit primär deskriptivem Zweck handelt, wurde keine Berechnung des Stichprobenumfangs zur Bestimmung der Rekrutierung in dieser Studie verwendet. Die Stichprobengröße basiert nicht auf statistischen Überlegungen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Für die Studie waren auf Wunsch der Gesundheitsbehörden jährliche Sicherheitsberichte und Zwischenanalysen alle 5 Jahre beginnend in 2020 vorgesehen. Die Studie wird, unabhängig von den Ergebnissen der Zwischenanalysen, nicht abgebrochen.</p> <p>Für diese Studie wird auf Anfrage der Gesundheitsbehörden ein Annual Safety Report erstellt. In Jahren, in denen eine Zwischenanalyse durchgeführt wird, fungiert der Interims-Report als Annual Safety Report. Der Annual Safety Report wird nur die wichtigsten Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen enthalten. Zu den wichtigsten Sicherheitsthemen gehören: Todesfälle, UE, SUE, AESI, RCL-Tests, PK, Immunogenität und Schwangerschaft. Die wichtigsten Themen zur Wirksamkeit umfassen: DOR und OS.</p>

jItem ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzliche deskriptive Analysen können bei Bedarf durchgeführt werden (z.B. um Anforderungen der Gesundheitsbehörden zu erfüllen)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> Es ist keine formale statistische Hypothese geplant. Das Safety-Set wird für die primäre Analyse verwendet. Die Berichterstattung über UEs wird auf der Grundlage von MedDRA und Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 erfolgen. Die UE werden nach Kategorie (Gruppenbegriff), PT, Zeitpunkt, Schweregrad und Zusammenhang mit CAR-T zusammengefasst. Ein Patient mit mehreren CTC-Graden für ein UE wird unter dem maximalen CTC-Grad, der für das Ereignis aufgezeichnet wurde, zusammengefasst. Die Häufigkeit von CTC Grad 3/4 UE wird separat zusammengefasst.

jItem ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Wesentliche sekundäre Endpunkte</u></p> <p>Nicht anwendbar.</p> <p>Weitere sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <p>Das Safety-Set wird für die sekundäre Wirksamkeitsanalyse verwendet.</p> <p>Die folgenden Analysesets wurden für die Auswertung und Angaben der Ergebnisse genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • All Subjects Set: Das „All Subjects“ Set umfasst alle Patienten, die in die vorliegende Studie A2205B aufgenommen wurden. • Safety Set: Das Safety Set umfasst Patienten, die entweder eine Novartis oder University of Pennsylvania Car T-Zell Infusion erhielten und alle Einschlusskriterien für die vorliegende Studie A2205B erfüllten. Patienten, die das Einschlusskriterium der CAR-T-Therapie innerhalb einer Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie oder eines Novartis Management-Access-Programms außerhalb des kommerziellen Rahmens nicht erfüllten, wurden nicht in das Safety Set aufgenommen. Einige Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, wurden irrtümlich in diese Studie aufgenommen und sind inzwischen ausgeschieden (diese Patienten wurden aufgeführt) • Pooled Set: Das Pooled Set umfasst Patienten, die CTL019 in einer der sieben ursprünglichen Behandlungsstudien erhielten, für die Novartis Zugang zu den jeweiligen klinischen Datenbanken hatte (A2201, B2001X, B2101J, B2102J, B2202, B2203J und B2205J). Für Patienten die aus anderen Quellen (z.B. University of Pennsylvania-Studien, MAP-Studien) in A2205B eingeschrieben wurden, hat Novartis keinen Zugang zu den Daten vor der Einschreibung in A2205B und daher wurden diese von den explorativen Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. • Pharmacokinetic Pooled Set: Das pharmakokinetische Pooled Set umfasst Patienten aus dem Pooled Set, für die ein auswertbares zelluläres kinetisches Profil verfügbar war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<p>a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.</p> <p>b) 414 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon erhielten 414 Patienten eine oder mehrere Tisagenlecleucel-Infusionen.</p> <p>c) 414 Patienten.</p>

jItem ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 31 eingeschlossenen Patienten der Studie ELIANA brach 1 Patient (3,2 %) die Nachbeobachtung in der Studie ab (Grund: Tod). Von den 31 eingeschlossenen Patienten der Studie ENSIGN brachen 7 Patienten (22,6 %) die Nachbeobachtung in der Studie ab (Gründe: Tod [n=5], Entscheidung des Arztes [n=2]). Von den 50 eingeschlossenen Patienten der Studie B2001X brachen 13 Patienten (26,0 %) die Nachbeobachtung in der Studie ab (Gründe: Tod [n=11], neue Therapie für die Studienindikation [n=1], Entscheidung des Patienten/Vormundes [n=1]).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite des ersten Patienten: 02.11.2015 • Cut-off-Date der Zwischenanalyse: 03.05.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es werden noch Patienten eingeschlossen.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: nach CONSORT 2010.		

Aufgrund des Basket Trial Design der Studie sind Patienten aus verschiedenen Studien eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Patienten der Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und **B2001X** relevant. Der Patientenfluss dieser Patienten wird mit dem Flow-Chart der ursprünglichen Studie dargestellt (Abbildung 4-46, Abbildung 4-47 und Abbildung 4-48).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-186 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten des adjustierten Vergleichs der gepoolten Studien **ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU** mit historischen Kontrollen auf Basis der **gepoolten Registerdaten**

Studie: Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL) [17]

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht des adjustierten Vergleichs: IGES Institut GmbH. Study Report. Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Stand: 08.2023. 2023.	[17]
Statistischer Analyseplan des adjustierten Vergleichs: IGES Institut GmbH. Statistical Analysis Plan. Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL). Stand: 08.2023. 2023.	[124]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie war nicht randomisiert. Es handelt sich um einen Vergleich von gepoolten einarmigen Tisagenlecleucel-Studien mit historischen Kontrollen (PID-Register) aus der Versorgungsrealität.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

In die historische Kontrolle (PID-Register) wurden ALL Patienten der Register ALL-REZ BFM (2017-2019), ALL-SCT BFM (2017-2019) und GMALL (2013-2019) eingeschlossen. Mit den Tisagenlecleucel-Studien ELIANA (2015–2022), ENSIGN (2014-2019) und B2001X (2017-2020) sowie LTFU (2015-laufend) besteht eine ausreichende zeitliche Überlappung der beiden gepoolten Kohorten, die auch den im vorliegenden Anwendungsgebiet aktuell gültigen Therapiestandard adäquat abbildet.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden auf Basis der zulassungsbegründenden Studie ELIANA definiert. Das Vorliegen der Ein- und Ausschlusskriterien wurde für jede Therapielinie geprüft, d. h. zu jedem Zeitpunkt eines qualifizierenden Therapieversagens. Aufgrund der strengen Einschränkung der Registerpatienten auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ELIANA ist von einer generellen Vergleichbarkeit der beiden Kohorten auszugehen. Zur Sicherstellung einer hinreichenden Strukturgleichheit erfolgte eine Adjustierung der Populationen hinsichtlich präspezifizierter Confounder. Die Erfassung von Confoundern erfolgte in Übereinstimmung mit dem IQWiG Rapid Report vorab in einer systematischen Suche in nationalen und internationalen Therapieleitlinien und Publikationen und einer Validierung durch klinische Experten [18, 19]. Die Gegenüberstellung der Baselinecharakteristika (siehe Tabelle 4-46 und Tabelle 4-47) der Patienten zeigt ebenfalls eine grundsätzliche Vergleichbarkeit der gepoolten Tisagenlecleucel-Studien mit den Registerpatienten (PID-Register).

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und A2205B handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die historischen Kontrollen basieren auf Patientenindividuellen Registerdaten aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der behandelten Patienten möglich.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und A2205B handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die historischen Kontrollen basieren auf Patientenindividuellen Registerdaten aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der behandelnden Personen möglich.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Die durchgeführten Analysen wurden ohne Kenntnis der Daten im statistischen Analyseplan präspezifiziert und durch einen externen Anbieter durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bei den Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und A2205B handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die historischen Kontrollen basieren auf Patientenindividuellen Registerdaten aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich, jedoch ist die Erhebung des Endpunktes Gesamtüberleben (OS) unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Es ist deshalb für diesen Endpunkt nicht von einer Verzerrung durch fehlende Verblindung der Endpunkterheber auszugehen.

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

Für den adjustierten Vergleich wurden alle in den Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und A2205B eingeschlossene Patienten herangezogen, unabhängig, ob diese eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhielten.
Die Patientenindividuellen Registerdaten basierten auf mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten aus der Versorgungsrealität.

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

Die durchgeführten Analysen wurden ohne Kenntnis der Daten im statistischen Analyseplan präspezifiziert und durch einen externen Anbieter durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesamtremissionsrate (ORR)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei den Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und A2205B handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die historischen Kontrollen basieren auf Patientenindividuellen Registerdaten aus der Versorgungsrealität. Daher war keine Verblindung der Endpunkterheber möglich, jedoch ist die Erhebung des Endpunktes Gesamtremissionsrate (ORR) durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien für das Therapieansprechen definiert. In den Studien ELIANA und ENSIGN wurde das Therapieansprechen zudem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren bestimmt.

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

Für den adjustierten Vergleich wurden alle in den Tisagenlecleucel-Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und A2205B eingeschlossene Patienten herangezogen, unabhängig, ob diese eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhielten.
Die Patientenindividuellen Registerdaten basierten auf mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten aus der Versorgungsrealität.

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

Die durchgeführten Analysen wurden ohne Kenntnis der Daten im statistischen Analyseplan präspezifiziert und durch einen externen Anbieter durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

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

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-187 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ELIANA

Studie: ELIANA

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Study Report. Clinical Development. Tisagenlecleucel/CTL019. CCTL019B2202. 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. Stand: 21.03.2023. 2023.	CCTL019B2202 [10]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Bei der Studie ELIANA handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

 Bei der Studie ELIANA handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität erübrigt sich damit.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Bei der Studie ELIANA handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte.

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

ja nein

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

Auf Studienebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ELIANA handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

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

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Gesamtremissionsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Patienten ohne Ansprechen imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Minimale Resterkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD-Negativität als Non-Responder imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Endpunkt ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Remissionsdauer**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf das Ansprechen als Non-Responder imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten, aufgrund der Operationalisierung des Endpunktes, für die Patienten der FAS-Population mit CR oder CRi. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand anhand der EQ-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Der allgemeine Gesundheitszustand anhand der EQ-VAS wurde nur bei Patienten der FAS-Population analysiert.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung

Endpunkt: PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Der allgemeine Gesundheitszustand anhand der EQ-VAS wurde nur bei Patienten der FAS-Population analysiert.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), die alle Patienten umfasst, die mit der Studienmedikation behandelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Tabelle 4-188 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ENSIGN

Studie: ENSIGN

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CCTL019B2205J - 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). Studienbericht. Stand: 18.11.2019, 2019.	CCTL019B2205J [11]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ENSIGN handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ENSIGN handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Bei der Studie ENSIGN handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte.

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

ja nein

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

Auf Studienebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ENSIGN handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

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

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Gesamtremissionsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Patienten ohne Ansprechen imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Minimale Resterkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD-Negativität als Non-Responder imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Endpunkt ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Remissionsdauer**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf das Ansprechen als Non-Responder imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten, aufgrund der Operationalisierung des Endpunktes, nur für die Patienten der FAS-Population mit CR oder CRi. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), die alle Patienten umfasst, die mit der Studienmedikation behandelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Tabelle 4-189 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie B2001X

Studie: B2001X

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Report. Clinical Development. CTL019 (tisagenlecleucel). CCTL019B2001X. Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019. Stand: 06.2021. 2021.	CCTL019B2001X [12]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie B2001X handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

Bei der Studie B2001X handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie.
Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Bei der Studie B2001X handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte.

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

ja nein

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

Auf Studienebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie B2001X handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

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

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Gesamtremissionsrate**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Gesamtremissionsrate als Patienten ohne Ansprechen imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Minimale Resterkrankung**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD-Negativität als Non-Responder imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Endpunkt ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Remissionsdauer**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten, aufgrund der Operationalisierung des Endpunktes, für die Patienten der FAS-Population mit CR oder CRi... Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt..

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten, aufgrund der Operationalisierung des Endpunktes, nur für die Patienten der FAS-Population mit CR oder CRi. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), die alle Patienten umfasst, die mit der Studienmedikation behandelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Tabelle 4-190 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie A2205B

Studie: A2205B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Annual Safety Report. Clinical Development. CTL019/ tisagenlecleucel/ Kymriah®. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Release date: 01-Sep-2022. 2022.	CCTL019A2205B [13]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie A2205B handelt es sich um eine einarmige prospektive Studie zur langfristigen Nachbeobachtung (LTFU).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

Bei der Studie LTFU A2205B handelt es sich um eine prospektive Studie, die als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie LTFU A2205B handelt es sich um eine prospektive Studie, die als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie LTFU A2205B handelt es sich um eine prospektive Studie, die als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

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

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis der FAS-Population (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige prospektive Studie zur langfristigen Nachbeobachtung (LTFU). Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

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

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten, aufgrund der Operationalisierung des Endpunktes, nur für die Patienten der FAS-Population mit CR oder CRi. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

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

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige prospektive Studie zur langfristigen Nachbeobachtung (LTFU). Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (Safety Set), die alle Patienten umfasst, die mit der Studienmedikation behandelt wurden.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [28]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Studie CCTL019B2401

Charakterisierung der Studie CCTL019B2401

Tabelle 4-191: Charakterisierung der Studie CCTL019B2401

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CCTL019B2401	Globale, nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie	Pädiatrische oder junge Erwachsene mit r/r B-Zell-ALL und Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (einschließlich DLBCL), die im kommerziellen Umfeld mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.	Infusion mit Tisagenlecleucel im Rahmen der Regelversorgung Insgesamt: N=2.305 davon Patienten mit r/r pädALL: n=858 <u>CIBMTR-Register</u> r/r pädALL: n=778 <u>EBMT-Register</u> r/r pädALL: n=80	<u>Einschlussphase:</u> 5 Jahre <u>(Nach)beobachtungsdauer:</u> 15 Jahre <u>Mediane Follow-Up-Zeit (Min; Max) zum aktuellen Datenschnitt:</u> <u>CIBMTR-Register</u> NHL: 12,2 Monate (0,2; 48,9) Mittelwert (SD): 15,0 (11,15) Monate <u>EBMT-Register</u> NHL: 11,5 Monate (0,6; 37,8) Mittelwert (SD): 12,2 (8,6) Monate	09/2018 - laufend Geplantes Studienende: 12/2037 Auswertungen basierend auf dem Datentransfer von 07.06.2022 (CIBMTR) und aggregiertem Report vom 31.05.2022 (EBMT) <u>CIBMTR-Register</u> USA, Kanada 12/2018 - laufend (retrospektive Auswertung ab 10/2017) Datenschnitt vom: 04.05.2022 <u>EBMT-Register</u> Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Schweiz, Spanien, UK 12/2018 – laufend Datenschnitt: 07.04.2022	<u>Primärer Endpunkt</u> UE (einschließlich Sekundärmalignome) <u>Sekundäre Endpunkte</u> Ansprechrate (ORR); MRD-Status im Knochenmark; Remissionsdauer (DOR); Rezidivfreies Überleben (RFS); Ereignisfreies Überleben (EFS); Progressionsfreies Überleben (PFS); Gesamtüberleben (OS); Häufigkeit und Ausgang der Schwangerschaft
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. Quelle: [14]						

Charakterisierung der Intervention - Studie CCTL019B2401

Tabelle 4-192: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Kontrollgruppe	Vorbehandlung
CCTL019B2401	Tisagenlecleucel i.v., einmalig im Rahmen der Regelversorgung (weitere Infusionen waren nach Einschätzung des behandelnden Arztes möglich)	Nicht zutreffend	<p>Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion vor Infusion (am häufigsten verwendet: Cyclophosphamid + Fludarabin)</p> <p>Da es sich um eine Beobachtungsstudie handelte, war eine Behandlung mit Begleitmedikation erlaubt. Diese umfasste unter anderem Tocilizumab und/oder Kortikosteroide bei Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom, i. v. Gabe von Immunglobulinen und neue Anti-Krebs-Therapien im Anschluss an die Tisagenlecleucel-Infusion (einschließlich hämatopoetischer SZT)</p>
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie CCTL019B2401Tabelle 4-193: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **CIBMTR**

	ALL N=778	NHL N=1159
Age at infusion (years)		
n	778	1159
Mean (SD)	13.84 (7.00)	64.47 (12.94)
Median (Min - Max)	14.00 (0.40 - 37.60)	67.10 (0.00 - 91.00)
Age category 1 at infusion (years), n (%)		
<3	58 (7.5)	1 (0.1)
≥ 3 to <10	193 (24.8)	0
≥10 to <18	286 (36.8)	2 (0.2)
≥18	241 (31.0)	1156 (99.7)
Age category 2 at infusion (years), n (%)		
<40	778 (100)	65 (5.6)
≥40 to <65	0	428 (36.9)
≥65	0	666 (57.5)
Sex - n (%)		
Female	313 (40.2)	450 (38.8)
Male	465 (59.8)	709 (61.2)
Race - n (%)		
White	549 (70.6)	883 (76.2)
African-American	44 (5.7)	53 (4.6)
Asian	26 (3.3)	38 (3.3)
Native American	5 (0.6)	1 (0.1)
Other	30 (3.9)	3 (0.3)
Unknown	75 (9.6)	50 (4.3)
Not reported	49 (6.3)	131 (11.3)

	ALL N=778	NHL N=1159
Ethnicity - n (%)		
Hispanic or Latino	308 (39.6)	74 (6.4)
Non-Hispanic or Latino	387 (49.7)	897 (77.4)
Other	57 (7.3)	132 (11.4)
Unknown	26 (3.3)	55 (4.7)
Not reported	0	1 (0.1)
Country - n (%)		
Canada	37 (4.8)	72 (6.2)
Israel	0	52 (4.5)
United States	741 (95.2)	1035 (89.3)
Karnofsky/Lansky score prior to Kymriah - n (%)		
>= 90 to 100	505 (64.9)	422 (36.4)
>= 80 to < 90	113 (14.5)	339 (29.2)
< 80	110 (14.1)	261 (22.5)
Not reported	50 (6.4)	137 (11.8)
ECOG performance status - n (%)		
0	505 (64.9)	422 (36.4)
1	181 (23.3)	545 (47.0)
2	39 (5.0)	49 (4.2)
3	3 (0.4)	4 (0.3)
4	0	2 (0.2)
Not reported	50 (6.4)	137 (11.8)
Time from apheresis to infusion(days)		
n	769	1135
Mean (SD)	72.16 (106.13)	45.23 (26.89)
Median (Min - Max)	48.00 (24.00 - 1196.00)	39.00 (3.00 - 593.00)

Tabelle 4-194: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **CIBMTR**, pädALL Patienten

	Total N=778 n (%)
Disease status prior to Kymriah infusion, n (%)	
1st complete remission	66 (8.5)
2nd complete remission	104 (13.4)
≥ 3rd complete remission	105 (13.5)
1st relapse	209 (26.9)
2nd relapse	140 (18.0)
≥ 3rd relapse	57 (7.3)
PIF	94 (12.1)
Untreated	2 (0.3)
Not reported	1 (0.1)
Disease status prior to Kymriah infusion - derived, n (%)	
Primary refractory	94 (12.1)
Relapsed disease	406 (52.2)
Morphological CR	275 (35.3)
Not reported	3 (0.4)
MRD status for CR prior to Kymriah infusion, n (%)	
MRD negative	165 (21.2)
MRD positive	101 (13.0)
Not tested	3 (0.4)
N/A - Not in CR	502 (64.5)
Not reported	7 (0.9)
Age at initial diagnosis of primary disease	
N	778
Mean (SD)	10.40 (6.93)
Median (Min - Max)	10.22 (0.03 - 37.09)
Time from initial diagnosis to Kymriah infusion (days)	
N	778
Mean (SD)	1258.00 (1200.57)
Median (Min - Max)	897.00 (40.00 - 7834.00)
Bone marrow blast percentage prior to Kymriah infusion	
N	575
Mean (SD)	18.95 (30.04)
Median (Min - Max)	2.00 (0.00 - 100.00)
Bone marrow blast percentage prior to Kymriah infusion (by category), n (%)	
0.00%	181 (23.3)
> 0% to < 5%	160 (20.6)
≥ 5%	234 (30.1)
Unknown	136 (17.5)
Not reported	67 (8.6)

	Total N=778 n (%)
Prior extramedullary disease and type, n (%)	
No	568 (73.0)
Yes	115 (14.8)
CNS	72 (9.3)
Mediastinum	2 (0.3)
Skin	3 (0.4)
Soft tissue	18 (2.3)
Testes/ovaries	4 (0.5)
Other	26 (3.3)
Unknown	31 (4.0)
Not reported	64 (8.2)
Abnormal 11q23 / MLL rearrangement at any time between diagnosis and prior to tisagenlecleucel infusion, n (%)	
Negative	641 (82.4)
Positive	111 (14.3)
Unknown	9 (1.2)
Not done	4 (0.5)
Not reported	13 (1.7)
Ph+ ALL at any time between diagnosis and prior to tisagenlecleucel infusion, n (%)	
Negative	703 (90.4)
Positive	47 (6.0)
Unknown	9 (1.2)
Not done	3 (0.4)
Not reported	16 (2.1)
Predisposing condition (ALL), n (%)	
None	716 (92.0)
Prior Down's syndrome	47 (6.0)
Other condition	6 (0.8)
Unknown	7 (0.9)
Not reported	2 (0.3)
Number of prior HCTs, n (%)	
0	562 (72.2)
1	180 (23.1)
2	15 (1.9)
3	1 (0.1)
Not reported	20 (2.6)
Prior HCT type, n (%)	
No prior HCT	562 (72.2)
Prior allo-HCT(s)	201 (25.8)
Prior auto-HCT(s)	1 (0.1)
Prior auto and allo-HCT(s)	1 (0.1)
Not reported	13 (1.7)

	Total N=778 n (%)
<hr/>	
Prior cellular therapy (CT), n (%)	
No	742 (95.4)
Yes	36 (4.6)
Unspecified	20 (2.6)
Prior CAR-T	16 (2.1)
Number of lines of pre-infusion therapies (in category), n (%)	
1	72 (9.3)
2	112 (14.4)
≥ 3	512 (65.8)
Not reported	82 (10.5)
Number of lines of pre-infusion therapies	
n	696
Mean (SD)	4.36 (2.77)
Median (Min - Max)	4.0 (1 - 19)
Pre-infusion therapy, n (%)	
No	0
Yes	721 (92.7)
Intrathecal therapy	610 (78.4)
Systemic therapy	672 (86.4)
Blinatumomab	146 (18.8)
Chemotherapy	629 (80.8)
Dasatinib	50 (6.4)
Imatinib	16 (2.1)
Inotuzumab	72 (9.3)
Nilotinib	5 (0.6)
Ponatinib	10 (1.3)
Rituximab	23 (3.0)
Other	178 (22.9)
Radiation therapy	94 (12.1)
Not reported	57 (7.3)

Tabelle 4-195: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **EBMT**

	N Missing	ALL N=80 n (%)	NHL N=288 n (%)
Age at infusion (years)			
n		80	288
Mean (SD)		14.7 (7.0)	61.2 (12.4)
Median (Min-Max)		16.5 (1.2-26.6)	62.9 (20.1-84.2)
Age category 1 at infusion (years), n (%)			
< 3		4 (5.0)	0 (0.0)
≥ 3 to < 10		24 (30.0)	0 (0.0)
≥ 10 to < 18		20 (25.0)	0 (0.0)
≥ 18		32 (40.0)	288 (100.0)
Age category 2 at infusion (years), n (%)			
< 40		80 (100.0)	19 (6.6)
≥ 40 to < 65		0 (0.0)	144 (50.0)
≥ 65		0 (0.0)	125 (43.4)
Sex - n (%)			
Male		52 (65.0)	174 (60.4)
Female		28 (35.0)	114 (39.6)
Country - n (%)			
Belgium		1 (1.2)	0 (0.0)
Czech Republic		2 (2.5)	9 (3.1)
Denmark		5 (6.2)	0 (0.0)
Finland		3 (3.8)	0 (0.0)
France		2 (2.5)	36 (12.5)
Germany		9 (11.2)	43 (14.9)
Greece		2 (2.5)	2 (0.7)
Israel		0 (0.0)	10 (3.5)
Italy		1 (1.2)	17 (5.9)
Norway		1 (1.2)	0 (0.0)
Poland		11 (13.8)	0 (0.0)
Spain		5 (6.2)	26 (9.0)
Switzerland		19 (23.8)	95 (33.0)
The Netherlands		12 (15.0)	0 (0.0)
United Kingdom		7 (8.8)	50 (17.4)

	N Missing	ALL N=80 n (%)	NHL N=288 n (%)
ECOG performance status prior to CT¹			
0	4	24 (30.4)	107 (37.5)
1		40 (50.6)	139 (48.8)
2		13 (16.5)	32 (11.2)
3		1 (1.3)	6 (2.1)
4		1 (1.3)	1 (0.4)
Time from apheresis to infusion (days)			
n	4	80	284
Mean (SD)		60.6 (25.6)	66.3 (38.9)
Median (Min-Max)		53 (29-182)	54 (27-280)

Tabelle 4-196: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten der Studie CCTL019B2401 – Register **EBMT**, pädALL Patienten

	N Missing	Total N=80 n (%)
Acute leukemia subtype		
Precursor Lymphoid Neoplasms (old ALL)		80 (100.0)
Disease status at CT, n (%) ¹		
CR 1 st	5	6 (8.0)
CR 2 nd		4 (5.3)
CR 3 rd or higher		11 (14.7)
CR order unknown		3 (4.0)
1 st relapse		14 (18.7)
2 nd relapse		19 (25.3)
3 rd relapse or higher		10 (13.3)
Relapse order unknown		8 (10.7)
Abnormal 11q23 / MLL rearrangement, n (%) ²		
Negative	15	56 (86.2)
Positive		9 (13.8)
Ph+ ALL, n (%) ²		
Negative	15	61 (93.8)
Positive		4 (6.2)
Age at initial diagnosis of primary disease (years)		
N		80
Median (Min-Max)		10.2 (0.1-25.8)
Mean (SD)		10.6 (7.0)
Number of prior HSCTs, n (%)		
0		36 (45.0)
1		37 (46.2)
2		7 (8.8)
Prior HSCT type, n (%)		
No prior HSCT		36 (45.0)
Prior allo-HSCT		37 (46.2)
Prior auto-HSCT		0 (0.0)
Prior auto-allo		0 (0.0)
Prior auto-auto		0 (0.0)
Prior allo-allo		7 (8.8)
Prior cellular therapy (CT), n (%)		
No		80 (100.0)
Yes		0 (0.0)
Number of lines of pre-infusion therapies other than HSCT (in category), n (%)		
1	18	12 (19.4)
2		11 (17.7)
≥3		39 (62.9)

	N Missing	Total N=80 n (%)
Pre-infusion therapy other than HSCT, n (%)		
Systemic therapy	18	62 (100.0)
Total body irradiation		0 (0.0)
Other radiation therapy		4 (6.5)
Pre-infusion systemic therapy: drugs ¹		
protocol IntReALL	54	27 (18.9)
Blinatumomab (MT-103/ MEDI-538)		19 (13.3)
protocol BFM ALL		11 (7.7)
protocol AIEOP-BFM ALL 2017		6 (4.2)
protocol NOPHO-ALL		6 (4.2)
Inotuzumab (Besponsa)		4 (2.8)
protocol AIEOP		4 (2.8)
protocol GRAALL		4 (2.8)
protocol AIEOP-BFM ALL 2009		3 (2.1)
protocol UK ALL 2003		3 (2.1)
Other ²		56 (39.2)
Bridging therapies		
Inotuzumab (Besponsa)		10 (33.3)
Other ²		20 (66.7)
Number of lines of Pre-infusion therapies other than HSCT		
n	18	62
Median (Min-Max)		3 (1-8)
Mean (SD)		2.9 (1.5)

Studiendesign und Ergebnisse

Die Studie **CCTL019B2401** ist eine nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie. Sie basiert auf Sekundäranalysen der Daten aus den Registern *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) und *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Die Studienpopulation umfasst Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der Regelversorgung in einer zugelassenen Indikation in den teilnehmenden Ländern erhalten haben.

Die Patienten werden nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel bis zu 15 Jahre weiterbeobachtet. Mess- bzw. Bewertungszeitpunkte sind 100 Tage, sechs und zwölf Monate nach Baseline sowie danach jährlich bis zu 15 Jahren Insgesamt sollen rund 2.500 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren eingeschlossen werden, davon mindestens 1.000 pädiatrische und junge erwachsene Patienten, die Tisagenlecleucel zur Behandlung ihrer r/r B-cell ALL erhalten haben sowie 1.500 erwachsene Patienten, die Tisagenlecleucel zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), darunter zu > 90 % Patienten mit DLBCL, erhalten haben. Die finale Auswertung zum Zeitpunkt geplant, an dem etwa 2.500 Patienten über 15 Jahre nachverfolgt wurden.

Bei der Auswertung werden folgende Populationen unterschieden:

- Das Infused Set umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.
- Das Efficacy Evaluable Set (EES) besteht aus dem Teil der Patienten des FAS, die auch bei der Nachbeobachtung an Tag 100 erfasst waren.
- Das Safety Evaluable Set ist identisch zum EES definiert.

Primäres Studienziel ist die Beurteilung der Verträglichkeit von mit Tisagenlecleucel in einem Real-World-Setting behandelten Patienten mit B-Lymphozyten-Malignomen. Das wichtigste sekundäre Ziel ist die Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit von Tisagenlecleucel.

Der primäre Endpunkt der Studie CCTL019B2401 ist die Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE, einschließlich Sekundärmalignome). Die sekundären Studienendpunkte umfassen die Gesamtansprechrates (ORR), der MRD-Status im Knochenmark, die Remissionsdauer (DOR), das rezidivfreie Überleben (RFS), das ereignisfreie Überleben (EFS), das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) sowie die Häufigkeit und der Ausgang von Schwangerschaften.

Patientencharakteristika

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion betrug bei ALL-Patienten 14,0 Jahre (Min; Max: 0,4; 37,6 [CIBMTR]) bzw. 16,5 Jahre (Min; Max: 1,2; 26,6 [EBMT]). Der überwiegende Anteil der Patienten war dabei in beiden Registern jünger als 18 Jahre alt (69 % CIBMTR bzw. 60 % EBMT). In beiden Registern war der Anteil männlicher Patienten höher

als der Anteil weiblicher Patienten. Ferner war die Mehrheit der Patienten (70,6 % [n = 549]) im CIBMTR-Register weiß und die Hälfte der eingeschlossenen Patienten gehörte zur Ethnie „Nicht-Hispano oder Latino“ (49,7 % [n = 387]). In beiden Registern hatte die Mehrheit der Patienten einen *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) von 0 oder 1 (CIBMTR: 88,2 % [n = 686]; EBMT: 81,0 % [n = 64]) und konnte somit entweder uneingeschränkt normalen Aktivitäten nachgehen (ECOG PS: 0) oder war bei körperlicher Anstrengung eingeschränkt und konnte daher nur leichter körperlicher Arbeit nachgehen (ECOG PS: 1).

Das mediane Alter der Patienten bei Erstdiagnose betrug 10,2 Jahre (Min; Max: 0,03; 37,09) im CIBMTR-Register und 10,2 Jahre (Min; Max: 0,1; 25,8) im EBMT-Register. Vor der Tisagenlecleucel-Infusion lag bei 406 Patienten (52,2 %) im CIBMTR-Register eine rezidivierende Erkrankung vor, 275 Patienten (35,3 %) befanden sich in morphologischer Komplettremission und 94 Patienten (12,1 %) wiesen eine primär refraktäre Erkrankung auf. Von den 275 Patienten in morphologischer Komplettremission des CIBMTR-Registers wiesen 165 Patienten (21,2 %) einen negativen MRD-Status auf, 101 Patienten (13,0 %) hatten einen positiven MRD-Status, bei 7 Patienten (0,9 %) wurde der MRD-Status nicht erfasst. Im EBMT-Register befanden sich zum Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion 6 Patienten (8,0 %) in erster vollständiger Remission, in zweiter oder höherer Remission befanden sich 20 Patienten (15 %). Ein erstes Rezidiv wurde für 14 Patienten (18,7 %) Patienten des EBMT-Registers berichtet, 29 Patienten (38,7 %) hatten bereits 2 oder mehr Rezidive erlitten.

Im CIBMTR-Register wurde bei 721 Patienten (92,7 %) mindestens eine vorherige Therapielinie dokumentiert, wobei der Median der erfassten vorherigen Therapielinien pro Patient 4,0 betrug (Min; Max: 1,0; 19,0). Im EBMT-Register wurden im Median 3,0 (Min; Max 1,0; 8,0) vorherige Therapielinien pro Patient erfasst. 562 Patienten (72,2 %) hatten im CIBMTR-Register in der Vorgeschichte keine SZT erhalten, 201 Patienten (25,8 %) hatten bereits eine vorhergehende allogene SZT erhalten. Im EBMT-Register hatten insgesamt 36 Patienten (45,0 %) keine allogene SZT in der Vorgeschichte erhalten, 44 Patienten (55,0 %) wurden vorher mit einer allogenen SZT behandelt, kein Patient hatte eine autologe SZT erhalten. Im EBMT-Register hatten 62 Patienten (86,1 %) mindestens eine vorherige Therapie (keine SZT) erhalten, 39 Patienten (62,9 %) wurden bereits mit 3 oder mehr vorherigen Therapien behandelt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Im Rahmen der Studie CCTL019B2401 wurden die Patienten gemäß der klinischen Routinepraxis in verschiedenen Zentren behandelt. Es erfolgte keine Auswahl der Patienten nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien. Aus diesem Grund können die analysierten Patienten als repräsentativ für die allgemeine ALL-Patientenpopulation angesehen werden. Aufgrund dieses Studiendesigns spiegelt die Studie die reale Lebenssituation von Patienten wider, die eine CAR-T-Therapie erhalten. Ferner stammen die Daten von Patienten aus Europa (u. a. Deutschland) sowie den USA und Kanada, sodass diese auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Verzerrungspotential auf Studienebene

Bei der Studie **CCTL019B2401** handelt es sich um eine nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie. Sie basiert auf Sekundäranalysen der Daten aus den Registern *Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR)* und *European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Die Studienpopulation umfasst Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der Regelversorgung in einer zugelassenen Indikation in den teilnehmenden Ländern erhalten haben. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Annual Safety Report 2022 mit Datenschnitt 04.05.2022 (CIBMTR) bzw. 07.04.2022 (EBMT) berichtet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studie nicht angezeigt.

Ergebnisse

Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse des Annual Safety Reports 2022 werden nachfolgend dargestellt.

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt **BOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten

	ALL N=687	
	n(%)	95% CI
Best overall responses (BOR) during the follow-up		
Complete remission	589 (85.7)	(82.9,88.3)
No response	98 (14.3)	
Patients with MRD status reported during the follow-up	N=314	
MRD negative	311 (99.0)	
MRD positive	3 (1.0)	
Best overall responses (BOR) at 100-day reporting		
Complete remission	585 (85.2)	(82.5,88.0)
No response	100 (14.6)	
Patients with MRD status reported at 100-day reporting	N=313	
MRD negative	310 (99.0)	
MRD positive	3 (1.0)	

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt **BOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten

	Total N=67	
	n (%)	95% CI
BOR on this therapy during follow-up		
CR	56 (83.6)	(72.5-91.5)
PR (>50%)	4 (6.0)	
No response ²	7 (10.4)	
BOR at 100-day reporting		
CR	53 (79.1)	(67.4-88.1)
PR (>50%)	4 (6.0)	
No response ²	8 (11.9)	
Not evaluated	2 (3.0)	

Tabelle 4-199: Ergebnisse für den Endpunkt **DOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten

	ALL N=687
Number of patients achieved CR/CCR post-infusion, n (%)	589 (85.7)
DOR event and censoring status, n (%) ¹	
Alive and relapse free	246 (41.8)
Relapse	151 (25.6)
Death due to reason other than underlying cancer	13 (2.2)
HSCT	116 (19.7)
Kymriah reinfusion	54 (9.2)
Other	3 (0.5)
Other CAR-T	6 (1.0)
Percentiles of DOR in month (95% CI)	
25 th	6.81 (5.30, 8.52)
50 th	36.02 (23.91, NE)
75 th	NE (40.99, NE)
Event-free probability estimates (95% CI)	
Month 6	77.4 (73.1, 81.2)
Month 12	64.9 (59.5, 69.9)
Month 18	59.1 (52.9, 64.7)
Month 24	56.0 (49.5, 62.0)
Month 30	51.5 (44.2, 58.4)
Month 36	51.5 (44.2, 58.4)
Month 42	31.5 (9.4, 56.9)
Month 48	31.5 (9.4, 56.9)
Month 54	NE

Tabelle 4-200: Ergebnisse für den Endpunkt **EFS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten

	ALL N=687
Number of patients post-infusion, n (%)	687 (100)
Event and censoring status, n (%)	
Alive and event free	225 (32.8)
Relapse	159 (23.1)
Treatment failure	99 (14.4)
Death due to reason other than underlying cancer	16 (2.3)
HSCT	121 (17.6)
Kymriah reinfusion	56 (8.2)
Other	5 (0.7)
Other CAR-T	6 (0.9)
Percentiles (95% CI)	
25th	4.01 (3.06, 4.97)
50th	14.61 (12.01, 20.69)
75th	40.99 (40.99, NE)
Event-free probability estimates (95% CI)	
Month 6	67.9 (63.9, 71.5)
Month 12	55.0 (50.2, 59.4)
Month 18	46.6 (41.3, 51.7)
Month 24	44.5 (39.1, 49.8)
Month 30	40.4 (34.3, 46.3)
Month 36	40.4 (34.3, 46.3)
Month 42	24.6 (8.0, 45.9)
Month 48	24.6 (8.0, 45.9)
Month 54	NE

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt **OS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten

	ALL N=687
Number of patients post-infusion, n (%)	687 (100)
Event and censoring status, n (%)	
Alive	501 (72.9)
Death	186 (27.1)
Percentiles (95% CI)	
25th	15.92 (13.13, 18.26)
50th	NE (39.77, NE)
75th	NE
Event-free probability estimates (95% CI)	
Month 6	88.8 (86.1, 90.9)
Month 12	79.8 (76.3, 82.8)
Month 18	71.5 (67.2, 75.3)
Month 24	63.5 (58.6, 68.0)
Month 30	58.4 (52.8, 63.6)
Month 36	58.4 (52.8, 63.6)
Month 42	54.0 (45.5, 61.7)
Month 48	54.0 (45.5, 61.7)
Month 54	NE

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt **OS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, pädALL Patienten

Time interval (Months)	Number of risk at the beginning of the interval	Number of events during the interval	Number of censored during the interval	OS probability at the end of the interval	95% CI of overall survival probability
0-3	67	5	2	92.54	(86.24: 98.83)
3-6	60	5	6	84.59	(75.78: 93.39)
6-9	49	4	7	77.04	(66.34: 87.74)
9-12	38	0	9	77.04	(66.34: 87.74)
12-15	29	1	10	74.29	(62.69: 85.89)
15-18	18	0	2	74.29	(62.69: 85.89)
18-21	16	1	4	69.65	(55.65: 83.64)
21-24	11	1	5	59.70	(38.02: 81.37)
24-27	5	0	1	59.70	(38.02: 81.37)
27-30	4	0	1	59.70	(38.02: 81.37)

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Within 100 days		>Day 100 to month 12		>Month 12		Anytime post infusion	
	ALL N=711 n (%)	NHL N=990 n (%)	ALL N=618 n (%)	NHL N=782 n (%)	ALL N=370 n (%)	NHL N=362 n (%)	ALL N=711 n (%)	NHL N=990 n (%)
Cytokine release syndrome (CRS)	408 (57.4)	576 (58.2)	3 (0.5)	7 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	413 (58.1)	584 (59.0)
Neurotoxicity	158 (22.2)	223 (22.5)	1 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.3)	0	161 (22.6)	227 (22.9)
Subsequent neoplasms	5 (0.7)	8 (0.8)	1 (0.2)	15 (1.9)	2 (0.5)	11 (3.0)	8 (1.1)	34 (3.4)
Hypogammaglobulinemia	426 (59.9)	354 (35.8)	59 (9.5)	65 (8.3)	8 (2.2)	14 (3.9)	492 (69.2)	435 (43.9)
Tumor lysis syndrome	15 (2.1)	11 (1.1)	4 (0.6)	3 (0.4)	NA	NA	21 (3.0)	13 (1.3)
Other toxicity	41 (5.8)	43 (4.3)	4 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.1)	53 (7.5)	48 (4.8)
Grade 3 or 4 organ toxicity	57 (8.0)	41 (4.1)	1 (0.2)	9 (1.2)	NA	NA	68 (9.6)	47 (4.7)
Gastrointestinal	8 (1.1)	9 (0.9)	0	2 (0.3)	NA	NA	9 (1.3)	11 (1.1)
Maximum grade 3	6 (0.8)	7 (0.7)	0	1 (0.1)	NA	NA	7 (1.0)	8 (0.8)
Maximum grade 4	2 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	NA	NA	2 (0.3)	3 (0.3)
Heart	16 (2.3)	13 (1.3)	0	3 (0.4)	NA	NA	16 (2.3)	16 (1.6)
Maximum grade 3	9 (1.3)	10 (1.0)	0	2 (0.3)	NA	NA	9 (1.3)	12 (1.2)
Maximum grade 4	7 (1.0)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	NA	NA	7 (1.0)	4 (0.4)
Kidney	19 (2.7)	14 (1.4)	0	4 (0.5)	NA	NA	21 (3.0)	17 (1.7)
Maximum grade 3	2 (0.3)	11 (1.1)	0	2 (0.3)	NA	NA	4 (0.6)	12 (1.2)
Maximum grade 4	17 (2.4)	3 (0.3)	0	2 (0.3)	NA	NA	17 (2.4)	5 (0.5)
Liver	26 (3.7)	5 (0.5)	1 (0.2)	0	NA	NA	28 (3.9)	5 (0.5)
Maximum grade 3	13 (1.8)	3 (0.3)	1 (0.2)	0	NA	NA	12 (1.7)	3 (0.3)
Maximum grade 4	13 (1.8)	2 (0.2)	NA	NA	NA	NA	16 (2.3)	2 (0.2)
Lungs	26 (3.7)	11 (1.1)	0	2 (0.3)	NA	NA	27 (3.8)	12 (1.2)
Maximum grade 3	7 (1.0)	5 (0.5)	0	2 (0.3)	NA	NA	6 (0.8)	6 (0.6)
Maximum grade 4	19 (2.7)	6 (0.6)	NA	NA	NA	NA	21 (3.0)	6 (0.6)
Musculoskeletal	1 (0.1)	2 (0.2)	NA	NA	NA	NA	1 (0.1)	2 (0.2)
Maximum grade 3	1 (0.1)	2 (0.2)	NA	NA	NA	NA	1 (0.1)	2 (0.2)
Neurologic	9 (1.3)	7 (0.7)	0	1 (0.1)	NA	NA	11 (1.5)	8 (0.8)
Maximum grade 3	5 (0.7)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	NA	NA	5 (0.7)	3 (0.3)
Maximum grade 4	4 (0.6)	5 (0.5)	NA	NA	NA	NA	6 (0.8)	5 (0.5)
Other organ	10 (1.4)	4 (0.4)	NA	NA	NA	NA	10 (1.4)	4 (0.4)
Maximum grade 3	7 (1.0)	3 (0.3)	NA	NA	NA	NA	7 (1.0)	3 (0.3)
Maximum grade 4	3 (0.4)	1 (0.1)	NA	NA	NA	NA	3 (0.4)	1 (0.1)
Clinically significant infection	209 (29.4)	176 (17.8)	155 (25.1)	114 (14.6)	49 (13.2)	46 (12.7)	377 (53.0)	305 (30.8)
Bacterial infectious disorders	109 (15.3)	97 (9.8)	76 (12.3)	44 (5.6)	15 (4.1)	19 (5.2)	174 (24.5)	152 (15.4)
Fungal infectious disorders	16 (2.3)	16 (1.6)	17 (2.8)	8 (1.0)	4 (1.1)	6 (1.7)	37 (5.2)	30 (3.0)
Infections - pathogen unspecified	36 (5.1)	35 (3.5)	25 (4.0)	27 (3.5)	7 (1.9)	7 (1.9)	63 (8.9)	64 (6.5)
Parasitic infectious disorders	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	NA	NA	2 (0.3)	0
Viral infectious disorders	110 (15.5)	69 (7.0)	99 (16.0)	58 (7.4)	33 (8.9)	29 (8.0)	205 (28.8)	145 (14.6)

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N Missing	ALL N=67 n (%)	NHL N=256 n (%)
Cytokine release syndrome (CRS)			
Yes	1	38 (56.7)	176 (69.0)
Neurotoxicity			
Yes	2	7 (10.4)	52 (20.5)
Secondary malignancy*			
Yes	4	1 (1.5)	6 (2.4)
Hypogammaglobulinemia			
Yes	20	27 (42.9)	104 (43.3)
Unknown		3 (4.8)	4 (1.7)
Tumor lysis syndrome (TLS)			
Yes	15	1 (1.5)	2 (0.8)
Unknown		1 (1.5)	0 (0)
Grade 3 or 4 organ toxicity			
Yes	7	3 (4.5)	23 (9.2)
Unknown		0 (0.0)	2 (0.8)
Gastrointestinal			
Yes, Grade 3	12	0 (0.0)	3 (1.2)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	3 (1.2)
Heart			
Yes, Grade 3	11	0 (0.0)	2 (0.8)
Yes, Grade 4		1 (1.5)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	2 (0.8)
Kidney			
Yes, Grade 3	8	0 (0.0)	1 (0.4)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	9 (3.6)
Liver			
Yes, Grade 3	9	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade 4		1 (1.5)	3 (1.2)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	6 (2.4)
Lungs			
Yes, Grade 3	11	0 (0.0)	1 (0.4)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	1 (0.4)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	0 (0.0)
Skin			
Grade 3	12	0 (0.0)	3 (1.2)
Grade 4		1 (1.5)	1 (0.4)

	N Missing	ALL N=67 n (%)	NHL N=256 n (%)
Unknown		0 (0.0)	0 (0.0)
Other organ			
Yes, Grade 3	14	1 (1.5)	0 (0.0)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	1 (0.4)
Infection			
Yes	6	24 (36.9)	86 (34.1)
Pathogen ¹			
Bacterial	10	18 (26.9)	75 (29.3)
Fungal		3 (4.5)	4 (1.6)
Viral		11 (16.4)	41 (16.0)
Parasital		0 (0.0)	0 (0.0)