

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo

Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL)

Datum der Veröffentlichung: 17. Dezember 2018

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	5
Abkürzungsverzeichnis	6
Hintergrund.....	8
1 Einführung	9
2 Nutzenbewertung	10
2.1 Fragestellung.....	10
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	10
2.3 Liste der eingereichten bzw. verwendeten Quellen	10
2.4 Studiencharakteristika	11
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	26
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	26
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	28
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	42
2.5.4 Statistische Methoden.....	42
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	45
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	45
2.6.2 Mortalität.....	53
2.6.3 Morbidität.....	55
2.6.4 Lebensqualität	59
2.6.5 Sicherheit	59
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	77
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel	77
3.2 Design und Methodik der Studien	77
3.3 Wirksamkeit	83
3.4 Lebensqualität	84
3.5 Sicherheit.....	85
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	89
5 Zusammenfassung der Bewertung	90
Referenzen	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie ELIANA (B2202)	11
Tabelle 2:	Protokolländerungen in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017	17
Tabelle 3:	Charakterisierung der Intervention der Studie ELIANA (B2202)	18
Tabelle 4:	Charakterisierung der Studie ENSIGN (B2205J)	20
Tabelle 5:	Charakterisierung der Intervention der Studie ENSIGN (B2205J) basierend auf dem Studienprotokoll vom 28.08.2015	25
Tabelle 6:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J).....	26
Tabelle 7:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	28
Tabelle 8:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	29
Tabelle 9:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	35
Tabelle 10:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	37
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben zur Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017	46
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation bei Einschluss in die Studie ELIANA (B2202)	48
Tabelle 13:	Allgemeine Angaben zur Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016.....	50
Tabelle 14:	Charakterisierung der Studienpopulation bei Einschluss in die Studie ENSIGN (B2205J)	52
Tabelle 15:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017	54
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016	55
Tabelle 17:	Ergebnisse zum primären Endpunkt Ansprechen ¹⁾ (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017	55
Tabelle 18:	Ergebnisse zum primären Endpunkt Ansprechen ¹⁾ (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016.....	56
Tabelle 19:	Ergebnisse zum Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017	56
Tabelle 20:	Ergebnisse zum Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016.....	57
Tabelle 21:	Ergebnisse zum Endpunkt MRD-negativ-Status in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017	58
Tabelle 22:	Ergebnisse zum Endpunkt MRD-negativ-Status in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016	58
Tabelle 23:	Zusammenfassung der UE in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017	60
Tabelle 24:	Zusammenfassung der UE in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016	60

Tabelle 25: UE ¹ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE CTCAE-Grad 3/4 in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017	62
Tabelle 26: UE ¹ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016	67
Tabelle 27: SUE ¹ mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017	72
Tabelle 28: SUE ¹ mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016	73
Tabelle 29: UE ¹ von besonderem Interesse in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017	74
Tabelle 30: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017	75
Tabelle 31: UE ¹ von besonderem Interesse in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016	76
Tabelle 32: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016	76
Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J).....	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design der Studie ELIANA (B2202)	16
Abbildung 2: Design der Studie ENSIGN (B2205J)	24
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017	47
Abbildung 4: Flussdiagramm der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016	51

Abkürzungsverzeichnis

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

ORR	Overall response rate (Gesamtansprechrage)
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
PedsQL	Pediatric Quality of Life
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome
PT	Preferred Term/s
PRO	Patient reported outcomes
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RFS	Relapse-free survival (rezidivfreies Überleben)
r/r	Rezidiert/refraktär
SAP	Statistischer Analyseplan
SMQ	Standardized MedDRA queries
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System organ class (Systemorganklasse/n)
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Upper limit of normal (Obere Grenze des Normalbereichs)
UPenn	University of Pennsylvania
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

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

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

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

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

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

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

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

1 Einführung

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Die ALL ist eine seltene, lebensbedrohliche maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, die durch einen rapiden Krankheitsverlauf und eine hohe Sterblichkeit gekennzeichnet ist. Lymphatische Leukämien, darunter auch die ALL, stellen die häufigste Krebserkrankung bei den unter 15-Jährigen in Deutschland dar [7,10]. Die Inzidenz lymphatischer Leukämien in Deutschland beträgt 4,4 Fälle pro 100.000 Kindern unter 15 Jahren. Neuerkrankungsraten zur ALL bei Kindern und Jugendlichen liegen für Deutschland nicht vor.

Charakteristisch für die ALL ist die unkontrollierte Proliferation früher lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark, deren Ausreifung auf einer bestimmten Differenzierungsebene blockiert ist. Die leukämischen Blasten verdrängen das normale blutbildende Knochenmark, wodurch es zu Zytopenien der Erythrozyten, Thrombozyten und Granulozyten mit entsprechenden Folgeerkrankungen (Anämie, Blutungs- und Infektionsneigung) kommt [12,33].

Die in Deutschland für die klinische Praxis gebräuchliche Klassifikation der ALL ist die an immunologischen Subtypen orientierte Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (WHO) [8,33]. Sie unterscheidet die ALL-Typen (B-Zell, T-Zell) und -Subtypen basierend auf den Entwicklungsstadien der lymphatischen Vorläuferzellen, von denen die entarteten Zellen abstammen. Diese Abstammung wird als Immunphänotyp durch die durchflusszytometrische Bestimmung charakteristischer Zelloberflächenmarker nachgewiesen. Die B-Linien-ALL wird unterteilt in B-Vorläufer-ALL und reife B-ALL.

Das klinische Bild der ALL ist zum einen von den Auswirkungen der Panzytopenie, zum anderen durch den Befall von Organen mit lymphatischen Blasten bestimmt. Dabei sind Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie häufiger für die initiale Symptomatik (Belastungsdyspnoe, Fatigue, Infektionen, Blutungen) verantwortlich als die durch direkte Leukämiezellinfiltration verursachten Veränderungen (z. B. Gingivahyperplasie, Hepato-/Splénomegalie, variable neurologische Symptomatik bei Meningeosis leucaemica). Aufgrund der schnellen Vermehrung der Blasten entwickeln sich die Krankheitssymptome häufig binnen Tagen und gehen mit einem schnellen Verlust der körperlichen Leistungsfähigkeit einher [8].

Der Behandlungsstandard bei der rezidierten oder refraktären (r/r) ALL bei Erwachsenen ist eine Chemotherapie, die sich an verschiedenen Merkmalen der ALL orientiert und subgruppenspezifisch festgelegt wird. Als Behandlungsziel wird in Leitlinien das Erreichen einer kompletten Remission mit anschließender Stammzelltransplantation (SZT) beschrieben [8].

Wirkstoff Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel gehört zu den CAR-T-Zell-Therapien, welche den Gentherapien zugeordnet werden. Im Rahmen der Therapie werden dem Patienten zunächst T-Zellen entnommen. Diese Zellen werden im Labor mit Hilfe eines Virus so verändert, dass sie einen gegen CD-19 gerichteten chimären Antigenrezeptor (CAR) exprimieren. CD-19 ist ein Oberflächenantigen, welches spezifisch von B-Lymphozyten exprimiert wird. Die so veränderten Zellen werden ex vivo vermehrt und anschließend dem Patienten über eine einmalige Infusion verabreicht. Erkennen die CAR-T-Zellen einen CD-19 exprimierenden B-Lymphozyten (z. B. eine B-Lymphozyten-Tumorzelle), so wird in der T-Zelle eine Signalkaskade aktiviert, welche die Apoptose und Eliminierung des B-Lymphozyten nach sich zieht [20].

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

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

- 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).

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotal Studie gemäß EPAR

- ELIANA (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“, im Folgenden als ELIANA (B2202) bezeichnet.

Supportive Studien gemäß EPAR

- ENSIGN (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“, im Folgenden als ENSIGN (B2205J) bezeichnet.
- PEDICAR (CCTL019B2101J): „A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR zeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients with Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma“, im Folgenden als PEDICAR (B2101J) bezeichnet.

2.3 Liste der eingereichten bzw. verwendeten Quellen

Der pU reichte mit dem Herstellerdossier folgende Quellen ein:

- Studienunterlagen zu den durch den pU durchgeführten Studien:
 - ELIANA (B2202) [23]
 - ENSIGN (B2205J) [24]
 - PEDICAR (B2101J) [22]
- Primärquellen zu historischen Vergleichspopulationen:
 - Von Stackelberg et al., 2016 [31]
 - Locatelli et al., 2017 [15]
 - Miano et al., 2012 [17]
 - Locatelli et al., 2009 [14]
 - Hijjiya et al., 2011 [11]
 - Jeha et al., 2006 [13]
 - Von Stackelberg et al., 2011 [32]

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tisagenlecleucel wurden folgende Unterlagen herangezogen:

- Herstellerdossier zu Tisagenlecleucel [21]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [5]
- Studienbericht [23] inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie ELIANA (B2202)
- Studienbericht [24] inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie ENSIGN (B2205J)
- Maude et al., 2018: "Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia" [16]

Die vom pU eingereichte Studie PEDICAR (CCTL019B2101J) wird nicht als bewertungsrelevant erachtet. Dies ist zum einen durch Unterschiede zwischen der Studien- und Zulassungspopulation begründet als auch durch Abweichungen von der in der Fachinformation angegebenen Dosis des Zellprodukts und der Anzahl der Infusionen mit dem Zellprodukt (weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.2).

Die vom pU ausgewählten und herangezogenen historischen Vergleichspopulationen werden nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Die vorgeschlagenen Vergleichspopulationen (Miano et al., 2012 [17], Locatelli et al., 2009 [14], Hijjiya et al., 2011 [11], Jeha et al., 2006 [13], von Stackelberg et al., 2011 [32]) bilden nur zu einem kleinen Umfang die von der Zulassung umfasste Patientenpopulation ab bzw. fehlen Angaben der Vergleichspopulationen zur Einschätzung bzgl. der Zulassungspopulation. Zwei durch den pU ausgewählte Vergleichspopulationen (von Stackelberg et al., 2016 [31] und Locatelli et al., 2017 [15]) entsprechen zwar größtenteils der Zulassungspopulation, jedoch sind für relevante prognostische Faktoren der Vergleichspopulationen keine Angaben verfügbar. Darüber hinaus bestehen in den berichteten Patientencharakteristika hinreichend große Unterschiede zwischen den vorgelegten Studien- und Vergleichspopulationen, sodass keine validen Aussagen aus dem Vergleich dieser Populationen ableitbar sind (weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 3.2).

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Tisagenlecleucel basieren auf den Zulassungsstudien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J). Die Studie ELIANA (B2202) und die Intervention werden in den Tabellen 1 und 3 charakterisiert. Die Studie ENSIGN (B2205J) und die Intervention werden in den Tabellen 4 und 5 charakterisiert.

Studie ELIANA (B2202)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie ELIANA (B2202)

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Die Studie ELIANA (B2202) ist eine einarmige, multizentrische, internationale Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>(r/r) B-Zell-ALL. Sie gliedert sich in folgende Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (lymphozytendepletierende Chemotherapie und Herstellung des Zellprodukts), Behandlung mit dem Zellprodukt und primäres Follow-up, sekundäres Follow-up, wenn primäres Follow-up vorzeitig beendet wurde, und Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben (OS). Die primäre Nachbeobachtungsphase war für eine Dauer von 5 Jahren geplant. Der Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte, wenn vor Abschluss der primären Nachbeobachtung Patienten ein Rezidiv zeigten, mangelnde Wirksamkeit der Behandlung absehbar war, SZT nach Erreichen einer Remission erfolgte oder wenn die Patienten die Teilnahme an der primären Nachbeobachtung zurückzogen. Im Unterschied zur primären Nachbeobachtung lagen in der sekundären Nachbeobachtung längere Zeitintervalle zwischen den Erhebungen der Endpunkte. Zudem wurden in der sekundären Nachbeobachtung lediglich Krankheitsstatus bei Patienten mit CR/CRi, Vitalstatus sowie selektiv Begleitmedikation und Sicherheitsendpunkte erhoben. Patienten, die vorzeitig die primäre bzw. sekundäre Nachbeobachtungsphase abbrachen, traten in die Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben ein, in welcher der Vitalstatus alle 3 Monate erhoben wird. Die Gesamtdauer der Studie umfasst 5 Jahre ab dem Zeitpunkt der Infusion des Zellprodukts (Tisagenlecleucel).</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ist das Ansprechen (CR/CRi) innerhalb der ersten 3 Monate nach Infusion von Tisagenlecleucel. Es wurden vier Datenschnitte für die Nutzenbewertung vorgelegt. Die Studie läuft noch. Die Rekrutierung von Patienten ist abgeschlossen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidierte oder refraktäre pädiatrische B-Zell-ALL <ul style="list-style-type: none"> ○ Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv ODER ○ Knochenmarkrezidiv nach allogener SZT und die SZT muss mind. 6 Monate vor der ersten Tisagenlecleucelinfusion erfolgt sein ODER ○ Primär refraktär definiert als Nichterreichen einer CR nach 2 Zyklen eines Standard-Chemotherapieregimes oder chemorefraktär definiert als Nichterreichen einer CR nach 1 Zyklus Standard-Chemotherapieregime bei rezidivierter Leukämie ODER ○ Patienten mit Ph+-ALL, die intolerant sind oder auf zwei TKI-Behandlungen nicht angesprochen haben oder für die eine TKI-Behandlung kontraindiziert ist ODER ○ Patienten, die für eine allogene SZT nicht geeignet sind aufgrund von Komorbiditäten, Kontraindikationen gegenüber SZT, Fehlen eines passenden Spenders, vorangegangener SZT oder Ablehnen einer SZT als therapeutische Option nach einer dokumentierten Diskussion des Stellenwerts einer SZT mit einem Arzt außerhalb des Studienteams. • Rezidierte Patienten: CD19-Expression im Knochenmark oder peripheren Blut gemessen mittels Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss • angemessene Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenfunktion beurteilt anhand von alters- und geschlechtsspezifischen maximalen Serumkreatininspiegeln ○ ALT \leq 5 x ULN für das entsprechende Alter ○ Bilirubin < 2,0 mg/dl ○ Minimale Lungenfunktion definiert als \leq Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung > 91 % bei Raumluft

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ LVSF ≥ 28 % bestätigt durch Echokardiogramm, oder LVEF ≥ 45 % bestätigt durch Echokardiogramm oder Multiple Uptake Gated Acquisition (MUGA) innerhalb von 7 Tagen vor Screening • Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening • Lebenserwartung > 12 Wochen • Alter von 3 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) • Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter < 16 Jahre) ≥ 50 zum Zeitpunkt des Screenings • Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung • Erfüllung aller Kriterien der jeweiligen Institution, um eine Leukapherese durchzuführen oder Vorhandensein eines angemessenen Leukaphereseprodukts • Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte das Leukaphereseprodukt mit immobilisierten Zellen erhalten und akzeptiert haben. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung • Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom) • Patienten mit Burkitt-Lymphom/Leukämie • Vorherige maligne Erkrankung außer Karzinome in situ der Haut oder der Zervix, die kurativ therapiert wurden und bei denen keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung besteht • Vorherige Behandlung mit einem anderen gentherapeutischen Produkt • Vorherige Behandlung mit Anti-CD19/Anti-CD3-Therapien oder jegliche andere Anti-CD19-Therapie • Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis-C-Infektion (Test innerhalb 8 Wochen vor Screening) oder jegliche unkontrollierte Infektion zu Screening • Positiver HIV-Test innerhalb 8 Wochen vor Screening • Vorhandensein einer akuten Grad-2- bis Grad-4- oder extensiven chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) • Aktive ZNS-Beteiligung durch die maligne Erkrankung (definiert als ZNS-3 gemäß NCCN-Leitlinie); Patienten mit zurückliegender ZNS-Erkrankung, die effektiv behandelt wurden, sind für die Studienteilnahme geeignet. • Therapie mit einer anderen Prüfmedikation in den vergangenen 30 Tagen vor Screening • Behandlung mit folgenden Medikamenten ist untersagt: Steroide, allogene Zelltherapie, GvHD-Therapie, Chemotherapie, ZNS-Prophylaxe, Radiotherapie, Anti-T-Zell-Antikörper
Intervention und Zahl der Patienten	<p><u>Datenschnitt: 17.08.2016</u> Es wurden 98 Patienten gescreent, davon wurden 81 Patienten in die Studie aufgenommen. 62 Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel.</p> <p><u>Datenschnitt: 25.04.2017</u> Es wurden 107 Patienten gescreent, davon wurden 92 Patienten in die Studie aufgenommen. 75 Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel (siehe Abbildung 3).</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Datenschnitt: 31.12.2017</u> Es wurde nicht berichtet, wie viele Patienten gescreent bzw. im Anschluss in die Studie eingeschlossen wurden. 79 Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel.</p> <p><u>Datenschnitt: 13.04.2018</u> Es wurde nicht berichtet, wie viele Patienten gescreent bzw. im Anschluss in die Studie eingeschlossen wurden. 79 Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung: 25 Studienzentren in USA (n = 13), Europa (n = 8), Kanada (n = 2), Australien (n = 1) und Japan (n = 1)</p> <p>Studiendauer: Geplante Studiendauer: 5 Jahre (erwartetes Studienende November 2022) [19] Die Studie läuft noch, die Patientenrekrutierung ist laut Amendment 5 (4. April 2017) des Studienprotokolls abgeschlossen.</p> <p><u>Datenschnitt: 17.08.2016</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite 1. Patient: 8. April 2015 • Erste Visite letzter Patient: 30. März 2016 • Infusion 1. Patient: 12. Mai 2015 • Infusion letzter Patient: 19. Juli 2016 <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich 35 Patienten in der primären Nachbeobachtungsphase, 10 Patienten in der sekundären Nachbeobachtungsphase und 12 Patienten unter OS-Nachbeobachtung.</p> <p><u>Datenschnitt: 25.04.2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite 1. Patient: 8. April 2015 • Erste Visite letzter Patient: 12. November 2016 • Infusion 1. Patient: 12. Mai 2015 • Infusion letzter Patient: 21. Februar 2017 <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich 32 Patienten in der primären Nachbeobachtungsphase, 16 Patienten in der sekundären Nachbeobachtungsphase und 14 Patienten unter OS-Nachbeobachtung.</p> <p><u>Datenschnitt: 31.12.2017</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite 1. Patient: 8. April 2015¹⁾ • Erste Visite letzter Patient: k. A. • Infusion 1. Patient: 12. Mai 2015¹⁾ • Infusion letzter Patient: (k. A.) <p>Angaben zum Patientenfluss waren nicht verfügbar.</p> <p><u>Datenschnitt: 13.04.2018</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite 1. Patient: 8. April 2015¹⁾ • Erste Visite letzter Patient: k. A. • Infusion 1. Patient: 12. Mai 2015¹⁾ • Infusion letzter Patient: (k. A.) <p>Angaben zum Patientenfluss waren nicht verfügbar.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucelinfusion (ORR)

Charakteristikum	Beschreibung
explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucelinfusion aller Patienten, die mit Zellprodukten der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden • Remission (MRD-negativ im Knochenmark) aller Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden • Remission (MRD-negativ im Knochenmark) aller Patienten, die mit Tisagenlecleucel der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden • Anteil Patienten (%), die CR oder CRi zu Monat 6 ohne zwischenzeitliche SZT erreicht haben • Anteil Patienten (%), die CR oder CRi erreichen und eine SZT erhielten, während sie in Remission waren vor Studienmonat 6 • Remissionsdauer (DOR) • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Gesamtüberleben (OS) • PedsQL • EQ-5D • Ansprechen an Tag 28 +/- 4 Tage • Einfluss der Tumorlast zu Baseline auf das Ansprechen • Qualität des Ansprechens mittels MRD-Bestimmung • Wirksamkeit, Sicherheit und Tisagenlecleucel-Pharmakokinetik bei Patienten, die das Zellprodukt des Fraunhofer Instituts erhielten • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Pharmakokinetik <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Biomarker • Tisagenlecleucel-Produktcharakteristika • Zytokin-Freisetzungssyndrom • Inanspruchnahme von Gesundheitsversorgung
Subgruppenanalysen	<p>Alle Subgruppenanalysen wurden im Studienprotokoll a priori geplant.</p> <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnizität (genetisch): weiß, asiatisch, andere • Ethnizität: hispanic oder lateinamerikanisch, andere • Ansprechstatus zu Baseline: primär refraktär, chemorefraktär, Rezidiv • SZT vor Baseline: ja, nein • Eignung für SZT: geeignet, nicht geeignet • Tumorlast im Knochenmark zu Baseline: niedrig, hoch • Extramedulläre Erkrankung zu Baseline: ja, nein • Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL: positiv, negativ • Mixed-Lineage-Leukämie (MLL): ja, nein • Hypoploidie: ja, nein • BCR-ABL1-like: ja, nein • komplexe Karyotype (≥ 5 nicht assoziierte Abnormalitäten): ja, nein • Down-Syndrom: ja, nein

Charakteristikum	Beschreibung
	Sicherheitsendpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Ethnizität (genetisch): weiß, asiatisch, andere • Ethnizität: hispanic oder lateinamerikanisch, andere • Ansprechstatus zu Baseline: primär refraktär, chemorefraktär, Rezidiv • SZT vor Baseline: ja, nein • Down-Syndrom: ja, nein

¹⁾ Angaben stammen aus den Studienunterlagen der Studie ELIANA (B2202) mit dem Datenschnitt vom 25. April 2017.

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

Figure 4-1 Study design

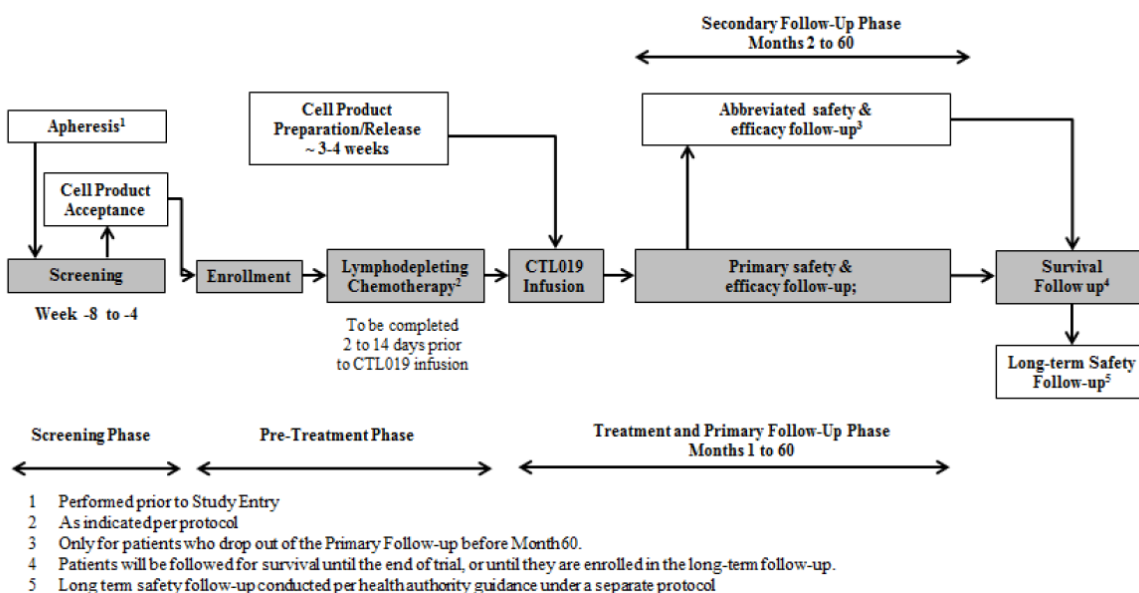


Abbildung 1: Design der Studie ELIANA (B2202)

Der pU legt im Nutzendossier für die Studie ELIANA (B2202) Ergebnisse zu vier nicht vorab geplanten Datenschnitten vor. Die Ergebnisse der beiden früheren Datenschnitte sind in zwei separaten Studienberichten dargelegt. Zu den Datenschnitten vom 31.12.2017 und 13.04.2018 liegen keine Studienberichte vor. Ergebnisse dieser Datenschnitte werden als Zusatzanalysen berichtet. Jedoch fehlen zu diesen Datenschnitten elementare Angaben zu Studienpopulation, Studienverlauf und -durchführung, sodass auf den letzten verfügbaren Datenschnitt mit einem Studienbericht zurückgegriffen wird (siehe Abschnitt 3.2). Vor diesem Hintergrund werden aus der Studie ELIANA (B2205) für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des Datenschnitts vom 25.04.2017 herangezogen.

Das Originalprotokoll der Studie ELIANA (B2202) wurde am 26. August 2016 erstellt. Insgesamt wurden 5 Amendments des Studienprotokolls vorgenommen. Die Angaben zur Studie ELIANA (B2202) in Tabelle 1 beziehen sich auf das Protokoll Version 5 mit dem Datum 04.04.2017. In der

folgenden Tabelle sind die Amendments und deren für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen aufgeführt.

Tabelle 2: Protokolländerungen in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017

Datum N eingeschlossen N behandelt	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ELIANA (B2202)	Implikationen
Amendment 1 4. Februar 2015 Eingeschlossen: N = 0 Behandelt: N = 0	keine	
Amendment 2 22. Mai 2015 Eingeschlossen: N = 3 Behandelt: N = 1	Die Datenerhebung mittels PedsQL bei Kindern im Alter von 5–7 Jahren ist nicht länger vorgesehen.	Keine Aussagen für Patienten im Alter von 5–7 Jahren zu diesem Endpunkt möglich.
Amendment 3 13. April 2016 Eingeschlossen: N = 69 Behandelt: N = 41	Dosis Die Dosis von Tisagenlecleucel wurde verändert von: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel“ auf: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patienten ≤ 50 kg) oder 1,0 bis $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel (für Patienten > 50 kg).“	Für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg kann ab diesem Zeitpunkt eine Maximaldosis von 1,0 bis $2,5 \times 10^8$ Zellen statt einer bisherigen Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Zellen verabreicht werden. Patienten mit einem Körpergewicht von 125 kg oder mehr können nach dem Amendment eine Dosis gemäß der Vorgaben erhalten, was bislang aufgrund des Bezugs auf das Körpergewicht mit gleichzeitiger Formulierung einer Maximaldosis nicht möglich war. Für Patienten unter 50 kg Körpergewicht hat die Dosisänderung keine Auswirkungen.
	MRD-Status-Bestimmung: Die Methode zur Bestimmung des MRD-Status im Knochenmark wurde von der PCR auf die Durchflusszytometrie umgestellt. Grund ist hierfür die „suboptimale“ Sensitivität der PCR.	Es geht nicht hervor, in welchen Parametern Unterschiede zwischen den beiden Methoden zur Bestimmung des MRD-Status vorliegen. Zudem ist unklar, bei wie vielen Patienten die Messung mittels PCR bzw. Durchflusszytometrie erfolgte.

Datum N eingeschlossen N behandelt	Relevante Änderungen des Studienprotokolls der Studie ELIANA (B2202)	Implikationen
	Sekundäre Nachbeobachtungsphase: In der sekundären Nachbeobachtungsphase wurden Follow-up-Untersuchungen durch lokales medizinisches Personal erlaubt. Zudem war ab diesem Zeitpunkt im sekundären Follow-up eine verkürzte Erhebung der Begleitmedikation und der UE vorgesehen	Es kann zu Einschränkungen in der Vergleichbarkeit der Untersuchungen, insbesondere der körperlichen Untersuchung zur Bestimmung des Ansprechens kommen. Die Erhebung der Begleitmedikation und UE erfolgte ab diesem Zeitpunkt verkürzt und bildet lediglich einen Teil des vor dem Amendment erhobenen Sicherheitsprofils und der Begleitmedikation im sekundären Follow-up ab.
Amendment 4 14. Juni 2016 Eingeschlossen: N = 76 Behandelt: N = 54	keine	
Amendment 5 04. April 2017 Eingeschlossen: N = 92 Behandelt: N = 75 Rekrutierung abgeschlossen	Erhebung UE im sekundären Follow-up: Die Erhebung von unerwarteten UE in der sekundären Nachbeobachtung wurde beschränkt auf jene UE, die einen Zusammenhang zur Studienmedikation Tisagenlecleucel aufweisen.	Ab dieser Protokolländerung werden nur noch UE erfasst, die mit der Studienmedikation in Verbindung stehen. Die Ergebnisse zu UE sind mit den Ergebnissen zu UE nach dem Amendment nicht vergleichbar.

Abkürzungen: MRD: Minimale Resterkrankung; CR: Komplettes Ansprechen; PCR: Polymerase-Kettenreaktion; UE: Unerwünschte(s) Ereignis(se)

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention der Studie ELIANA (B2202)

Intervention
<p>Die Behandlung erfolgt mit Tisagenlecleucel, einem individuell hergestelltem Zellprodukt aus autologen, mit einem CD19-TCR-ζ/4-1BB-Vektor transduzierten T-Zellen. Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 $\times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patienten ≤ 50 kg) oder 1,0 bis 2,5 $\times 10^8$ Tisagenlecleucel (für Patienten > 50 kg)¹). Die Behandlung für die Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Dosisänderungen waren in der Studie nicht vorgesehen.</p> <p><u>Vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel</u> ist eine Konditionierung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Fludarabin (täglich 30 mg/m² i.v. über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² i.v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis). <p>Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cytarabin (täglich 500 mg/m² i.v. über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m² i.v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis). <p>Liegt die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eine Woche vor Infusion von Tisagenlecleucel bei ≤ 1.000 Zellen/μl, ist eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion nicht notwendig.</p>

Intervention

Nicht erlaubte Begleitmedikation

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

Erlaubte Begleitmedikation

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

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

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

Studie ENSIGN (B2205J)

Tabelle 4: Charakterisierung der Studie ENSIGN (B2205J)

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

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Option nach einer dokumentierten Diskussion des Stellenwerts einer SZT mit einem Arzt außerhalb des Studienteams.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidierte Patienten: CD19-Expression im Knochenmark oder peripheren Blut gemessen mittels Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss • angemessene Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nierenfunktion beurteilt anhand Kreatinin-Clearance, GFR oder anhand von alters- und geschlechtsspezifischen maximalen Serumkreatininspiegeln ○ ALT $\leq 5 \times$ ULN für das entsprechende Alter ○ Bilirubin $< 2,0$ mg/dl ○ Minimale Lungenfunktion definiert als \leq Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung > 91 % bei Raumluft ○ LVSF ≥ 28 % bestätigt durch Echokardiogramm, oder LVEF ≥ 45 % bestätigt durch Echokardiogramm oder Multiple Uptake Gated Acquisition (MUGA) innerhalb von 7 Tagen vor Screening • Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening • Lebenserwartung > 12 Wochen • Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter < 16 Jahre) ≥ 50 zum Zeitpunkt des Screenings • Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung • Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte das Leukaphereseprodukt mit immobilisierten Zellen erhalten und akzeptiert haben. • Alter von 3 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung • Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom) • Patienten mit Burkitt-Lymphom/Leukämie • Vorherige maligne Erkrankung außer Karzinome in situ der Haut oder der Zervix, die kurativ therapiert wurden und bei denen keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung besteht • Vorherige Behandlung mit einem anderen gentherapeutischen Produkt • Vorherige Behandlung mit Anti-CD19/Anti-CD3-Therapien oder jegliche andere Anti-CD19-Therapie • Vorhandensein einer akuten Grad-2- bis Grad-4- oder extensiven chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD) • Aktive Beteiligung des ZNS durch ALL, definiert als ZNS-Status 3 der NCCN-Leitlinie • Therapie mit einer anderen Prüfmedikation in den vergangenen 30 Tagen vor Screening • Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis-C-Infektion (Test innerhalb 8 Wochen vor Screening) oder jegliche unkontrollierte Infektion zu Screening • Positiver HIV-Test innerhalb 8 Wochen vor Screening • Behandlung mit folgenden Medikamenten ist untersagt: Steroide, allogene Zelltherapie, GvHD-Therapie, Chemotherapie, ZNS-Prophylaxe, Radiotherapie, Anti-T-Zell-Antikörper

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patienten	<p><u>Datenschnitt 1. Februar 2016:</u> Es wurden 39 Patienten gescreent und 35 Patienten in die Studie eingeschlossen. 29 Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel.</p> <p><u>Datenschnitt 6. Oktober 2017:</u> Es wurde nicht berichtet, wie viele Patienten gescreent bzw. im Anschluss in die Studie eingeschlossen wurden. 58 Patienten erhielten eine Infusion mit Tisagenlecleucel.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Ort der Durchführung: USA an 9 Studienzentren</p> <p>Studiendauer: Geplante Studiendauer: 5 Jahre; das voraussichtliche Studienende ist nicht bekannt. Es ist nicht bekannt, ob zum Zeitpunkt des Datenschnitts die Rekrutierung abgeschlossen war.</p> <p><u>Datenschnitt 1. Februar 2016:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite 1. Patient: 14. August 2014 • Erste Visite letzter Patient: 10. Juni 2015 • Infusion 1. Patient: 23. September 2014 • Infusion letzter Patient: 11. September 2015 <p>Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich 6 Patienten in der primären Nachbeobachtungsphase, 2 Patienten in der sekundären Nachbeobachtungsphase und 13 Patienten unter OS-Nachbeobachtung.</p> <p><u>Datenschnitt 6. Oktober 2017:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Erste Visite 1. Patient: 14. August 2014¹⁾ • Erste Visite letzter Patient: k. A. • Infusion 1. Patient: 23. September 2014¹⁾ • Infusion letzter Patient: k. A. <p>Angaben zum Patientenfluss waren nicht verfügbar.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrate (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten nach Gabe von Tisagenlecleucel (ORR) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil Patienten mit CR oder CRi zu Monat 6 ohne SZT zwischen Tisagenlecleucelinfusion und Bewertung des Ansprechens zu Monat 6 • Anteil Patienten mit CR oder CRi, die eine SZT während der Remission vor Bewertung des Ansprechens zu Monat 6 erhielten • Remissionsdauer (DOR) • CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark • Rezidivfreies Überleben (RFS) • Ereignisfreies Überleben (EFS) • Gesamtüberleben (OS) • Ansprechen an Tag 28 +/- 4 Tage • Einfluss der Gesamttumorlast zu Baseline auf das Ansprechen • Unerwünschte Ereignisse (UE) <ul style="list-style-type: none"> ○ Abweichungen von Laborparametern ○ Immunogenität ○ Ableitung eines Prädiktionsscores zur Vorhersage des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS)

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

¹⁾ Angaben stammen aus den Studienunterlagen der Studie ENSIGN (B2205J) mit dem Datenschnitt vom 01.02.2016.

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

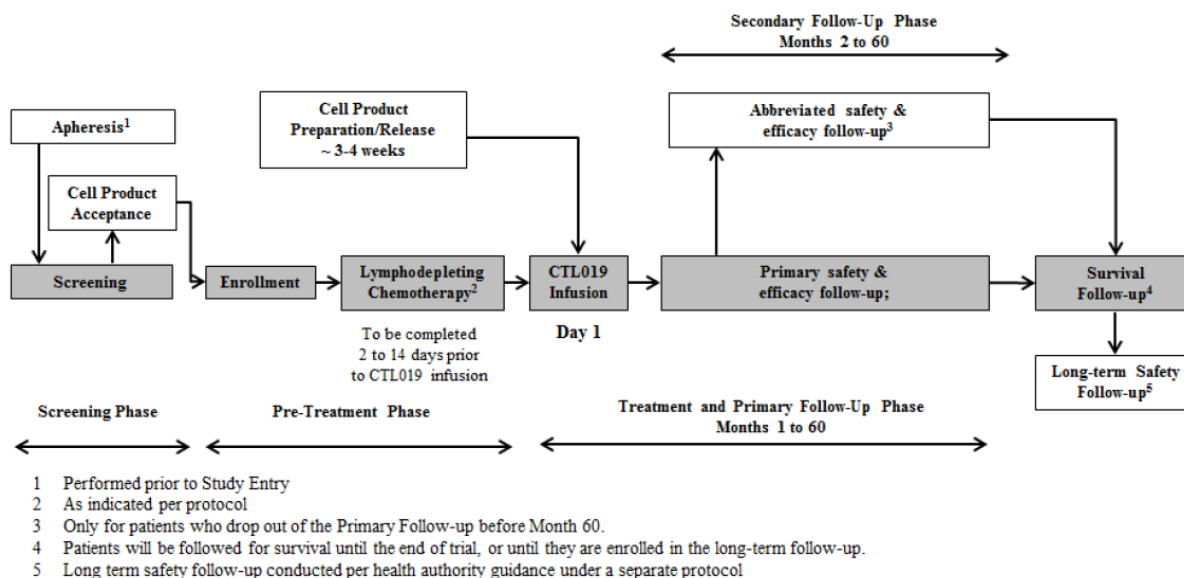


Abbildung 2: Design der Studie ENSIGN (B2205J)

Der pU legt im Nutzendossier für die Studie ENSIGN (B2205J) Ergebnisse zu zwei Datenschnitten (01.02.2016 und 06.10.2017) vor. Die Ergebnisse des früheren Datenschnitts sind in einem Studienbericht dargelegt. Zum Datenschnitt vom 06.10.2017 liegt kein Studienbericht vor. Ergebnisse dieses Datenschnitts werden als Zusatzanalysen berichtet. Jedoch fehlen zum Datenschnitt vom 06.10.2017 elementare Angaben zu Studienpopulation, Studienverlauf und -durchführung, sodass für die vorliegende Nutzenbewertung die Ergebnisse des früheren Datenschnitts vom 01.02.2016 herangezogen werden (siehe Abschnitt 3.2).

Das Originalprotokoll der Studie ENSIGN (B2205J) wurde am 13. Juni 2014 erstellt. Bis zum Datenschnitt am 01.02.2015 wurden zwei Amendments des Studienprotokolls vorgenommen. Nach dem hier betrachteten Datenschnitt wurde ein weiteres Amendment am 28. April 2016 erstellt, welches jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant ist. Die Angaben zur Studie ENSIGN (B2205J) in Tabelle 4 beziehen sich auf das Protokoll Version 2 mit dem Datum 28.08.2015.

Zum Zeitpunkt des ersten Amendments am 14. August 2014 waren keine Patienten in die Studie eingeschlossen und Änderungen des Studienprotokolls haben keine relevanten Implikationen auf die vorliegende Nutzenbewertung.

Zum Zeitpunkt des zweiten Amendments am 28. August 2015 waren 33 Patienten in die Studie aufgenommen und bereits 27 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt worden. Mit diesem Amendment erfolgte die Umstellung des Herstellungsprozesses von Tisagenlecleucel von den Prozessen der University of Pennsylvania auf die CMC-(Chemistry/Manufacturing/Control)-Herstellungsprozesse des pU. Zudem wurde die Dauer der Nachbeobachtung im primären Follow-up von 1 auf 5 Jahre angehoben. Die Kriterien für den Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase wurden entsprechend angepasst.

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studie ENSIGN (B2205J) basierend auf dem Studienprotokoll vom 28.08.2015

Intervention
<p>Die Behandlung erfolgt mit Tisagenlecleucel, einem individuell hergestellten Zellprodukt aus autologen, mit einem CD19-TCR-ζ (oder CD3-ζ)/4-1BB-Vektor transduzierten T-Zellen. Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis $5,0 \times 10^6$ Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel¹⁾. Die Maximaldosis war nicht gewichtsadjustiert. Die Behandlung für die Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Dosisänderungen waren in der Studie nicht vorgesehen.</p> <p><u>Vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel</u> ist eine Konditionierung mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fludarabin (täglich 30 mg/m² i.v. über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m² i.v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis). <p>Wenn es beim Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cytarabin (täglich 500 mg/m² i.v. über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m² i.v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis). <p>Liegt die Anzahl der weißen Blutzellen (WBC) eine Woche vor Infusion von Tisagenlecleucel bei ≤ 1.000 Zellen/μl, ist eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion nicht notwendig.</p>
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Begleitmedikationen mit systemischen Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten sind nicht vor oder nach der Infusion mit Tisagenlecleucel erlaubt, außer diese werden als physiologische Ersatztherapie für Hydrokortison oder im Falle eines lebensbedrohlichen Notfalls eingesetzt. • Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) • Kurzwirksame Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sollten nicht innerhalb von 72 Stunden nach Infusion von Tisagenlecleucel verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist; langwirksame Granulozytenkolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sollten nicht innerhalb von 10 Tagen nach Infusion von Tisagenlecleucel verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist. • Steroide: innerhalb von 72 Stunden vor Infusion mit Tisagenlecleucel muss Steroidtherapie beendet werden, eine physiologische Steroidersatztherapie mit $< 12\text{mg/m}^2/\text{Tag}$ war erlaubt. • Allogene Zelltherapie: mind. 6 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel muss allogene Zelltherapie abgeschlossen sein. • Therapie gegen GvHD: jegliche systemische Therapie gegen GvHD muss mind. 4 Wochen vor der Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden, um sicherzustellen, dass GvHD nicht erneut auftritt • Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Folgende Medikamente dürfen nicht gleichzeitig mit der Chemotherapie zu Lymphozytendepletion angewendet werden bzw. müssen mind. eine Woche vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden: Vincristin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Methotrexat $< 25\text{mg/m}^2$, Cytosin-Arabinosid $< 100\text{mg/m}^2/\text{Tag}$, Asparaginase (nicht-pegyliert). ○ Asparaginase (pegyliert) muss mind. 4 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden. ○ Folgende Medikamente müssen mind. 2 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet werden: Salvage-Chemotherapie (z. B. Clofarabin, Cytosin-Arabinosid $> 100\text{mg/m}^2/\text{Tag}$, Anthrazykline, Cyclophosphamide, Methotrexat $\geq 25\text{mg/m}^2$). • ZNS-Erkrankungsprophylaxe soll mind. eine Woche vor Infusion mit Tisagenlecleucel beendet sein. • Anti-T-Zell-Antikörper: jegliche Gabe innerhalb 8 Wochen vor Infusion mit Tisagenlecleucel ist nicht erlaubt. <p>Erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tocilizumab bei moderaten bis schweren Anzeichen oder Symptomen eines CRS

¹⁾ Die Dosierung des Zellprodukts entsprach nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation (FI). Für Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg war in der Studie ENSIGN (B2205J) eine Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Zellen statt laut FI 1,0 bis $2,5 \times 10^8$ Zellen vorgesehen. Auf die FI-konforme Dosis wurde im 3. Amendment des Studienprotokolls umgestellt (28.04.2016), welches nach dem hier dargestellten Datenschnitt (01.02.2016) veröffentlicht wurde.

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

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

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

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Nutzendossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 6: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet		Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung
		ELIANA (B2202)	ENSIGN (B2205J)	
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja	Ja
Ansprechen (CR/CRi)	Morbidität	Ja	Ja	Nein ¹⁾
Minimale Resterkrankung (MRD)		Ja	Ja	Nein ²⁾
Remissionsdauer (DOR)		Ja	Ja	Nein
Rezidivfreies Überleben (RFS)		Nein	Nein	Unklar ²⁾
Ereignisfreies Überleben (EFS)		Ja	Ja	Nein
EQ-5D VAS		Ja	- ³⁾	Ja
PedsQL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	- ³⁾	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja ⁴⁾

¹⁾ Primärer Endpunkt in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J). Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt (siehe Tabelle 8).

³⁾ Nicht erhoben in der betreffenden Studie.

⁴⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

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

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

- Ansprechen (CR/CRi): Das Ansprechen wurde nach festgelegten Kriterien des pU erhoben, die sich an den Publikationen NCCN-Leitlinie 1.2013 [18], Cheson et al. 2003 [2] und Appelbaum et al. 2007 [1] orientieren. Die Bewertung basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Das Ansprechen kann als Abwesenheit klinisch pathologischer Krankheitsparameter bei (r/r) B-Zell-ALL-Patienten gewertet werden, jedoch kann daraus nicht auf eine Krankheitsfreiheit geschlossen werden,

da das Risiko des Auftretens eines Rezidivs in dieser Population, insbesondere in den ersten zwei Jahren nach Erreichen eines CR, hoch ist [8]. Ein Ansprechen gemäß CR/CRi stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Weiterhin ist unklar, ob dem CRi, welches eine unvollständige Erholung des Blutbildes umfasst, eine vergleichbare (klinische) Relevanz, wie dem Erreichen des CR, zukommt. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt Ansprechen (CR/CRi) als nicht patientenrelevant erachtet (siehe Tabelle 8).

- **Minimale Resterkrankung:** Die Einschätzung des Endpunkts minimale Resterkrankung (negativer MRD-Status) erfolgt durch Laboruntersuchungen des Knochenmarks. Zeitgleich wurden keine für den Patienten spürbaren Krankheitssymptome erfasst. Ein negativer MRD-Status stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt minimale Resterkrankung, definiert als negativer MRD-Status, als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Allerdings wird der minimalen Resterkrankung, definiert als MRD-negativ-Status, Bedeutung in der Prognose der ALL-Therapie zugeschrieben, sodass dieser Endpunkt in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt wird (siehe Tabelle 8).
- **Remissionsdauer:** Die Remissionsdauer umfasst die Zeit ab Erreichen einer Remission (CR/CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder ALL-bedingtem Tod. Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Die Einschätzung des Ansprechens und Auftretens eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Das Erreichen einer Remission, gemäß CR/CRi, wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet (siehe oben Endpunkt Ansprechen CR/CRi). Patienten, die ein Ansprechen gemäß CR/CRi zeigen, weisen keine klinisch pathologischen Krankheitsparameter der B-Zell-ALL auf. Die hier betrachteten Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patienten möglich ist. Die Patientenrelevanz eines Rezidivs (also ein Wiederauftreten der klinisch pathologischen Krankheitsparameter) nach Ansprechen gemäß CR/CRi wird als unklar bewertet, da bislang nicht beurteilt werden kann, ob es sich bei Tisagenlecleucel um einen potentiell kurativen Therapieansatz bei Patienten mit (r/r) B-Zell-ALL handelt. Neben dem Auftreten eines Rezidivs wird ALL-bedingter Tod beim Endpunkt Remissionsdauer als Ereignis gewertet. ALL-bedingter Tod bildet jedoch nur einen Teil der Gesamtmortalität ab. Aufgrund der Einschränkung auf ALL-bedingten Tod und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen wird die Teilkomponente ALL-bedingter Tod als nicht patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau wird der Endpunkt Remissionsdauer als nicht patientenrelevant erachtet.
- **Ereignisfreies Überleben:** Der Endpunkt ereignisfreies Überleben war definiert als die Zeit ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis zum Auftreten eines Rezidivs, Tod jedweder Ursache nach Remission (CR/CRi) oder bis Therapieversagen. Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod jedweder Ursache nach Remission ist

im Endpunkt Gesamt mortalität abgebildet. Gesamt mortalität wird als patientenrelevant erachtet. Die Bewertung des ereignisfreien Überlebens beinhaltet daneben eine Bewertung der Remission bzw. des Rezidivs. Diese Einschätzungen basieren hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Das Erreichen einer Remission, gemäß CR/CRi, wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet (siehe oben Endpunkt Ansprechen CR/CRi). Die Zeit seit Infusion mit Tisagenlecleucel bis zum Auftreten des Rezidivs wird als nicht patientenrelevant erachtet, weil dies auch Beobachtungszeit einschließt, in der ein Ansprechen auf die Therapie noch nicht erreicht wurde. In der Gesamtschau wird der Endpunkt ereignisfreies Überleben daher als nicht patientenrelevant bewertet.

Das rezidivfreie Überleben wurde vom pU als nicht patientenrelevant erachtet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die Patientenrelevanz des Endpunkts als unklar eingeschätzt und die Ergebnisse des RFS ergänzend dargestellt (weitere Ausführungen siehe Tabelle 8).

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (siehe Tabelle 6) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 7 bis 10.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben (OS)
Operationalisierung	<p>Das Gesamtüberleben ist im Studienprotokoll der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) definiert als die Zeit ab der Infusion mit Tisagenlecleucel bis zum Tod jedweder Ursache.</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 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.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 im Rahmen der Studienvisiten</p> <p>Sekundäre Nachbeobachtung: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich</p> <p>Nachbeobachtungsphase bzgl. OS: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis jener Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten (FAS), und nicht basierend auf den in der Studie eingeschlossenen Patienten (ITT).</p>

Endpunktkategorie Mortalität	
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung des Endpunkts bei Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist jedoch unklar, wie die Erhebung von Todesfällen bei Patienten erfolgte, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.</p> <p>Validität</p> <p>Die Erhebung des Endpunkts bei Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist valide. Es ist unklar, wie die Dokumentation von Todesfällen von Patienten erfolgte, die zwar in die Studie eingeschlossen waren, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel therapiert wurden.</p> <p>Es bestehen methodische Einschränkungen hinsichtlich der betrachteten Patientenpopulation. Gesamtüberleben ist für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten zu erheben und auszuwerten. Im Nutzendossier und im Studienbericht beschränkt der pU die Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben auf jene Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden (FAS), was im Widerspruch zum ITT-Prinzip steht. Patienten, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt werden konnten, da das Zellprodukt nicht hergestellt werden konnte oder weil Patienten während des Herstellungsprozesses verstarben, werden bei der vorliegenden Operationalisierung und Auswertung nicht berücksichtigt. Diese Patienten werden aber ebenfalls als relevant für die Nutzenbewertung erachtet.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben werden in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.</p>

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

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität	
Endpunkt	Ansprechen (CR/CRi) primärer Endpunkt
Operationalisierung	<p>Ansprechen, festgelegt als CR oder CRi, stellt in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) den primären Endpunkt dar. In der Studie ELIANA (B2202) wurde Ansprechen gemäß CR/CRi innerhalb von drei Monaten und in der Studie ENSIGN (B2205J) innerhalb von sechs Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel definiert. Das Ansprechen wird von einem unabhängigen Reviewkomitee eingeschätzt und muss mindestens 28 Tage anhalten. Ist die Dauer des Ansprechens (CR/CRi) kürzer als 28 Tage, so wird dies als „kein Ansprechen“ gewertet.</p> <p>Das Ansprechen wird anhand folgender vom pU festgelegten Kriterien operationalisiert: (Diese Kriterien orientieren sich an den Quellen: NCCN-Leitlinie 1.2013 [18], Cheson et al. 2003 [2] und Appelbaum et al. 2007 [1].)</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
Kategorie	Definition
Komplettremission (CR)	<p>Alle folgenden Kriterien müssen zutreffen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <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)	<p>Wie CR, abgesehen von der Zahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Notwendigkeit einer Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Bewertung.</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/Lumbarpunktion und anhand dieser Messungen Einteilung des ZNS-Status in ZNS-1 (keine Lymphoblasten in Zerebrospinalflüssigkeit, unabhängig von der Leukozytenzahl), ZNS-2 (Leukozytenzahl $< 5/mcL$ und Vorhandensein von Lymphoblasten) und ZNS-3 (Leukozytenzahl $\geq 5/mcL$ und Vorhandensein von Lymphoblasten). Eine Remission des ZNS-Status war definiert als ein ZNS-1-Status, wenn zu Screening ZNS-2- oder ZNS-3-Status vorlag. ZNS-Rezidiv war definiert als die Entwicklung eines ZNS-3-Status oder Entwicklung klinischer Symptome einer Leukämie mit ZNS-Beteiligung, welche über CT oder MRI des Gehirns oder andere relevante Diagnostik (z. B. Biopsie, Lumbarpunktion) bestätigt werden mussten. Im Studienprotokoll wurde die Erhebung von patientenberichteten Symptomen, die auf eine ZNS-Beteiligung hinweisen, geplant. • Hepatomegalie, Splenomegalie, Infiltration der Haut und des Zahnfleisches, Hodenmasse: Einschätzung erfolgt bei körperlicher Untersuchung und das Ergebnis wird in folgenden Kategorien festgehalten: a) normal, b) Abweichungen mit keinem oder geringem Verdacht auf leukämische Beteiligung, c) Abweichungen mit großem Verdacht auf leukämische Beteiligung; CR/CRi kann nur vorliegen, wenn als Ergebnis der körperlichen Untersuchung Kategorie a) oder b) zutrifft. • Lymphknotengröße: größer als 1,5 cm wird als Abweichung eingeschätzt <p>Erhebungszeitpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Screening (Prä-Infusion), Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 nach Infusion <p>Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Monat 1 eine Remission 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>	

Endpunktkategorie Morbidität	
	Die Auswertung erfolgte auf Basis jener Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten (FAS), und nicht basierend auf den in der Studie eingeschlossenen Patienten (ITT).
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bleibt unklar, ob und wie patientenberichtete Symptome einer möglichen ZNS-Beteiligung in die Bewertung des ZNS-Status einfließen. Außerdem geht aus den Studienunterlagen nicht hervor, ob und wie die Befunde der Lymphknotengröße in die Bewertung zum Vorliegen der extramedullären Erkrankung eingegangen sind und bis zu welcher Lymphknotengröße ein Ansprechen (CR/CRi) definiert war. Zudem geht aus den Studienunterlagen der Studien ELIANA und ENSIGN nicht hervor, wo die Laboruntersuchungen durchgeführt wurden (Zentrallabor oder Labor im Studienzentrum) und ob die körperlichen Untersuchungen zu allen Erhebungen vom selben Personal vorgenommen wurden.</p> <p>Validität</p> <p>Das Ansprechen wurde zu Screening bei allen Patienten erhoben. Die darauffolgende Bewertung des Ansprechens erfolgte einen Monat nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Dazwischen lag eine Dauer von 2 bis 3 Monaten, in denen sich der Status entweder durch die Chemotherapie zur Überbrückung (Brückenchemotherapie) bis zur Gabe von Tisagenlecleucel verbessert oder aber verschlechtert haben könnte. Diese mögliche Veränderung kann durch die geplanten Erhebungszeitpunkte in keiner der beiden Studien erfasst werden, was die Validität des Endpunkts einschränkt.</p> <p>Die Erhebungen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel fanden in der primären Nachbeobachtungsphase monatlich statt und umfassten jene Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.</p> <p>Die Einschätzung des Ansprechens erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Die Beurteilung der extramedullären Erkrankung enthält teils subjektive Komponenten. Es ist unklar, wer die körperlichen Untersuchungen zur Einschätzung der extramedullären Erkrankung vornahm. Die Messung der zur Beurteilung benötigten Laborparameter kann ebenfalls nicht abschließend beurteilt werden, da keine Informationen zum Labor (Zentrallabor, Labor des Studienzentrums) vorlagen.</p> <p>Die Validität des Endpunkts Ansprechen wird aufgrund der fehlenden Erhebung vor der unmittelbaren Therapie mit Tisagenlecleucel und der unklaren Operationalisierung als limitiert bewertet.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Der Endpunkt Ansprechen (CR/CRi) wurde anhand von vom pU definierten Kriterien von einem unabhängigen Reviewkomitee bewertet. Die Kriterien orientieren sich dabei an den Publikationen NCCN-Leitlinie 1.2013 [18], Cheson et al. 2003 [2] und Appelbaum et al. 2007 [1] und basieren hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Das Ansprechen kann als Abwesenheit klinisch pathologischer Krankheitsparameter bei (r/r) B-Zell-ALL-Patienten gewertet werden. Es kann jedoch daraus nicht auf eine Krankheitsfreiheit geschlossen werden, da das Risiko des Auftretens eines Rezidivs in dieser Population insbesondere in den ersten zwei Jahren nach Erreichen eines CR hoch ist [8]. Das Ansprechen gemäß CR/CRi stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Weiterhin ist unklar, ob dem CRi, welches eine unvollständige Erholung des Blutbildes darstellt, eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen des CR zukommt. Vor diesem Hintergrund wird das Ansprechen (CR/CRi) nicht als patientenrelevant eingestuft.</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant angesehen und deshalb als nicht relevant zur Bestimmung des Zusatznutzens eingestuft. Da es sich um den primären Endpunkt der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) handelt, wird Ansprechen (CR/CRi) jedoch ergänzend dargestellt. Dies ist jedoch aufgrund der Auswertungen und Ergebnisdarstellungen des pU nur für eine selektierte Population (FAS) der vom Anwendungsgebiet umfassten Population (ITT) möglich.
Endpunkt	Rezidivfreies Überleben
Operationalisierung	<p>Die Erhebung und Operationalisierung des Endpunkts erfolgte in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) gleich.</p> <p>Das rezidivfreie Überleben beschreibt die Zeit ab Erreichen einer/s Remission/Ansprechens, CR oder CRi, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache.</p> <p>Das Auftreten eines Rezidivs für Patienten, die ein Ansprechen gemäß CR/CRi aufwiesen, wurde vom unabhängigen Reviewkomitee eingeschätzt und war folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten von Blasten im Blut ($\geq 1\%$) oder • Wiederauftreten von Blasten im Knochenmark ($> 5\%$) oder • Wiederauftreten oder erstmaliges Auftreten jedweder extramedullären Erkrankung. <p>Es ist nicht ersichtlich, bis wann die für die Erhebung des Endpunkts herangezogenen Patienten ein CR/CRi erreicht haben mussten.</p> <p>Lag zum Datenschnitt kein Ereignis vor, wurden Patienten zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Erhebung 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 • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • Zeitpunkt einer SZT <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebungszeitpunkte werden nicht explizit vom pU aufgeführt. Die Erhebungszeitpunkte zur Mortalität sind beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt. Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Endpunkt Ansprechen).</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der Population, die ein Ansprechen gemäß CR/CRi zeigte.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Durchführung der Laboruntersuchungen und körperlichen Untersuchungen (siehe primärer Endpunkt „Ansprechen“). Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, bis zu welchem Zeitpunkt die für den Endpunkt herangezogenen Patienten ein Ansprechen gemäß CR/CRi aufweisen mussten.</p> <p>Validität</p> <p>Die Einschätzung zum Ansprechen, die Grundvoraussetzung zur Erhebung des vorliegenden Endpunkts, erfolgte durch ein unabhängiges Reviewkomitee. Das gleiche Reviewkomitee bewertete das Auftreten eines Rezidivs. Teil dieser Bewertungen ist die Beurteilung der extramedullären Erkrankung, welche teils subjektive Komponenten enthält. Es ist unklar, wer die körperlichen Untersuchungen zur Einschätzung der extramedullären Erkrankung vornahm. Die Messung der zur Beurteilung benötigten</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Laborparameter kann ebenfalls nicht abschließend beurteilt werden, da keine Informationen zum Labor (Zentrallabor, Labor des Studienzentrums) vorlag. Die Teilkomponente Mortalität wurde valide erhoben.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Patienten, die ein Ansprechen gemäß CR/CRi zeigen, weisen keine klinisch pathologischen Krankheitsparameter der B-Zell-ALL auf. Die hier betrachteten Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patienten möglich ist. Die Patientenrelevanz eines Rezidivs (also ein Wiederauftreten der klinisch pathologischen Krankheitsparameter) nach Ansprechen gemäß CR/CRi wird als unklar bewertet, da bislang nicht beurteilt werden kann, ob es sich bei Tisagenlecleucel um einen potentiell kurativen Therapieansatz bei Patienten mit (r/r) B-Zell-ALL handelt.</p> <p>Tod jedweder Ursache wird als patientenrelevant erachtet und ist im Endpunkt Gesamtüberleben dargestellt.</p> <p>In der Gesamtschau wird in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt rezidivfreies Überleben hinsichtlich seiner Patientenrelevanz als unklar eingeschätzt. Aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts und aufgrund der unklaren Patientenrelevanz werden die Ergebnisse zum rezidivfreien Überleben in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	MRD-Negativität
Operationalisierung	<p>Die minimale Resterkrankung wird als MRD-Status operationalisiert. Negativer MRD-Status ist definiert als weniger als 1×10^{-4} ($< 0,01\%$) mononukleare Zellen im Knochenmark (bone marrow mononuclear cells (MNCs)).</p> <p>Der MRD-Status wurde bei jenen Patienten bestimmt, die ein Ansprechen (CR/CRi) nach Infusion mit Tisagenlecleucel zeigten. Die Messung erfolgte vor dem Amendment 3 des Studienprotokolls der Studie ELIANA (B2202) mittels PCR und danach mittels Durchflusszytometrie. In der Studie ENSIGN (B2205J) wurde der MRD-Status in einem Zentrallabor mittels Durchflusszytometrie bestimmt.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Bestand ein Ansprechen (CR/CRi) zu Studientag 28 nach Infusion mit Tisagenlecleucel, erfolgte die Messung des MRD-Status zu Tag 28.</p> <p>Lag zu Tag 28 kein CR/CRi vor, so wurde der MRD-Status zum Zeitpunkt des Ansprechens (CR/CRi), empfohlen zu Studienmonat 3 oder 6 bestimmt.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS bzw. jener Patienten, die ein Ansprechen definiert als CR/CRi zeigten.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar. Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, in welchem Labor die Messung des MRD-Status in der Studie ELIANA (B2202) durchgeführt wurde. Außerdem war das Ansprechen gemäß CR/CRi eine Voraussetzung zur Bestimmung des MRD-Status. Die Operationalisierung des Ansprechens, insbesondere die Durchführung der Laboruntersuchungen und körperlichen Untersuchungen, ist nicht eindeutig nachvollziehbar beschrieben (siehe primärer Endpunkt „Ansprechen“).</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>Validität</p> <p>Der MRD-Status wurde zu Beginn der Studie ELIANA (B2202) mittels PCR und nach Amendment 3 des Studienprotokolls mittels Durchflusszytometrie bestimmt. Es ist unklar, wie sich die Ergebnisse beider Messmethoden gegeneinander vergleichen. Der pU schildert, dass aufgrund „suboptimaler“ Sensitivität der PCR-Messmethode auf die Messung mittels Durchflusszytometrie umgestellt wurde. Es ist unklar, bei wie vielen Patienten in der Studie ELIANA (B2202) der MRD-Status mittels PCR bzw. Durchflusszytometrie bestimmt wurde.</p> <p>In der Studie ENSIGN (B2205J) erfolgte die Messung in einem Zentrallabor mittels Durchflusszytometrie. Dieses Vorgehen und die Messmethode werden als valide erachtet.</p> <p>Die MRD-Negativität wurde anhand von Patienten untersucht, die ein CR/CRi erreicht hatten. Für Patienten, für die eine Auswertung bezüglich CR/CRi nicht vorgenommen wurde, wurde folglich ebenso keine Untersuchung der MRD-Negativität vorgenommen.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Der MRD-Status beschreibt die Anzahl der verbliebenen malignen Zellen im Knochenmark. Ein negativer MRD-Status wird als bedeutender Prognosefaktor in der Therapie der ALL beschrieben [9].</p> <p>Die Einschätzung des MRD-Status erfolgt mittels Laboruntersuchungen des Knochenmarks ohne zeitgleiche Erfassung von für den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Der pU legt keine Untersuchungen vor, die einen negativen MRD-Status als valides Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population nahelegen. Vor diesem Hintergrund wird der Endpunkt minimale Resterkrankung, definiert als negativer MRD-Status, in der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant erachtet, jedoch aufgrund der klinischen Bedeutung in der ALL-Therapie ergänzend dargestellt.</p>
Endpunkt	EQ-5D VAS
Operationalisierung	<p>Die Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) wurde in der Studie ELIANA (B2202) zur Bestimmung der Symptomatik bei Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren, herangezogen.</p> <p>Die EQ-5D VAS ist eine visuelle Analogskala (Spanne: 0 bis 100), auf der die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand und ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der Bezugszeitraum der Gesundheitseinschätzung ist der Tag der Befragung.</p> <p>Der pU zieht als Schwelle für eine klinisch relevante Veränderung (MID) 7 bis 10 Einheiten [25] heran.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte bzw. ist geplant zu: Screening (Prä-Infusion) und zu Studienmonat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS bei Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren, und nicht auf den in der Studie eingeschlossenen Patienten (ITT).</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist mit Einschränkungen nachvollziehbar beschrieben. In die Studie ELIANA (B2202) wurden Patienten im Alter von 3 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahre (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) eingeschlossen. Die VAS des EQ-5D wurde allerdings gemäß Amendment 4 (Stand: 14. Juni 2016) nur für Patienten eingesetzt, die älter als 8 Jahre waren. Dies trifft auf 58 von 75 Patienten des</p>

Endpunktkategorie Morbidität	
	<p>FAS zu. Angaben, auf wie viele Patienten dies für das Enrolled Set zutrifft, sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.</p> <p>Validität</p> <p>Die VAS des EQ-5D wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustandes angesehen.</p> <p>Mittels verteilungs- und ankerbasierten Methoden wurde in einer Querschnittsstudie von Pickard et al. [25] unter Berücksichtigung von 534 Krebspatienten die MID des EQ-5D untersucht. Für die EQ-5D VAS wurden je nach gewähltem Anker Spannen von 7 bis 10 bzw. 8 bis 11 Punkten als MID identifiziert. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird die mittels dieser Querschnittsdaten berechnete Spanne an Werten der MID herangezogen, da die in der Studie von Pickard et al. verwendeten Anker bereits in vorhergehenden Studien validiert wurden und die abgeleiteten Werte der MID der EQ-5D VAS konsistent sind. Es gilt zu beachten, dass die Verwendung von Querschnittsdaten zur Berechnung von Relevanzschwellen nicht generell akzeptiert werden kann.</p> <p>Die Auswertung der VAS des EQ-5D wird auf die Population, die mit Tisagenlecleucel behandelt wird (FAS), beschränkt. Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber die Studienmedikation nicht erhielten, werden nicht in die Auswertung einbezogen, obwohl gemäß Studienprotokoll Daten vorliegen sollten. Dies verstößt gegen das ITT-Prinzip und legt eine Verzerrung der Studienergebnisse nahe.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der <u>Verbesserung des Gesundheitszustandes</u>, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel eingeschlossen.</p>

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

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Endpunkt	PedsQL
Operationalisierung	<p>Das Instrument PedsQL erfasst die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern. Der Fragebogen wurde in der Studie ELIANA (B2202) zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren, herangezogen. 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>Die Fragebögen PedsQL™ 4.0 für Jugendliche (13–17 Jahre) und Kinder (8–12 Jahre) werden von den Patienten selbstständig ausgefüllt. Falls diese nicht dazu in der Lage sind, wird der Fragebogen den Kindern und Jugendlichen vorgelesen. Hat ein Kind Schwierigkeiten, den altersspezifischen Fragebogen zu verstehen, so kann eine vorherige PedsQL-Version verwendet werden. Da der PedsQL-Kleinkind-Fragebogen</p>

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<p>(für die Altersgruppe 5–7 Jahre) in dieser Studie nicht verwendet wird, werden Patienten in der Altersgruppe 8–12 Jahre, die Schwierigkeiten beim Verstehen aufweisen, keinen PedsQL-Fragebogen ausfüllen.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore; Summenwert zur physischen Gesundheit; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Als klinische Relevanzschwelle (MID) wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben [27].</p> <p>Fehlten $\leq 50\%$ der Items einer Subskala, so wird der Mittelwert der Items, zu denen Angaben vorliegen, als Imputationswert für die fehlenden Items herangezogen. Fehlen mehr als 50% der Angaben einer Subskala, so wird die Subskala als „missing“ gewertet.</p> <p>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Die Erhebung erfolgte bzw. ist geplant zu: Screening (Prä-Infusion) und zu Studienmonat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis des FAS bei Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren.</p>
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. In die Studie wurden Patienten im Alter von 3 Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) eingeschlossen. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte jedoch nur bei Patienten ab einem Alter von 8 Jahren. Mit Amendment 2 (22. Mai 2015, n = 3 eingeschlossene Patienten) wurde die Erfassung mittels PedQL-Kleinkind-Version für Kinder von 5 bis 7 Jahre gestrichen. Eine Begründung seitens des pU ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen. Das Instrument kam daher nur bei Patienten ab einem Alter von 8 Jahren zum Einsatz. Dies trifft auf 58 von 75 Patienten des FAS zu. Angaben, auf wie viele Patienten dies für das Enrolled Set zutrifft, sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.</p> <p>Validität</p> <p>Der PedsQL™ ist ein etabliertes Instrument und wurde in den 1990er Jahren als generisches Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei pädiatrischen Populationen mit chronischen Erkrankungen entwickelt. Seither wurden zahlreiche erkrankungsspezifische Module entwickelt. Für die B-Zell-ALL liegt kein spezifisches Modul vor.</p> <p>Der PedsQL™ ist ein modulares Konzept zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von gesunden Kindern und Jugendlichen und jenen mit akuten und chronischen Erkrankungen [29]. Das Instrument wurde an einer Population US-amerikanischer Kinder entwickelt und untersucht. Es bietet die Möglichkeit des Elternreports für 2- bis 18-Jährige und die des Selbstreports für Kinder und Jugendliche von 5 bis 18 Jahren.</p> <p>Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion [nie] bis 4 = schlechteste Funktion [immer]); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen eine höhere Lebensqualität an.</p> <p>Die interne Konsistenz wurde an einer umfangreichen Stichprobe mit ca. 8.800 gesunden und ca. 850 chronisch kranken Kindern untersucht. Die Test-Retest-Reliabilität bei Kindern (7–12 Jahre) wird mit 0,86 angegeben. Die interne Validität wurde an einer Stichprobe mit ca. 5.500 Kindern (ca. 570 davon chronisch krank) untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Kinder mit chronischen Erkrankungen konsistent eine niedrigere Lebensqualität berichten als gesunde Kinder. Zur</p>

Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<p>Änderungssensitivität liegen Untersuchungen bei Patienten mit orthopädischen Leiden [28], rheumatischen Erkrankungen [30] sowie neurologischen Leiden (chronischem Kopfschmerz) [3] vor. Es zeigten sich bei Nachbeobachtungszeiten zwischen 70 Tagen und 7 Monaten bei Patienten mit interventioneller Therapie konsistent statistisch signifikante Veränderungen des PedsQL-Scores. In zwei Studien wurde die Effektstärke der Veränderung berechnet, welche mit 0,63 bis 0,71 [3] bzw. 0,72 bis 1,00 [30] als moderat bis hoch zu bewerten ist. Untersuchungen bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen liegen nicht vor.</p> <p>Die Schwelle einer klinisch relevanten Veränderung wurde anhand eines Surveys mit mehr als 9.000 US-amerikanischen Kindern untersucht [27]. Die Population bestand zu einem überwiegenden Teil (> 80 %) aus gesunden Kindern und einem geringen Anteil von Kindern mit chronischen Erkrankungen. Kinder mit onkologischen Erkrankungen wurden nicht explizit erwähnt. Die MID wurde für alle verfügbaren Versionen des PedsQL gemeinsam für Selbstangaben durch Kinder und Jugendliche verteilungsbasiert als SEM (Standardfehler) abgeleitet. Dabei betrug die MID 4,4 Punkte für den Gesamtscore, 6,7 Punkte für den Score physische Gesundheit und 5,3 Punkte für den Score psychische Gesundheit. Untersuchungen der MID mittels ankerbasierter Verfahren konnten nicht identifiziert werden.</p> <p>Die Ermittlung der MID basiert auf Querschnittsdaten, was grundsätzlich als nicht ausreichend zur Ableitung klinischer Relevanzschwellen für Veränderungen bei Patienten angesehen wird. Vor diesem Hintergrund wird die vorgeschlagene MID als nicht ausreichend validiert bewertet, da Untersuchungen mittels ankerbasierter Verfahren fehlen und weil nicht per se von einer Übertragbarkeit der vorgeschlagenen MID auf pädiatrische Populationen mit onkologischen Erkrankungen ausgegangen werden kann.</p> <p>Die Auswertung des PedsQL wird auf die Population, die mit Tisagenlecleucel behandelt wird (FAS), beschränkt. Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, aber die Studienmedikation nicht erhielten, werden nicht in die Auswertung einbezogen, obwohl gemäß Studienprotokoll Daten vorliegen sollten. Dies verstößt gegen das ITT-Prinzip und legt eine Verzerrung der Studienergebnisse nahe.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL 4.0 wird als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt PedsQL werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel eingeschlossen.</p>

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

Tabelle 10: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	Unerwünschte Ereignisse (UE) sind in den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) wie folgt definiert: Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden, einer Therapie bedürfen oder Veränderungen in der Studienmedikation nach sich ziehen.</p> <p>UE werden im entsprechenden Fallberichtsbogen (CRF) festgehalten.</p> <p>Eine Ausnahme stellen UE dar, die während der Leukapherese auftreten. Diese UE werden, sofern die Leukapherese während und nicht vor der Einwilligung in die Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) stattfindet, gemäß Studienprotokoll CTL019B2206 berichtet. Das Studienprotokoll CTL019B2206 liegt nicht vor.</p> <p>UE werden gemäß MedDRA kodiert und eine Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE-Version 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.</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 Organfehlfunktionen bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des Zytokin-Freisetzungssyndroms • Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen erfordern • Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert <p>Die Erfassung von UE erfolgt durch offene Befragung der Patienten zu den jeweiligen Studienvisiten sowie während der körperlichen Untersuchungen und anderer Untersuchungen. Die Erhebung von UE während eines Krankenhausaufenthalts erfolgt mittels eines speziell dafür konzipierten CRF, welcher die Tisagenlecleucelbedingte Toxizität, Schwere, Intervention und das Ansprechen auf diese Intervention erfasst.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE):</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>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p><u>UE von besonderem Interesse in der Studie ELIANA (B2202):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS): umfasst PT: CRS, Zytokinsturm, Schock, Makrophagenaktivierung, Histiozytose • Tumor-Lyse-Syndrom: SMQ: Tumor-Lyse-Syndrom • Febrile Neutropenie: umfasst PT Febrile Neutropenie, neutropenische Infektion, neutropenische Sepsis • Infektion: SOC: Infektion und Infestation • Transiente neuropsychiatrische Ereignisse: SMQ: nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium • Hämatopoetische Zytopenien, die nicht an Tag 28 abgeklungen sind: SMQ: hämatopoetische Zytopenien, Laborparameter: Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind <p><u>UE von besonderem Interesse in der Studie ENSIGN (B2205J)¹⁾:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Syndrome: umfasst folgende PT: Zytokin-Freisetzungssyndrom, Histiozytose, Tumor-Lyse-Syndrom • Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms: umfasst folgende PT: Pyrexie, Myalgie, Hypotonie, Dyspnoe, Tachypnoe, Kapillarlecksyndrom, Hypoxie, Organversagen, ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) • Symptome des Tumor-Lyse-Syndroms: umfasst folgende PT: Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hyperurikämie, Hyperkalzämie • Symptome der Histiozytose: umfasst folgende PT: Splenomegalie, Hämolyse, disseminierte intravasale Gerinnung, erhöhte Triglyceride im Blut, erhöhtes Serumferritin und HLT: Knochenmark-Depression und hypoplastische Anämien • Organfunktionsstörung: umfasst folgende HLT: Abnormalitäten der Leberenzyme und -funktion, Einschränkung und Versagen der Nierenfunktion, Verwirrung und Desorientierung • Allergische Reaktionen: umfasst PT infusionsbedingte Reaktionen <p>Die UE von besonderem Interesse wurden gemäß Studienprotokoll vom 28. August 2015 dargestellt. Im Amendment vom 28. April 2016 erfolgte eine Änderung der UE von besonderem Interesse und es wurden folgende UE definiert: Zytokin-Freisetzungssyndrom, Febrile Neutropenie, Hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28, Infektionen, Transiente neurologische Ereignisse und Tumor-Lyse-Syndrom.</p> <p><u>Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE in ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J), sofern nicht anders vermerkt:</u></p> <p><i>Zeit ab Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie:</i></p> <p>Folgende UE wurden erfasst:</p> <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 <p>Folgende SUE wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Tod führten • Pulmonale und kardiale Abnormalitäten

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><i>Primäre Nachbeobachtungsphase: Studienmonat 12 bis 60 (Studienende):</i></p> <p>Folgende UE und SUE wurden erfasst:</p> <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><i>Sekundäre Nachbeobachtungsphase in der Studie ELIANA (B2202):</i></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>Erhebungszeitpunkte</p> <p>Zu den jeweiligen Studienvsiten, während der körperlichen Untersuchungen und anderer (Labor)Untersuchungen</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>

Endpunktkategorie Sicherheit	
Bewertung	<p>Operationalisierung</p> <p>Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Jedoch kann die Erhebung und Erfassung der UE, die durch die Leukapherese auftraten, nicht abschließend beurteilt werden. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass UE, die während der Leukapherese auftreten, gemäß Protokoll CTL019B2206 erhoben und dokumentiert werden. Dieses Protokoll liegt nicht vor und kann nicht beurteilt werden.</p> <p>Validität</p> <p>UE werden in der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 vollständig und valide erhoben, sofern Patienten sich weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden. In der Studienphase vor Beginn der Therapie bzw. ab Studienmonat 12 in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase in der Studie ELIANA (B2202) erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. Sicherheitsendpunkten in den vorliegenden Studien ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.</p> <p>Des Weiteren werden UE, die aufgrund der Chemotherapie zur Überbrückung bis zur Infusion mit Tisagenlecleucel auftreten, nicht oder unzureichend erfasst. Dieser Teil der Therapie wird allerdings ebenfalls als relevant erachtet.</p> <p>Patientenrelevanz</p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der <u>Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse werden in die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel eingeschlossen. Die Darstellung der UE wird jedoch auf die Studienphasen beschränkt, in der eine vollumfängliche und valide Erfassung erfolgte.</p>

¹⁾ Definition UE von besonderem Interesse gemäß Studienprotokoll vom 28. August 2015. Im Studienprotokoll vom 28. April 2016, welches nach dem hier dargestellten Datenschnitt finalisiert wurde, werden andere UE von besonderem Interesse definiert: Zytokin-Freisetzungssyndrom, Febrile Neutropenie, Hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28, Infektionen, Transiente neurologische Ereignisse und Tumor-Lyse-Syndrom. Für diese UE von besonderem Interesse erfolgte die Ergebnisdarstellung.

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

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

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

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

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

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

Der pU legt historische Vergleichsstudien [11,13,14,15,17,31,32] zu den Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) vor. Aufgrund der mangelnden Übereinstimmung der historischen Vergleichspopulationen mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet sowie der fehlenden Informationen hinsichtlich Patientencharakteristika werden diese Vergleiche als hochgradig verzerrt und nicht valide eingestuft und in der Darstellung der Ergebnisse nicht berücksichtigt (siehe Abschnitt 3.2).

2.5.4 Statistische Methoden

ELIANA (B2202)

Der statistische Analyseplan (SAP) der Studie ELIANA (B2202) wurde am 29. Mai 2015 erstellt. Seitdem erfolgten drei Amendments, von denen zwei vor dem hier dargestellten Datenschnitt finalisiert wurden. Die Darstellung der statistischen Analysen bezieht sich deshalb auf das Amendment 2 vom 15. Oktober 2016.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung basiert auf dem primären Endpunkt, dem Ansprechen gemäß CR/CRi innerhalb von 3 Monaten nach Gabe von Tisagenlecleucel. Bei Patienten mit (r/r) B-Zell-ALL, die bereits zwei oder mehr Therapien erhielten, wurde nach Gabe von Clofarabin ein Ansprechen bei 20 % der betreffenden Patienten berichtet [13]. Ausgehend von diesen Ergebnissen formuliert der pU die Annahme, dass ein Ansprechen von 45 % der betreffenden Population mit einem Konfidenzintervall, dessen untere Grenze größer als 20 % ist, auf einem einseitigen Signifikanzniveau von $\alpha = 0,025$, einen bedeutsamen Effekt demonstrieren würde.

Basierend auf diesen Annahmen erläutert der pU, dass eine Fallzahl von 76 Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt würden, mehr als 95 % Power gewähren, um den o. g. Effekt zu zeigen. Gleichzeitig stellt der pU dar, dass die Zahl der Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden müssten, unklar sei, da keine Erfahrungen hinsichtlich Drop-out-Rate vor Infusion vorlägen. Der pU formuliert die Annahme, dass 20–25 % der eingeschlossenen Patienten wegen verschiedenster Gründe, u. a. Herstellungsprobleme, Verschlechterung des Gesundheitsstatus, nicht mit Tisagenlecleucel behandelt werden können, sodass ca. 95 Patienten in die Studie eingeschlossen werden sollten.

Analysepopulationen

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

- Enrolled Set: umfasst alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, deren Leukaphereseprodukt von der Herstellungsstätte für Tisagenlecleucel erhalten und akzeptiert wurde und die in die Studie eingeschlossen wurden (ITT-Population).

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

Statistische Modelle

Die Analysen wurden für alle Patienten, unabhängig von der Herstellungsstätte des Zellprodukts Tisagenlecleucel, gemeinsam geplant. Für die statistischen Analysen werden das FAS für Wirksamkeits- und Lebensqualitätsendpunkte und die Sicherheitspopulation für Sicherheitsendpunkte herangezogen.

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

Der primäre Endpunkt, Ansprechen innerhalb von 3 Monaten nach Infusion von Tisagenlecleucel, wird als Anteil Patienten dargestellt. Folgende Testhypothesen wurden formuliert:

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

Die Analyse folgt einem Gruppen-Sequentiellen-Design. Die zweiseitigen Konfidenzintervalle werden nach Clopper-Pearson berechnet, wobei das Signifikanzniveau nach dem O'Brien-Fleming-alpha-Spending-Ansatz nach Lan-DeMets [4] festgelegt wird. Die Studie wird nach Angaben des pU als erfolgreich bewertet, wenn die untere Grenze des zweiseitigen KI des primären Endpunkts $> 20\%$ ist.

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

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

Die Analyse erfolgt, wenn sowohl der primäre und der sekundäre Endpunkt (Ansprechen innerhalb von 3 Monaten bei Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus einer US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden) in der Studie erreicht wurden. Die zweiseitigen Konfidenzintervalle werden nach Clopper-Pearson berechnet, wobei das Signifikanzniveau von $2,5\%$ nach dem O'Brien-Fleming-alpha-Spending-Ansatz nach Lan-DeMets [4] festgelegt wird. Die Studie wird nach Angaben des pU als erfolgreich bewertet, wenn die untere Grenze des zweiseitigen KI des Endpunkts $> 15\%$ ist.

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

Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden nach Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet. Die entsprechenden Zensierungsregeln wurden im SAP festgelegt (vgl. 2.5.2). Alle weiteren in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

Fehlende Werte

Es wurden keine Ersetzungsverfahren für fehlende Werte festgelegt. Ausnahmen stellen fehlende Angaben beim Instrument PedsQL dar. Fehlten hier $\leq 50\%$ der Items einer Subskala, so wurde der Mittelwert der Items, zu denen Angaben vorlagen, als Imputationswert für die fehlenden Items herangezogen. Fehlten mehr als 50% der Angaben einer Subskala, so wurde die Subskala als fehlend gewertet.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für a priori bestimmte Merkmale durchgeführt, sofern jede Subgruppe mindestens 5 Patienten umfasst (siehe Tabelle 1).

ENSIGN (B2205J)

Der statistische Analyseplan (SAP) der Studie ENSIGN (B2205J) wurde am 12. Februar 2015 erstellt. Seitdem erfolgten zwei Amendments, die jedoch beide nach dem hier dargestellten Datenschnitt finalisiert wurden. Die Darstellung der statistischen Analysen bezieht sich deshalb auf den Original-SAP vom 12. Februar 2015.

Fallzahlplanung

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

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

Analysepopulationen

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

- Enrolled Set: umfasst alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, deren Leukaphereseprodukt von der Herstellungsstätte für Tisagenlecleucel erhalten und akzeptiert wurde und die in die Studie eingeschlossen wurden (ITT-Population).
- Full Analysis Set (FAS): umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.

Statistische Modelle

Für die statistischen Analysen werden das FAS für Wirksamkeits- und die Sicherheitspopulation für Sicherheitsendpunkte herangezogen.

Die primäre Analyse war vorgesehen, wenn die ersten 50 Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten hatten, 6 Monate Nachbeobachtungszeit erreichten bzw. aus der Studie ausgeschieden waren. Anschließend sind jährliche Aktualisierungen ausgewählter Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte geplant. Der finale Studienbericht wird erstellt, wenn alle Patienten die Studie abgeschlossen oder aus der Studie ausgeschieden sind.

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

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

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

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

Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben wurden nach Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet. Die entsprechenden Zensierungsregeln wurden im SAP festgelegt (vgl. 2.5.2). Alle weiteren in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

Fehlende Werte

Es wurden keine Ersetzungsverfahren für fehlende Werte festgelegt.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen werden für a priori bestimmte Merkmale durchgeführt, sofern jede Subgruppe mindestens 5 Patienten umfasst (siehe Tabelle 4).

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Studie ELIANA (B2202)

Der Verlauf der Studie ELIANA (B2202) ist in Tabelle 11 und im Flussdiagramm Abbildung 3 dargestellt. Insgesamt wurden 92 Patienten in die Studie eingeschlossen (ITT-Population). Von den 92 Patienten erhielten 75 Patienten eine Infusion mit Tisagenlecleucel (FAS). Die verbleibenden 17 Patienten wurden wegen unterschiedlicher Gründe nicht mit Tisagenlecleucel behandelt. Sowohl im Nutzendossier als auch im Studienbericht sind Angaben zur primären und sekundären Nachbeobachtung lediglich für die FAS, aber nicht für die ITT-Population verfügbar.

Alle behandelten Patienten (FAS) sind in die primäre Nachbeobachtung eingetreten. Von denen hat zum Datenschnitt mehr als die Hälfte die primäre Nachbeobachtung abgebrochen. In die sekundäre Nachbeobachtung sind 22 Patienten eingetreten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts

befinden sich noch 16 Patienten in dieser Studienphase. 14 Patienten befinden sich in der Nachbeobachtungsphase zum Überleben.

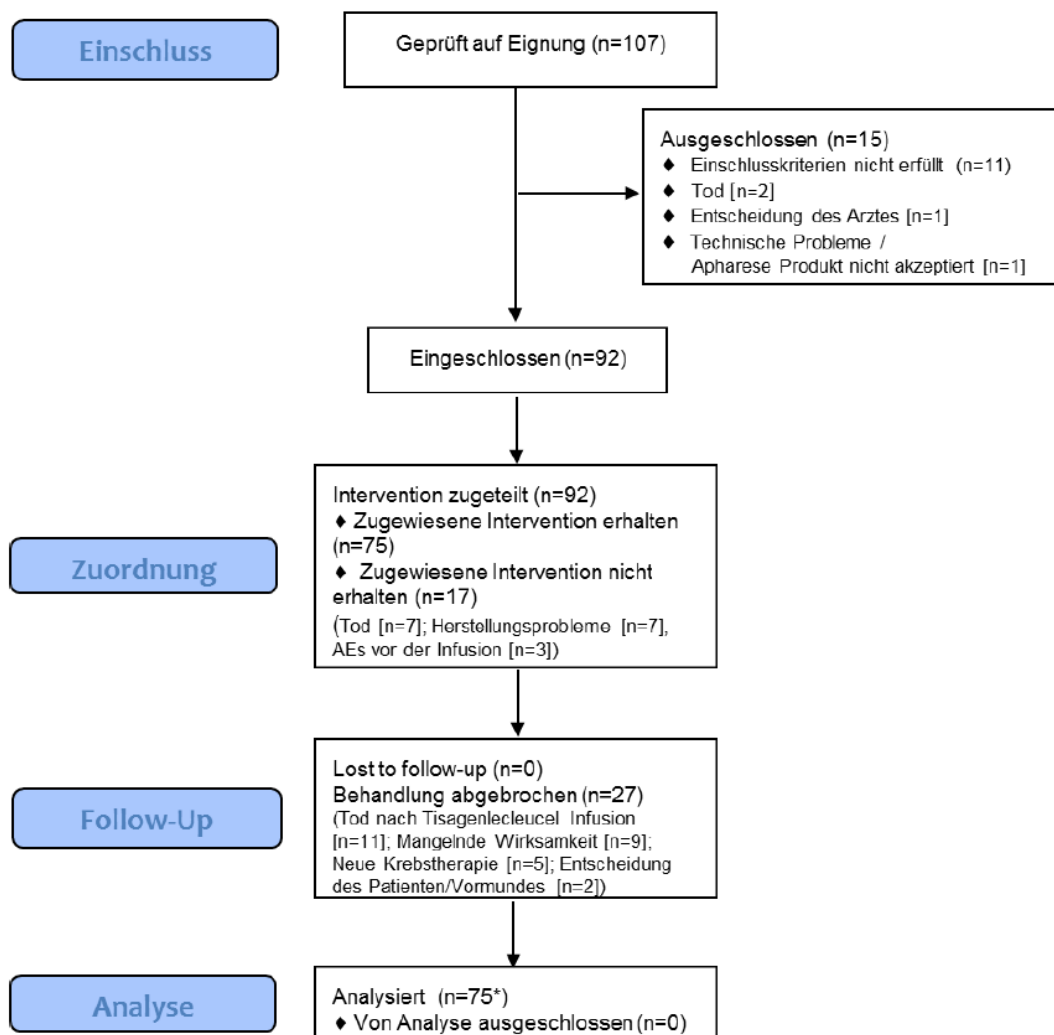
Die Beobachtungsdauer insgesamt betrug im Median 9,9 Monate, davon entfielen im Median 7,2 Monate auf die primäre Nachbeobachtung. Angaben zur Dauer der sekundären Nachbeobachtung als auch Angaben zur Nachbeobachtung in der ITT-Population waren den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zur Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017

ELIANA (B2202)	FAS N = 75	ITT N = 92
Eingeschlossene Patienten (Enrolled Set; ITT), n (%)	-	92 (100)
Studienabbruch ohne Infusion mit Tisagenlecleucel, n (%)		17 (18,5)
Aufgrund von Tod	-	7 (7,6)
Technische Probleme bei der Herstellung von Tisagenlecleucel		7 (7,6)
Auftreten von UE vor Infusion		3 (3,3)
Patienten mit Infusion mit Tisagenlecleucel (FAS), n (%)	75 (100)	75 (81,5)
Vorherige Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	72 (96)	73 (79) ¹⁾
Nachbeobachtung abgeschlossen	0	0
Weiterhin in Nachbeobachtung	48 (64)	48 (52,2)
Nachbeobachtung abgebrochen	27 (36)	27 (29,3)
Tod nach Gabe von Tisagenlecleucel	11 (14,7)	11 (12,0)
Mangelnde Wirksamkeit	9 (12)	9 (9,8)
Beginn einer neuen Therapie nach Ansprechen	5 (6,7)	5 (5,4)
Entscheidung des Patienten/Sorgeberechtigten	2 (2,7)	2 (2,2)
Eintritt in primäre Nachbeobachtung, n (%)	75 (100)	
Primäre Nachbeobachtung abgeschlossen	0	
Weiterhin in primärer Nachbeobachtung	32 (42,7)	
Abbruch der primären Nachbeobachtung	43 (57,3)	k. A.
Mangelnde Wirksamkeit	23 (30,7)	
Beginn einer neuen ALL-Therapie	13 (17,3)	
Tod	5 (6,7)	
Entscheidung des Patienten/Sorgeberechtigten	2 (2,7)	
Eintritt in sekundäre Nachbeobachtung, n (%)	22 (29,3)	
Sekundäre Nachbeobachtung abgeschlossen	0	
Weiterhin in sekundärer Nachbeobachtung	16 (21,3)	k. A.
Abbruch der sekundären Nachbeobachtung	6 (8,0)	
Tod	6 (8,0)	
Eintritt in Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben, n (%)	14 (18,7)	k. A.
Zeit in Tagen ab Einschluss in die Studie bis zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, Median (Min; Max)	45 (30; 105)	k. A.
Zeit ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, Median (Min; Max)	k. A.	k. A.
Dauer der primären Nachbeobachtung in Monaten, Median (Min; Max)	7,2 (0,4; 21,2)	k. A.
Dauer der sekundären Nachbeobachtung, Median (Min; Max)	k. A.	k. A.
Dauer der Nachbeobachtung in Monaten, Median (Min; Max)	9,9 (0,4; 22,8)	k. A.

¹⁾ Ein Patient in der ITT-Population erhielt eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und verstarb vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. Aus diesem Grund ist der Patient nicht vom FAS umfasst.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst



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

Abbildung 3: Flussdiagramm der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017

Der pU legt keine Charakteristika aller eingeschlossenen Patienten (ITT) der Studie ELIANA (B2202) vor, sondern beschränkt die Angaben auf die mit Tisagenlecleucel therapierten Patienten (FAS) (siehe Tabelle 12). Es kann keine Aussage getroffen werden, ob die FAS sich von der ITT-Population unterscheidet. Aus den Angaben zu Erkrankungsstatus und Anzahl der vorherigen Therapielinien geht nicht eindeutig hervor, ob alle Patienten das Anwendungsgebiet hinsichtlich des Erkrankungsstatus (refraktär oder rezidiert) bzw. Rezidivstatus (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) erfüllen.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation bei Einschluss in die Studie ELIANA (B2202)

Studie ELIANA (B2202)	FAS N = 75	ITT N = 92
Alter (Jahre), Median (Min; Max)	11 (3; 23)	k. A.
Geschlecht, n (%)		k. A.
Weiblich	32 (42,7)	
Männlich	43 (57,3)	
Ethnie (genetisch), n (%)		k. A.
Weiß	58 (77,3)	
Asiatisch	6 (8,0)	
Andere	11 (14,7)	
Gewicht, (kg)		k. A.
Mittelwert (SD)	42,4 (23,72)	
Median (Min; Max)	33,8 (14,4; 137,0)	
Karnofsky/Lansky-Performance-Status, n (%)		k. A.
100	26 (34,7)	
90	23 (30,7)	
80	13 (17,3)	
70	8 (10,7)	
60	2 (2,7)	
50	3 (4,0)	
< 50	0	
MRD im Knochenmark (Durchflusszytometrie), (%)		k. A.
Mittelwert (SD)	N = 70 51,9 (31,47)	
Median (Min; Max)	62,7 (0,16; 97,4)	
Blasten im Knochenmark, (%) ¹⁾		k. A.
Mittelwert (SD)	63,04 (30,9)	
Median (Min; Max)	74,0 (5,0; 98,5)	
ZNS-Status, n (%) ²⁾		k. A.
ZNS-1	63 (84,0)	
ZNS-2	10 (13,3)	
ZNS-3	1 (1,3)	
Unbekannt ³⁾	1 (1,3)	
Extramedulläre Erkrankung bei körperlicher Untersuchung, n (%)		k. A.
Ja	11 (14,7)	
Nein	64 (85,3)	
Alter bei ALL-Diagnose (Jahre), Median (Min; Max)	6,0 (0,4; 21)	k. A.
Anzahl vorheriger SZT, n (%)		k. A.
0	29 (38,7)	
1	40 (53,3)	
2	6 (8,0)	
Erkrankungsstatus, n (%)		k. A.
Primär refraktär	6 (8,0)	
Rezidiv	69 (92,0)	
Anzahl vorheriger Therapielinien		k. A.
Mittelwert (SD)	3,4 (1,55)	
Median (Min; Max)	3 (1; 8)	
Zeit zwischen ALL-Diagnose und 1. Rezidiv, (Monate) ⁴⁾		k. A.
Mittelwert (SD)	N = 69 32,8 (16,22)	
Median (Min; Max)	32,9 (1,0; 70,0)	

Studie ELIANA (B2202)	FAS N = 75	ITT N = 92
<i>Zeit zwischen letztem Rezidiv und Infusion mit Tisagenlecleucel, (Monate)⁴⁾</i>	N = 69	-
Mittelwert (SD)	4,2 (2,69)	
Median (Min; Max)	3,5 (1,5; 13,8)	

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

²⁾ ZNS-Status bestimmt gemäß National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (siehe Tabelle 8, Endpunkt Ansprechen)

³⁾ Lumbarpunktion war nicht erfolgreich.

⁴⁾ Darstellung bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit Rezidiv.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst

Protokollverletzungen

Es wurden bei 8 Patienten die Dosisvorgaben von Tisagenlecleucel nicht eingehalten, wobei 6 Patienten eine niedrigere und 2 Patienten eine höhere Dosis erhielten, als laut Fachinformation vorgesehen war.

Bei 22 der 75 behandelten Patienten traten Protokollverletzungen in der Studie ELIANA (B2202) auf. Bei einem Patienten trat eine schwere Protokollverletzung auf, da Erkrankungscharakteristika unvollständig zu Baseline erfasst wurden. Die anderen Protokollverletzungen wurden laut pU als geringfügig eingeschätzt. Hierzu zählten z. B. die unvollständige Erhebung des Krankheitsstatus nach Behandlung mit Tisagenlecleucel (n = 5), das Nichtvorhandensein der schriftlichen Einverständniserklärung zu Screening (n = 4), ein fehlender Schwangerschaftstest vor Infusion mit Tisagenlecleucel (n = 1).

Begleitmedikation

Bis auf einen Patienten erhielten alle Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und zur Überbrückung bis zur Gabe von Tisagenlecleucel. Die am häufigsten verwendeten antineoplastischen Therapien waren Cyclophosphamid (98,7 %), Fludarabin (86,7 %), Methotrexat (65,3 %), Cytarabin (62,7 %) und Vincristin (53,3 %). Aus den zusammengefassten Darstellungen zur Chemotherapie ist nicht ersichtlich, wie viele Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhielten. Bezogen auf die ITT-Population wird berichtet, dass 77 von 92 Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhielten.

Nach der Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten alle behandelten Patienten Begleitmedikationen. Am häufigsten wurden folgende ATC-Wirkstoffklassen verabreicht: Anilide (78,7 %), Serotonin-(5HT3)-Antagonisten (49,3 %) und Immunglobuline (48,0 %).

Studie ENSIGN (B2205J)

Der Verlauf der Studie ENSIGN (B2205J) ist in Tabelle 13 und im Flussdiagramm Abbildung 4 dargestellt. Insgesamt wurden 35 Patienten in die Studie eingeschlossen (Enrolled Set, ITT-Population). Von den 35 Patienten erhielten 29 Patienten eine Infusion mit Tisagenlecleucel. Die verbleibenden 6 Patienten wurden aufgrund von Herstellungsproblemen der Studienintervention bzw. aufgrund von Tod nicht mit Tisagenlecleucel behandelt. Sowohl im Nutzendossier als auch im Studienbericht sind Angaben zur primären und sekundären Nachbeobachtung lediglich für die FAS, aber nicht für die ITT-Population verfügbar.

Alle behandelten Patienten sind in die primäre Nachbeobachtung eingetreten, von denen zum Datenschnitt mehr als die Hälfte die primäre Nachbeobachtung abgebrochen haben und 4 Patienten diese Nachbeobachtungsphase abgeschlossen haben. In die sekundäre Nachbeobachtung sind 2 Patienten eingetreten und bereits verstorben. In der Nachbeobachtungsphase zum Überleben befinden sich zum Datenschnitt 13 Patienten.

Die Beobachtungsdauer insgesamt betrug im Median 6,4 Monate, davon entfielen im Median 5,7 Monate auf die primäre Nachbeobachtung. Angaben zur Dauer der sekundären Nachbeobachtung als auch Angaben zur Nachbeobachtung in der ITT-Population waren den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben zur Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016

ENSIGN (B2205J)	FAS N = 29	ITT N = 35
Eingeschlossene Patienten (Enrolled Set, ITT), n (%)	-	35 (100)
Studienabbruch ohne Infusion mit Tisagenlecleucel, n (%)		6 (17,1)
Aufgrund von Tod	-	4 (11,4)
Technische Probleme bei der Herstellung von Tisagenlecleucel		2 (5,7)
Patienten mit Infusion mit Tisagenlecleucel (FAS), n (%)	29 (100)	29 (82,9)
Vorherige Chemotherapie zur Lymphozytendepletion	27 (93)	28 (80,0) ¹⁾
Nachbeobachtung abgeschlossen	4 (13,8)	4 (11,4)
Weiterhin in Nachbeobachtung	8 (27,6)	8 (22,9)
Nachbeobachtung abgebrochen	17 (58,6)	17 (48,6)
Tod	3 (10,3)	3 (8,6)
Mangelnde Wirksamkeit	14 (48,3)	14 (40,0)
Eintritt in primäre Nachbeobachtung, n (%)	29 (100)	
Primäre Nachbeobachtung abgeschlossen	4 (13,8)	
Weiterhin in primärer Nachbeobachtung	6 (20,7)	
Abbruch der primären Nachbeobachtung	19 (65,5)	k. A.
Mangelnde Wirksamkeit	14 (48,3)	
Tod	3 (10,3)	
Beginn einer neuen ALL-Therapie	2 (6,9)	
Eintritt in sekundäre Nachbeobachtung, n (%)	2 (6,9)	k. A.
Weiterhin in sekundärer Nachbeobachtung	2 (6,9)	
Eintritt in Nachbeobachtung bzgl. Gesamtüberleben, n (%)	13 (44,8)	k. A.
Zeit ab Einschluss in die Studie bis zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, Median (Min; Max)	k. A.	k. A.
Zeit ab Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis zur Behandlung mit Tisagenlecleucel, Median (Min; Max)	k. A.	k. A.
Dauer der primären Nachbeobachtung in Monaten, Median (Min; Max)	5,7 (0,4; 14,0)	k. A.
Dauer der sekundären Nachbeobachtung, Median (Min; Max)	k. A.	k. A.
Dauer der Nachbeobachtung in Monaten, Median (Min; Max)	6,4 (0,4; 14,0)	k. A.

¹⁾ Ein Patient in der ITT-Population erhielt eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und verstarb vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. Aus diesem Grund ist der Patient nicht vom FAS umfasst.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst

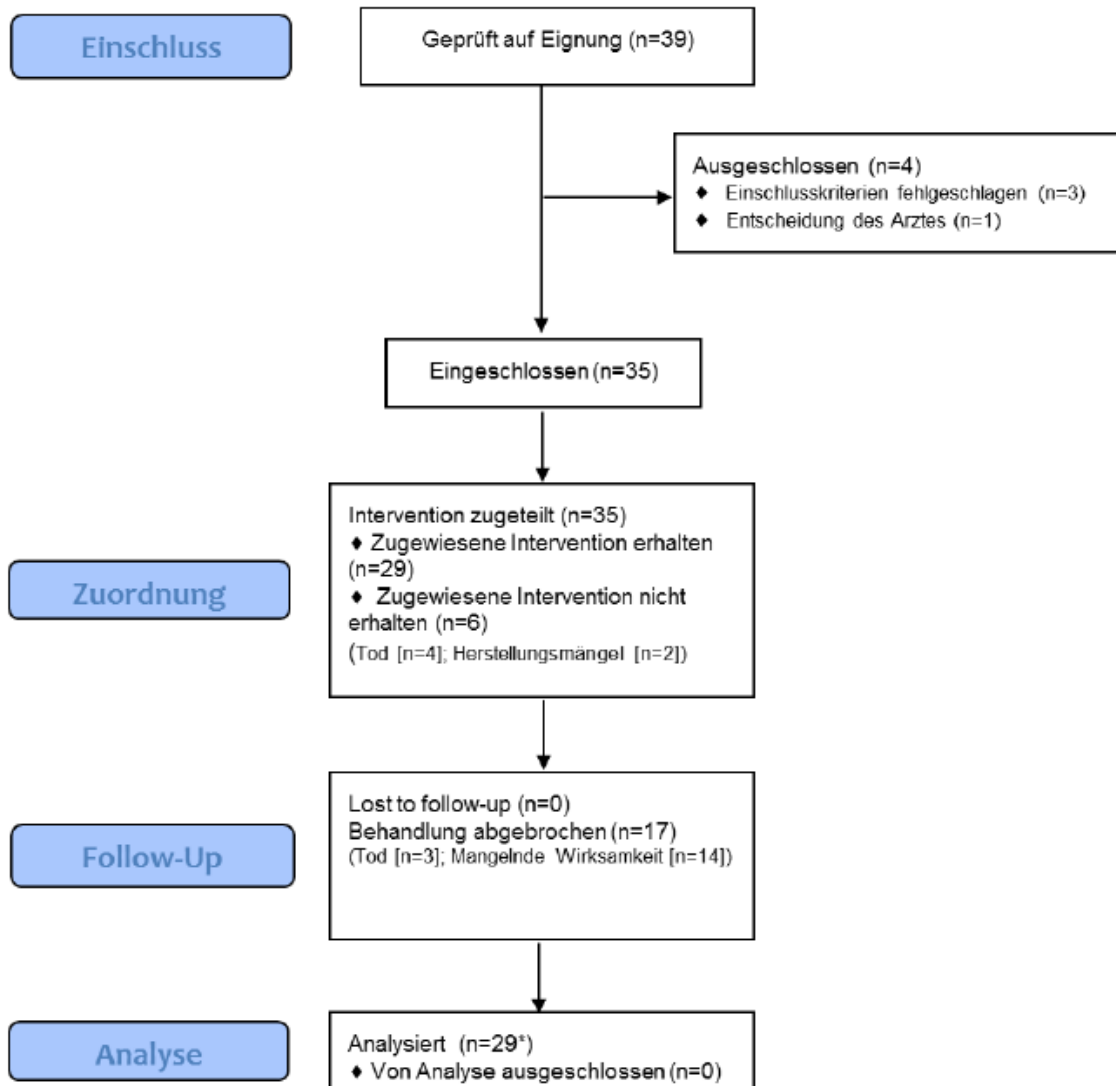


Abbildung 4: Flussdiagramm der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016

Der pU legt keine Charakteristika aller eingeschlossenen Patienten (ITT) der Studie ENSIGN (B2205J) vor, sondern beschränkt die Angaben auf die mit Tisagenlecleucel therapierten Patienten (FAS) (siehe Tabelle 14). Es kann keine Aussage getroffen werden, ob die FAS sich von der ITT-Population unterscheidet. Aus den Angaben zu Erkrankungsstatus und Anzahl der vorherigen Therapielinien geht nicht eindeutig hervor, ob alle Patienten das Anwendungsgebiet hinsichtlich Erkrankungsstatus (refraktär oder rezidiert) bzw. Rezidivstatus (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) erfüllen.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation bei Einschluss in die Studie ENSIGN (B2205J)

Studie ENSIGN (B2205J)	FAS N = 29	ITT N = 35
<i>Alter (Jahre), Median (Min; Max)</i>	12 (3; 25)	k. A.
<i>Geschlecht, n (%)</i>		k. A.
Weiblich	18 (62,1)	
Männlich	11 (37,9)	
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		k. A.
Weiß	25 (86,2)	
Asiatisch	2 (6,9)	
Andere	2 (6,9)	
<i>Gewicht, (kg)</i>		k. A.
Mittelwert (SD)	42,3 (19,59)	
Median (Min; Max)	42,6 (16,2; 84,0)	
<i>Karnofsky/Lansky-Performance-Status, n (%)</i>		k. A.
100	9 (31,0)	
90	12 (41,4)	
80	6 (20,7)	
70	0	
60	1 (3,4)	
50	1 (3,4)	
< 50	0	
<i>MRD im Knochenmark (Durchflusszytometrie), (%)</i>		k. A.
Mittelwert (SD)	N = 27 54,1 (33,6)	
Median (Min; Max)	68,3 (1,5; 99,0)	
<i>Blasten im Knochenmark, (%)¹⁾</i>		k. A.
Mittelwert (SD)	68,20 (27,31)	
Median (Min; Max)	83,5 (12,0; 98,0)	
<i>ZNS-Status, n (%)²⁾</i>		k. A.
ZNS-1	26 (89,7)	
ZNS-2	3 (10,3)	
<i>Extramedulläre Erkrankung bei körperlicher Untersuchung, n (%)</i>		k. A.
Ja	2 (6,9)	
Nein	27 (93,1)	
<i>Alter bei ALL-Diagnose (Jahre), Median (Min; Max)</i>	7 (1; 19)	k. A.
<i>Anzahl vorheriger SZT, n (%)</i>		k. A.
0	12 (41,4)	
1	15 (51,7)	
2	2 (6,9)	
<i>Erkrankungsstatus, n (%)³⁾</i>		k. A.
Primär refraktär	2 (6,9)	
Chemorefraktär	2 (6,9)	
Rezidiv	25 (86,2)	
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, Median (Min; Max)</i>	3 (1; 9)	k. A.
<i>Zeit zwischen ALL-Diagnose und 1. Rezidiv, (Monate)⁴⁾</i>		k. A.
Mittelwert (SD)	N = 27 33,2 (25,22)	
Median (Min; Max)	26 (9; 108)	

Studie ENSIGN (B2205J)	FAS N = 29	ITT N = 35
Zeit zwischen letztem Rezidiv und Infusion mit Tisagenlecleucel, (Monate) ⁴⁾	N = 27	-
Mittelwert (SD)	3,0 (1,63)	
Median (Min; Max)	2,6 (1,3; 8,2)	

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

²⁾ ZNS-Status bestimmt gemäß National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines (siehe Tabelle 8, Endpunkt Ansprechen)

³⁾ Primär refraktär: Patient erreicht keine Komplettremission (CR) vor Beginn der Studie; Chemorefraktär: Komplettremission wurde nach Rezidiv nach der 1. Therapielinie nicht erreicht; Rezidiv: Patient erlitt mindestens ein Rezidiv vor Eintritt in die Studie und erfüllt nicht die Kriterien eines chemorefraktären Krankheitsstatus.

⁴⁾ Berechnung bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit rezidiviertem und chemorefraktärem Krankheitsstatus.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst

Protokollverletzungen

Von den behandelten Patienten erhielten 5 Patienten (17,2 %) eine geringere Dosis Tisagenlecleucel, als laut Fachinformation vorgesehen war.

Bei 4 der 29 behandelten Patienten traten Protokollverletzungen in der Studie ENSIGN (B2205J) auf, wobei es sich laut pU um geringfügige Protokollverletzungen handelt. Dies waren u. a. nicht vorhandener Influenzatest vor Gabe von Tisagenlecleucel, Nichterfüllung von Laborparametern bei Einschluss in die Studie oder Abweichungen von der Altersvorgabe bei ALL-Diagnose.

Begleitmedikation

Alle 29 Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, erhielten eine antineoplastische Therapie (Brückenchemotherapie) vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Die am häufigsten verwendeten antineoplastischen Therapien waren Stickstofflost-Analoga (96,6 % Patienten), Purinanaloga (93,1 % Patienten), Methotrexat (65,5 % Patienten) und Vinkaalkaloide und deren Derivate (58,6 % Patienten).

Nach der Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten alle behandelten Patienten Begleitmedikationen. Die am häufigsten verabreichten Begleitmedikationen nach ATC-Wirkstoffklasse waren Anilide (62,1 % Patienten), natürliche Opiumalkaloide (55,2 % Patienten) und Cephalosporine der 4. Generation (48,3 % Patienten).

2.6.2 Mortalität

Gesamtüberleben

Zum Datenschnitt am 25.04.2017 sind 33 der 92 Teilnehmer der Studie ELIANA (B2202) verstorben. Für das Enrolled Set (ITT-Population) legt der pU keine Auswertungen zum Gesamtüberleben vor. Die hier dargestellten Ergebnisse der ITT-Population basieren auf eigenen Berechnungen aus Angaben im Rahmen der Sicherheit und aus den berichteten Todesfällen des FAS.

Für das FAS, das sind jene Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, legt der pU Untersuchungen zum Gesamtüberleben vor (Tabelle 15). Die mediane Beobachtungszeit beträgt 10,48 Monate. Von 75 behandelten Patienten verstarben 19 innerhalb der Nachbeobachtungszeit.

Das mediane Überleben betrug 19,1 Monate und zu Studienmonat 6 waren noch 90,3 % bzw. zu Studienmonat 12 noch 76,4 % der Patienten am Leben.

Tabelle 15: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017

Studie ELIANA (B2202)	FAS (N = 75)	ITT (N = 92)
Tod, n (%)	19 (25,3)	33 (35,9) ¹⁾
Zensierungen, n (%)	56 (74,7)	
Lebend	55 (73,3)	k. A.
Keine Nachbeobachtung möglich	1 (1,3)	
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	10,48	k. A.
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾	19,1 [15,2; n. b.]	k. A.
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ³⁾	90,3 [80,7; 95,3]	k. A.
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ³⁾	76,4 [62,7; 85,5]	k. A.

¹⁾ Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 14 der 17 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angabe Mortalität selbst berechnet aus Anzahl der Todesfälle vor Infusion (N = 14) und Anzahl der Todesfälle in der FAS (N = 19).

²⁾ Perzentile mit 95%-Konfidenzintervall wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

³⁾ Das Gesamtüberleben stellt die Wahrscheinlichkeit eines Patienten dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; n. b.: nicht berechenbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier

Zum Datenschnitt am 01.02.2016 legt der pU in der Studie ENSIGN (B2205J) keine Auswertungen zum Gesamtüberleben in der ITT-Population vor. Genaue Angaben zur Anzahl der Todesfälle in der ITT-Population sind aufgrund der fehlenden Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Sicherheit nicht möglich. Die Anzahl der Todesfälle beträgt mindestens 14 und maximal 16 Ereignisse in der ITT-Population. Die hier dargestellte Spanne an Todesfällen resultiert aus den Angaben zum Studienverlauf bzw. aus der Differenz zwischen FAS- und ITT-Population. Gemäß Studienverlauf (Abbildung 4) verstarben mindestens 4 der 6 Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten. Jedoch könnten auch die verbleibenden 2 Patienten, für die Tisagenlecleucel nicht hergestellt werden konnte, bis zum Datenschnitt verstorben sein. Als Ausdruck der Unsicherheit hinsichtlich der tatsächlich ereigneten Todesfälle in der ITT-Population wird eine Spanne dargestellt.

Für das FAS stellt der pU Untersuchungen zum Gesamtüberleben dar (Tabelle 16). Die mediane Beobachtungszeit beträgt 7,29 Monate. Von 29 behandelten Patienten verstarben 10 innerhalb der Nachbeobachtungszeit. Die mediane Überlebensdauer war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Zu Studienmonat 6 waren noch 75,7 % bzw. zu Studienmonat 12 noch 61,7 % der behandelten Patienten am Leben.

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016

Studie ENSIGN (B2205J)	FAS (N = 29)	ITT (N = 35)
Tod, n (%)	10 (34,5)	14 bis 16 ¹⁾ (40,0 bis 45,7)
Zensierungen, n (%)	19 (65,5)	
Lebend	18 (62,1)	k. A.
Keine Nachbeobachtung möglich	1 (3,4)	
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	7,29	k. A.
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] ²⁾	n. b. [6,9; n. b.]	k. A.
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ³⁾	75,7 [55,7; 87,6]	k. A.
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] ³⁾	61,7 [39,7; 77,6]	k. A.

¹⁾ Angabe basiert auf eigenen Berechnungen und fußt auf den Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf (n = 4 Todesfälle) innerhalb der Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, und der Differenz zwischen ITT- und FAS-Population (n = 6) sowie der Anzahl der Todesfälle in der FAS (n = 10).

²⁾ Perzentile mit 95%-Konfidenzintervall wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

³⁾ Das Gesamtüberleben stellt die Wahrscheinlichkeit eines Patienten dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-Konfidenzintervalle und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; n. b.: nicht berechenbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier

2.6.3 Morbidität

Ansprechen (CR/CRi) – primärer Endpunkt

Tabelle 17: Ergebnisse zum primären Endpunkt Ansprechen¹⁾ (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017

Studie ELIANA (B2202)	FAS (N = 75)	ITT (N = 92)
Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 3 Monaten, n (%)	61 (81,3)	
CR	45 (60,0)	k. A.
CRi	16 (21,3)	
Ansprechrate [95%-KI] ^{2) 3)}	81,3 [70,7; 89,4]	k. A.

¹⁾ Bewertung durch unabhängiges Reviewkomitee (IRC)

²⁾ Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson

³⁾ Gemäß Präspezifikationen im SAP sollte das Signifikanzniveau nach dem O'Brien-Fleming-alpha-spending-Ansatz von LanDeMet bestimmt werden. Es ist unklar, ob diese Anpassung des Signifikanzniveaus vorgenommen wurde.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst; KI: Konfidenzintervall; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung

Das Ansprechen gemäß CR/CRi, bewertet durch ein unabhängiges Reviewkomitee, stellt in beiden Studien den primären Endpunkt dar. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt. Dabei wurde in der Studie ELIANA (B2202) auf das Ansprechen innerhalb von 3 Monaten und in der Studie ENSIGN (B2205J) auf das Ansprechen innerhalb von 6 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel abgestellt. Der pU präsentiert keine Analysen basierend auf allen in die Studien

eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set – ITT-Population), sondern beschränkt die Analysen auf das FAS, also Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Von den behandelten Patienten zeigten 81,3 % in der Studie ELIANA (B2202) bzw. 69,0 % in der Studie ENSIGN (B2205J) ein Ansprechen gemäß CR/CRi. Der überwiegende Teil der Patienten in beiden Studien wies ein komplettes Ansprechen nach CR auf. Die Ergebnisse der a priori geplanten Subgruppenanalysen unterscheiden sich nicht von den Ergebnissen in der FAS. Das Ansprechen und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle aller untersuchten Subgruppen zeigen überschneidende Konfidenzintervalle.

Tabelle 18: Ergebnisse zum primären Endpunkt Ansprechen¹⁾ (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016

Studie ENSIGN (B2205J)	FAS (N = 29)	ITT (N = 35)
Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten, n (%)	20 (69,0)	
CR	18 (62,1)	k. A.
CRi	2 (6,9)	
Ansprechrate [98,95%-KI] ^{2) 3)}	69,0 [43,6; 88,1]	
p-Wert	< 0,0001 ⁴⁾	k. A.

¹⁾ Bewertung durch unabhängiges Reviewkomitee (IRC)

²⁾ Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson

³⁾ Das Signifikanzniveau wurde nach dem O'Brien-Fleming-alpha-spending-Ansatz von LanDeMet bestimmt, was jedoch im zum Datenschnitt gültigen SAP der Studie ENSIGN (B2205J) nicht präspezifiziert war.

⁴⁾ P-Wert zeigt statistische Signifikanz (einseitiger Test) bei a-Level von 0,0052. Die Nullhypothese, dass die Ansprechrate $\leq 0,2$ beträgt, wurde abgelehnt.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe verfügbar; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-To-Treat-Population, die alle eingeschlossenen Patienten umfasst; KI: Konfidenzintervall; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung

Rezidivfreies Überleben

Der Endpunkt RFS wird ergänzend dargestellt. In der Studie ELIANA (B2202) erreichten 61 Patienten ein Ansprechen gemäß CR/CRi. Diese Patienten wurden in die Analyse des RFS einbezogen. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 7,49 Monate. Während der Nachbeobachtungszeit traten 17 Ereignisse auf. Den Ausführungen des pU zum RFS ist nicht zu entnehmen, zu welchem Anteil die Ereignisse durch Rezidive bzw. Todesfälle bedingt waren. Darüber hinaus sind die Gründe der Zensierungen, z. B. Erhalten einer SZT, Abbruch der Studie, Lost to Follow-up oder Lebend bei Datenschnitt, nicht berichtet.

Das mediane RFS war zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Zu Studienmonat 6 waren 79,5 % der Patienten mit vorherigem Ansprechen am Leben und ohne Auftreten eines Rezidivs.

Tabelle 19: Ergebnisse zum Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017

Studie ELIANA (B2202)	FAS (N = 75)
Patienten mit CR/CRi innerhalb von 3 Monaten ¹⁾ , n	61
Ereignisse ²⁾ , n (%) ³⁾	17 (27,9)
Zensierungen ⁴⁾ , n (%)	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	7,49

Studie ELIANA (B2202)	FAS (N = 75)
RFS-Dauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁵⁾	n. b. [8,6; n. b.]
RFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	79,5 [65,1; 88,5]

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

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

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

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

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

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

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

In der Studie ENSIGN (B2205J) erreichten 20 Patienten ein Ansprechen gemäß CR/CRi. Diese Patienten wurden in die Analyse des RFS einbezogen. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 6,41 Monate. Während der Nachbeobachtungszeit traten 8 Ereignisse auf, zu denen aus den Ausführungen des pU zum RFS nicht zu entnehmen ist, welcher Anteil durch Rezidive bzw. Todesfälle bedingt war. Darüber hinaus sind die Gründe der Zensierungen, z. B. Erhalten einer SZT, Abbruch der Studie, Lost to Follow-up oder Lebend bei Datenschnitt, nicht berichtet.

Das mediane RFS war zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Zu Studienmonat 6 waren 66,4 % der Patienten mit vorherigem Ansprechen am Leben und ohne Auftreten eines Rezidivs.

Tabelle 20: Ergebnisse zum Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016

Studie ENSIGN (B2205J)	FAS (N = 29)
Patienten mit CR/CRi innerhalb von 6 Monaten ¹⁾ , n	20
Ereignisse ²⁾ , n (%) ³⁾	8 (40,0)
Zensierungen ⁴⁾ , n (%)	k. A.
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	6,41
RFS-Dauer (in Monaten), Median [95%-KI] ⁵⁾	n. b. [5,4; n. b.]
RFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	66,4 [39,3; 83,6]

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

²⁾ Laut Studienbericht waren alle Ereignisse Rezidive, die durch das IRC bestätigt wurden. Bei keinem Patienten trat das Ereignis Tod vor dem Ereignis Rezidiv auf.

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

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

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

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

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

Minimale Resterkrankung (MRD-Negativität)

Der Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD-Negativität) wird ergänzend dargestellt. In der Studie ELIANA (B2202) erreichten bis zum Datenschnitt am 25.04.2017 61 Patienten ein Ansprechen gemäß CR/CRi, sodass bei diesen Patienten die Messung der minimalen Resterkrankung erfolgte. Alle Patienten der Studie ELIANA (B2202), die innerhalb von 3 Monaten nach Infusion von Tisagenlecleucel ein Ansprechen (CR/CRi) aufwiesen, zeigten einen MRD-negativ-Status im Knochenmark.

Tabelle 21: Ergebnisse zum Endpunkt MRD-negativ-Status in der Studie ELIANA (B2202) zum Datenschnitt 25.04.2017

Studie ELIANA (B2202)	FAS (N = 75)
Patienten mit CR/CRi innerhalb von 3 Monaten ¹⁾ , n	61
Status MRD-negativ im Knochenmark, n (%) [95%-KI] ²⁾	61 (81,3) [70,7; 89,4]

¹⁾ Bewertung des Ansprechens durch unabhängiges Reviewkomitee (IRC)

²⁾ Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson

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

In der Studie ENSIGN (B2205J) erreichten bis zum Datenschnitt am 01.02.2016 20 Patienten ein Ansprechen gemäß CR/CRi, sodass bei diesen Patienten die Messung der minimalen Resterkrankung erfolgte. 18 der 20 untersuchten Patienten der Studie ENSIGN (B2205J), die innerhalb von 6 Monaten nach Infusion von Tisagenlecleucel ein Ansprechen (CR/CRi) aufwiesen, zeigten einen MRD-negativ-Status im Knochenmark. Bei den anderen beiden Patienten lag der Blastenanteil zwischen 0,01 und < 5 %.

Tabelle 22: Ergebnisse zum Endpunkt MRD-negativ-Status in der Studie ENSIGN (B2205J) zum Datenschnitt 01.02.2016

Studie ENSIGN (B2205J)	FAS (N = 29)
Patienten mit CR/CRi innerhalb von 6 Monaten ¹⁾ , n	20
Status MRD-negativ im Knochenmark, n (%) [95%-KI] ²⁾	18 (62,1) [42,3; 79,3]

¹⁾ Bewertung des Ansprechens durch unabhängiges Reviewkomitee (IRC)

²⁾ Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson

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

EQ-5D VAS

Die vom pU vorgelegten Analysen und deren Ergebnisse zum Endpunkt EQ-5D VAS werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Weitere Ausführungen hierzu sind dem Abschnitt 3.3 zu entnehmen.

2.6.4 Lebensqualität

PedsQL

Die vom pU vorgelegten Analysen und deren Ergebnisse zum Endpunkt PedsQL werden in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Weitere Ausführungen hierzu sind dem Abschnitt 3.4 zu entnehmen.

2.6.5 Sicherheit

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

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

In der Studie ELIANA (B2202) erhielten 72 der 75 mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Ein Patient erhielt eine Chemotherapie, starb aber vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. Drei Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, erhielten keine Chemotherapie. Insgesamt wurden bis zum Datenschnitt 75 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Dabei erhielten die Patienten eine mediane (Min–Max) Dosis von $1,0 \times 10^8$ CAR-T-Zellen ($0,03$ – $2,6 \times 10^8$). Gewichtsadjustiert belief sich die Dosis im Median (Min–Max) auf $3,1 \times 10^6$ CAR-T-Zellen ($0,2$ – $5,4 \times 10^6$). 67 der 75 therapierten Patienten erhielten eine Dosis innerhalb der Vorgaben der Fachinformation, 6 von 75 wurden mit einer niedrigeren und 2 Patienten mit einer höheren Dosis als vorgesehen behandelt.

Nähere Angaben zur Nachbeobachtungsdauer bzgl. UE sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Die zusammenfassende Darstellung der UE, UE CTCAE-Grade 3/4 und SUE der Studie ELIANA (B2202) findet sich in Tabelle 23.

Tabelle 23: Zusammenfassung der UE in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017

Patienten mit mindestens einem ...	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 73	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 75	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70
UE, n (%)	58 (79,5)	74 (98,7)	65 (92,9)
UE CTCAE-Grad 3/4 ¹⁾ , n (%)	30 (41,1)	62 (82,7)	31 (44,3)
SUE, n (%)	8 (11,0)	51 (68,0)	22 (31,4)

¹⁾ Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU.

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

In der Studie ENSIGN (B2205J) erhielten 27 der 29 mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Ein Patient erhielt eine Chemotherapie, starb aber vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. Zwei Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, erhielten keine Chemotherapie. Insgesamt wurden bis zum Datenschnitt 29 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Dabei erhielten die Patienten eine mediane (Min–Max) Dosis von $1,50 \times 10^8$ CAR-T-Zellen ($0,1\text{--}2,5 \times 10^8$). Gewichtsadjustiert belief sich die Dosis im Median (Min–Max) auf $5,0 \times 10^6$ CAR-T-Zellen ($0,2\text{--}5,0 \times 10^6$). 24 der 29 therapierten Patienten erhielten eine Dosis innerhalb der Vorgaben der Fachinformation und 5 von 29 wurden mit einer niedrigeren Dosis als vorgesehen behandelt.

Nähere Angaben zur Nachbeobachtungsdauer bzgl. UE sind den Studienunterlagen nicht zu entnehmen.

Die zusammenfassende Darstellung der UE, UE CTCAE-Grade 3/4 und SUE der Studie ENSIGN (B2205J) findet sich in Tabelle 24.

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016

Patienten mit mindestens einem ...	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 28	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21
UE, n (%)	23 (82,1)	28 (96,6)	19 (90,5)
UE CTCAE-Grad 3/4 ¹⁾ , n (%)	13 (46,4)	24 (82,8)	10 (47,6)
SUE, n (%)	4 (14,3)	23 (79,3)	7 (33,3)

¹⁾ Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU.

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

Unerwünschte Ereignisse und UE CTCAE-Grad 3/4

In Tabelle 25 sind die UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ sowie UE CTCAE-Grades 3/4 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie ELIANA (B2202) für die ausgewählten Studienphasen dargestellt.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wiesen 58 Patienten (79,5 %) UE bzw. 30 Patienten (41,1 %) UE Grad 3/4 auf. UE traten dabei in den SOC Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen bei mind. 20 % der behandelten Patienten auf. UE Grad 3/4 wurden während der Chemotherapie zur

Lymphozytendepletion seltener beobachtet. In der SOC Untersuchung traten während dieser Studienphase am häufigsten UE, nämlich bei 24,7 % der Patienten auf.

Ein Patient, der eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhielt, verstarb vor der Infusion mit Tisagenlecleucel an Atemstillstand mit einer Pilzinfektion als Begleiterkrankung.

In der Studienphase ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis 8 Wochen nach Infusion traten bei einem Großteil der Patienten UE und UE der CTCAE-Grade 3/4 auf. Am häufigsten waren UE in den SOC Erkrankungen des Immunsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, die bei mind. 60 % der Patienten auftraten. UE im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom traten mit Abstand am häufigsten auf, bei 58 Patienten (77,3 %). Danach folgten Pyrexie und verminderter Appetit mit einer Inzidenz von 24 Patienten (32 %). UE der Schweregrade 3/4 traten bei mind. 40 % der behandelten Patienten in den SOC Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Immunsystems und Untersuchungen auf. Im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom belief sich die Inzidenz für Ereignisse der Schweregrade 3/4 auf 35 Patienten (46,7 %).

In der Studienphase 9 Wochen bis 12 Monate nach Infusion mit Tisagenlecleucel traten bei mehr als 90 % der beobachteten Patienten UE und bei mehr als 40 % UE der Schweregrade 3/4 auf. Am häufigsten wurden UE in der SOC Infektionen und Infestationen mit 50 % betroffener Patienten verzeichnet. Dies war gefolgt von der SOC Untersuchungen mit 42,9 %. UE der Schweregrade 3/4 zeigten sich am häufigsten in den SOC Infektionen und Infestationen und Untersuchungen mit einer Inzidenz von mind. 20 %. Im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde in dieser Studienphase die Darstellungsgrenze von 10 % bzw 5 % nicht erreicht.

Tabelle 25: UE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE CTCAE-Grad 3/4 in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term,	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 73		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 75		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	13 (17,8)	11 (15,1)	46 (61,3)	37 (49,3)	11 (15,7)	4 (5,7)
Anämie	8 (11,0)	6 (8,2)	21 (28,0)	8 (10,7)	-	-
Febrile Neutropenie	-	4 (5,5)	26 (34,7)	26 (34,7)	-	-
Herzerkrankungen	-	-	21 (28,0)	8 (10,7)	-	-
Tachykardie	-	-	17 (22,7)	-	-	-
Erkrankungen des Auges	-	-	8 (10,7)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (30,1)	-	46 (61,3)	14 (18,7)	14 (20,0)	-
Erbrechen	-	-	21 (28,0)	-	-	-
Nausea	11 (15,1)	-	16 (21,3)	-	-	-
Diarrhö	-	-	14 (18,7)	-	-	-
Abdominalschmerz	-	-	11 (14,7)	-	-	-
Obstipation	-	-	11 (14,7)	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (17,8)	-	40 (53,3)	11 (14,7)	21 (30,0)	-
Pyrexie	-	-	24 (32,0)	8 (10,7)	11 (15,7)	-
Fatigue	-	-	11 (14,7)	-	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen	-	-	13 (17,3)	4 (5,3)	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 73		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 75		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	62 (82,7)	38 (50,7)	12 (17,1)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	58 (77,3)	35 (46,7)	-	-
Hypogammaglobulinämie	-	-	18 (24,0)	4 (5,3)	7 (10,0)	-
Infektionen und Infestationen	10 (13,7)	5 (6,8)	32 (42,7)	18 (24,0)	35 (50,0)	19 (27,1)
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	7 (10,0)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	10 (13,3)	-	9 (12,9)	-
Untersuchungen	23 (31,5)	18 (24,7)	52 (69,3)	41 (54,7)	30 (42,9)	14 (20)
Leukozytenzahl vermindert	10 (13,7)	10 (13,7)	20 (26,7)	14 (18,7)	9 (12,9)	-
Neutrophilenzahl vermindert	-	6 (8,2)	19 (25,3)	16 (21,3)	10 (14,3)	7 (10,0)
Lymphozytenzahl vermindert	-	6 (8,2)	14 (18,7)	13 (17,3)	-	-
Thrombozytenzahl vermindert	-	6 (8,2)	20 (26,7)	13 (17,3)	-	-
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	-	19 (25,3)	11 (14,7)	-	-
Alanin-Aminotransferase erhöht	-	-	18 (24,0)	6 (8,0)	-	-
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	12 (16,0)	12 (16,0)	-	-
INR erhöht	-	-	9 (12,0)	-	-	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (20,5)	4 (5,5)	45 (60,0)	28 (37,3)	14 (20,0)	5 (7,1)
Verminderter Appetit	-	-	24 (32,0)	11 (14,7)	-	-
Hypokaliämie	-	-	19 (25,3)	11 (14,7)	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 73		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 75		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Hypophosphatämie	-	-	17 (22,7)	9 (12,0)	-	-
Hypokalzämie	-	-	16 (21,3)	5 (6,7)	-	-
Hypoalbuminämie	-	-	10 (13,3)	-	-	-
Hyperglykämie	-	-	8 (10,7)	4 (5,3)	-	-
Hypervolämie	-	-	-	4 (5,3)	-	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	-	-	32 (42,7)	5 (6,7)	14 (20,0)	-
Myalgie	-	-	9 (12,0)	-	-	-
Schmerzen in den Extremitäten	-	-	9 (12,0)	-	-	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	-	39 (52,0)	10 (13,3)	14 (20,0)	-
Kopfschmerz	-	-	23 (30,7)	-	10 (14,3)	-
Enzephalopathie	-	-	8 (10,7)	4 (5,3)	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	-	-	28 (37,3)	6 (8,0)	10 (14,3)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	18 (24,0)	8 (10,7)	-	-
Akute Nierenverletzung	-	-	8 (10,7)	6 (8,0)	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	-	38 (50,7)	21 (28,0)	20 (28,6)	6 (8,6)
Hypoxie	-	-	15 (20,0)	10 (13,3)	-	-
Lungenödem	-	-	12 (16,0)	7 (9,3)	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term, Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 73		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 75		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Husten	-	-	9 (12,0)	-	10 (14,3)	-
Tachypnoe	-	-	8 (10,7)	4 (5,3)	-	-
Atemstillstand	-	-	-	4 (5,3)	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	9 (12,3)	-	26 (34,7)	-	17 (24,3)	-
Gefäßerkrankungen	-	-	27 (36,0)	17 (22,7)	-	4 (5,7)
Hypotonie	-	-	21 (28,0)	14 (18,7)	-	-
Hypertonie	-	-	12 (16,0)	4 (5,3)	-	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungsyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

²⁾ Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU.

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

In Tabelle 26 sind die UE mit einer Inzidenz $\geq 10\%$ sowie UE CTCAE-Grades 3/4 mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ der Studie ENSIGN (B2205J) für die ausgewählten Studienphasen dargestellt.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wiesen 23 Patienten (82,1 %) UE bzw. 13 Patienten (46,5 %) UE Grad 3/4 auf. UE traten dabei in den SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes bei mind. 20 % der behandelten Patienten auf. UE Grad 3/4 wurden während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion seltener beobachtet. In den SOC Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems und Untersuchungen traten während dieser Studienphase am häufigsten UE, nämlich bei 28,6 % der Patienten auf.

Ein Patient, der eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhielt, starb vor der Infusion mit Tisagenlecleucel an Multi-Organ-Versagen.

In der Studienphase ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis 8 Wochen nach Infusion traten bei einem Großteil der Patienten UE und UE der CTCAE-Grade 3/4 auf. Am häufigsten waren UE in den SOC Erkrankungen des Immunsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, die bei mind. 60 % der Patienten auftraten. UE im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom traten mit Abstand am häufigsten auf, bei 26 Patienten (89,7 %). Danach folgten die PT Erbrechen und verminderter Appetit mit einer Inzidenz von 48,3 % bzw. 41,4 %. UE der Schweregrade 3/4 traten bei mind. 40 % der behandelten Patienten in den SOC Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Immunsystems, Untersuchungen und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. Im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom belief sich die Inzidenz für Ereignisse der Schweregrade 3/4 auf 11 Patienten (37,9 %).

In der Studienphase 9 Wochen bis 12 Monate nach Infusion mit Tisagenlecleucel traten bei ca. 90 % der beobachteten Patienten UE und bei fast der Hälfte der Patienten UE der Schweregrade 3/4 auf. Am häufigsten waren UE in den SOC Infektionen und Infestationen und Untersuchungen mit jeweils 60,9 % betroffener Patienten zu verzeichnen. Jedoch traten auch nach Woche 8 bis Studienmonat 12 bei 7 Patienten (33,3 %) UE im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom auf. UE der Schweregrade 3/4 wurden am häufigsten in den SOC Infektionen und Infestationen und Untersuchungen mit einer Inzidenz von mind. 20 % beobachtet. Im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde die Darstellungsgrenze von 5 % für Ereignisse der Schweregrade 3/4 nicht erreicht.

Tabelle 26: UE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 10\%$ und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 28		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	9 (32,1)	8 (28,6)	22 (75,9)	20 (69,0)	-	-
Febrile Neutropenie	4 (14,3)	4 (14,3)	10 (34,5)	10 (34,5)	-	-
Anämie	3 (10,7)	-	11 (37,9)	7 (24,1)	-	-
Neutropenie	3 (10,7)	3 (10,7)	6 (20,7)	6 (20,7)	-	-
Thrombozytopenie	-	-	7 (24,1)	7 (24,1)	-	-
Lymphopenie	-	-	3 (10,3)	2 (6,9)	-	-
Herzerkrankungen	-	-	14 (48,3)	3 (10,3)	-	-
Tachykardie	-	-	8 (27,6)	2 (6,9)	-	-
Sinustachykardie	-	-	5 (17,2)	-	-	-
Linksventrikuläre Dysfunktion	-	-	-	2 (6,9)	-	-
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Augenerkrankungen	-	-	7 (24,1)	-	-	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (21,4)	-	19 (65,5)	7 (24,1)	6 (28,6)	2 (9,5)
Erbrechen	-	-	14 (48,3)	2 (6,9)	5 (23,8)	2 (9,5)
Nausea	-	-	11 (37,9)	3 (10,3)	5 (23,8)	2 (9,5)
Diarrhö	-	-	9 (31,0)	-	4 (19,0)	-
Abdominalschmerz	-	-	8 (27,6)	-	3 (14,3)	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 28		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ⁽²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ⁽²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ⁽²⁾
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Obstipation	-	-	4 (13,8)	-	-	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (28,6)	-	19 (65,5)	5 (17,2)	5 (23,8)	-
Pyrexie	4 (14,3)	-	10 (34,5)	3 (10,3)	3 (14,3)	-
Fatigue	-	-	9 (31,0)	-	-	-
Schüttelfrost	-	-	7 (24,1)	-	-	-
Leber- und Gallenerkrankungen	-	-	4 (13,8)	2 (6,9)	-	-
Hyperbilirubinämie	-	-	-	2 (6,9)	-	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	-	27 (93,1)	12 (41,4)	7 (33,3)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	26 (89,7)	11 (37,9)	7 (33,3)	-
Hypogammaglobulinämie	-	-	7 (24,1)	-	-	-
Infektionen und Infestationen	5 (17,9)	3 (10,7)	14 (48,3)	3 (10,3)	13 (61,9)	5 (23,8)
Clostridium-difficile-Kolitis	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	3 (14,3)	-
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	-	-	8 (27,6)	-	-	-
Untersuchungen	12 (42,9)	8 (28,6)	21 (72,4)	18 (62,1)	13 (61,9)	6 (28,6)
Leukozytenzahl vermindert	4 (14,3)	4 (14,3)	10 (34,5)	8 (27,6)	-	-
Alanin-Aminotransferase erhöht	3 (10,7)	2 (7,1)	10 (34,5)	6 (20,7)	3 (14,3)	3 (14,3)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 28		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ⁽²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ⁽²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ⁽²⁾
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Aspartat-Aminotransferase erhöht	-	-	11 (37,9)	7 (24,1)	3 (14,3)	2 (9,5)
Thrombozytenzahl vermindert	-	-	9 (31,0)	6 (20,7)	-	-
Neutrophilenzahl vermindert	-	-	7 (24,1)	6 (20,7)	4 (19,0)	3 (14,3)
Lymphozytenzahl vermindert	-	-	5 (17,2)	4 (13,8)	-	-
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Fibrinogen im Blut vermindert	-	-	3 (10,3)	2 (6,9)	-	-
Gewichtsverlust	-	-	-	-	3 (14,3)	-
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (28,6)	6 (21,4)	22 (75,9)	14 (48,3)	4 (19,0)	2 (9,5)
Hypokaliämie	3 (10,7)	3 (10,7)	10 (34,5)	3 (10,3)	-	-
Verminderter Appetit	-	-	12 (41,4)	10 (34,5)	-	-
Hyperphosphatämie	-	-	6 (20,7)	-	-	-
Hypervolämie	-	-	4 (13,8)	-	-	-
Hypoalbuminämie	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Hypophosphatämie	-	-	3 (10,3)	2 (6,9)	-	-
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	-	-	10 (34,5)	-	5 (23,8)	-
Myalgie	-	-	4 (13,8)	-	-	-
Muskelschmerz	-	-	3 (10,3)	-	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 28		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Erkrankungen des Nervensystems	3 (10,7)	-	13 (44,8)	-	3 (14,3)	-
Kopfschmerz	-	-	8 (27,6)	-	-	-
Schwindel	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Psychiatrische Erkrankungen	5 (17,9)	-	10 (34,5)	-	-	-
Verwirrtheit	-	-	5 (17,2)	-	-	-
Angst	-	-	4 (13,8)	-	-	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	-	6 (20,7)	5 (17,2)	-	-
Akute Nierenverletzung	-	-	4 (13,8)	3 (10,3)	-	-
Hämaturie	-	-	4 (13,8)	2 (6,9)	-	-
Oligurie	-	-	-	2 (6,9)	-	-
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (25,0)	3 (10,7)	15 (51,7)	9 (31,0)	5 (23,8)	-
Hypoxie	3 (10,7)	3 (10,7)	7 (24,1)	6 (20,7)	3 (14,3)	-
Epistaxis	-	-	6 (20,7)	3 (10,3)	-	-
Husten	-	-	5 (17,2)	-	-	-
Pleuraerguss	-	-	5 (17,2)	-	-	-
Lungenödem	-	-	3 (10,3)	3 (10,3)	-	-

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 28		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29		Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21	
	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾	UE Gesamt	Grad 3/4 ²⁾
Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)						
Dyspnoe	-	-	-	2 (6,9)	-	-
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (21,4)	-	10 (34,5)	-	5 (23,8)	-
Hyperhidrose	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Petechien	-	-	3 (10,3)	-	-	-
Gefäßerkrankungen	5 (17,9)	3 (10,7)	14 (48,3)	9 (31,0)	-	-
Hypotonie	-	-	10 (34,5)	9 (31,0)	-	-
Hypertonie	-	2 (7,1)	6 (20,7)	-	-	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungsyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

²⁾ Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU.

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

Schwerwiegende UE (SUE)

SUE, die bis zum Datenschnitt am 25.04.2017 in der Studie ELIANA (B2202) auftraten, sind in der Tabelle 27 dargestellt. Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind in keinem SOC oder PT SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ aufgetreten. In den ersten 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel traten in der SOC Erkrankungen des Immunsystems mit dem PT Zytokin-Freisetzungssyndrom mit Abstand die meisten SUE auf; 47 Patienten (62,7%). In der Nachbeobachtungsphase ab Studienwoche 9 bis einem Jahr wiesen in der SOC Infektionen und Infestationen die meisten Patienten, 15 (21,4%), ein SUE auf.

Tabelle 27: SUE¹⁾ mit Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 73	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 75	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	-	17 (22,7)	-
Febrile Neutropenie	-	13 (17,3)	-
Herzerkrankungen	-	5 (6,7)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	5 (6,7)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	5 (6,7)	5 (7,1)
Pyrexie	-	-	4 (5,7)
Erkrankungen des Immunsystems	-	47 (62,7)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	47 (62,7)	-
Infektionen und Infestationen	-	10 (13,3)	15 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	4 (4,5)	-
Erkrankungen des Nevensystems	-	5 (6,7)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	5 (6,7)	-
Akute Nierenverletzung	-	4 (5,3)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	10 (13,3)	6 (8,6)
Vaskuläre Erkrankungen	-	8 (10,7)	-
Hypotonie	-	8 (10,7)	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

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

SUE, die bis zum Datenschnitt am 01.02.2016 in der Studie ENSIGN (B2205J) auftraten, sind in der Tabelle 28 dargestellt. Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind in den SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems und Infektionen und Infestationen SUE mit einer Inzidenz von 10,7 % aufgetreten. In den ersten 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel traten in der SOC Erkrankungen des Immunsystems mit dem PT Zytokin-Freisetzungssyndrom mit Abstand die meisten SUE auf; 20 Patienten (69,0 %). In der Nachbeobachtungsphase ab Studienwoche 9 bis einem Jahr war in der SOC Infektionen und Infestationen bei 5 Patienten (23,8 %) ein SUE aufgetreten.

Tabelle 28: SUE¹⁾ mit Inzidenz ≥ 5 % in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 28	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems	3 (10,7)	11 (37,9)	-
Febrile Neutropenie	3 (10,7)	10 (34,5)	-
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	2 (6,9)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	2 (6,9)	-
Pyrexie	-	2 (6,9)	-
Erkrankungen des Immunsystems	-	20 (69,0)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	20 (69,0)	-
Infektionen und Infestationen	3 (10,7)	5 (17,2)	5 (23,8)
Clostridium-difficile-Kolitis	-	2 (6,9)	-
Erkrankungen des Nervensystems	-	5 (17,2)	-
Krampfanfall	-	2 (6,9)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	2 (6,9)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	4 (13,8)	-
Hypoxie	-	2 (6,9)	-
Vaskuläre Erkrankungen	-	4 (13,8)	-
Hypotonie	-	4 (13,8)	-

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0. Die Einteilung des Schweregrades wurde gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen mit Ausnahme der Ereignisse Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom) klassifiziert wurden.

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

UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse in der Studie ELIANA (B2202) sind in der Tabelle 29 dargestellt. Diese UE wurden ab Infusion mit Tisagenlecleucel berichtet und es werden die Beobachtungszeiträume ab Infusion bis zu 8 Wochen und ab Studienwoche 8 bis Monat 12 dargestellt. Die Erfassung der UE und somit auch der UE von besonderem Interesse nach Studienmonat 12 erfolgte lediglich für selektive Ereignisse, weshalb auf eine Darstellung verzichtet wird. Am häufigsten (58 Patienten, 77,3 %) wurde das Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms in den ersten 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel berichtet (siehe auch Tabelle 30). Bis auf das Tumor-Lyse-Syndrom, welches bei 3 Patienten zu beobachten war, zeigten zwischen 34,7 und 42 % der therapierten Patienten UE von besonderem Interesse. Neurologische Ereignisse traten bei 30 Patienten (40 %) auf und umfassten insbesondere Delirium (n = 7, 9,3 %), Enzephalopathie (n = 6, 8,0 %) und Verwirrung (n = 6, 8,0 %). Bei den meisten Patienten (n = 24) mit neurologischen Ereignissen traten diese während des Zytokin-Freisetzungssyndroms auf. Im Zeitraum ab Studienwoche 9 bis zu einem Jahr nach Gabe von Tisagenlecleucel waren Infektionen die am häufigsten berichteten UE von besonderem Interesse mit 35 Patienten (50 %).

Tabelle 29: UE¹⁾ von besonderem Interesse in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017

Group Term Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 75	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 70
Zytokin-Freisetzungssyndrom	58 (77,3)	k. A. ²⁾
Febrile Neutropenie	26 (34,7)	3 (4,3)
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28	28 (37,3)	_ ³⁾
Infektionen	32 (42,7)	35 (50,0)
Transientes neurologisches Ereignis	30 (40,0)	4 (5,7)
Tumor-Lyse-Syndrom	3 (4,0)	1 (1,4)

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 20.0.

²⁾ Keine Angaben in primären Ergebnistabellen im Studienbericht verfügbar.

³⁾ UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

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

Eine nähere Charakterisierung des UE Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ELIANA (B2202) ist der Tabelle 30 zu entnehmen. Bei 58 Patienten trat dieses UE auf und die mediane Zeit bis zum Auftreten lag bei 3 Tagen und schwankte zwischen 1 und 22 Tagen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel. Es erlitten 35 Patienten (60,3 %) ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Grades 3/4. Keiner der betroffenen Patienten verstarb am Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die mediane Dauer betrug 8 Tage und schwankte zwischen 1 und 36 Tagen. Mehr als die Hälfte der Patienten benötigte intensivmedizinische Behandlung, die im Median 7 Tage (Spanne 1–34 Tage) dauerte. Fast die Hälfte der Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom erhielten systemische Antizytokin-Therapeutika.

Tabelle 30: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ELIANA (B2202), Datenschnitt 25.04.2017

Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom und folgendem Merkmal ...	N = 58
Maximaler Schweregrad ¹⁾ , n (%)	
1	5 (8,6)
2	18 (31,0)
3	16 (27,6)
4	19 (32,8)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen, Median (Min; Max)	3 (1; 22)
Dauer in Tagen, Median (Min; Max)	8 (1; 36)
Behandlung auf der Intensivstation, n (%)	35 (60,3)
Dauer der Behandlung in Tagen, Median (Min; Max)	7 (1; 34)
Systemische Antizytokin-Therapie, n (%)	28 (48,3)
Tocilizumab	28 (48,3)
Siltuximab	5 (8,6)
Kortikosteroide	14 (24,1)
Andere Wirkstoffe	2 (3,4)

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

Im Studienprotokoll vom 28. August 2015 waren folgende UE von besonderem Interesse in der Studie ENSIGN (B2205J) spezifiziert: Syndrome, Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms, Symptome des Tumor-Lyse-Syndroms, Symptome der Histiozytose, Organfunktionsstörungen und allergische Reaktionen. Zu diesen UE wurden keine Ergebnisse vom pU vorgelegt. Stattdessen werden Ergebnisse zu folgenden UE von besonderem Interesse im Studienbericht präsentiert: Zytokin-Freisetzungssyndrom, febrile Neutropenie, hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28, Infektionen, transiente neurologische Ereignisse und Tumor-Lyse-Syndrom. Die Festlegung dieser UE von besonderem Interesse erfolgte im Studienprotokoll vom 28. April 2016, welches nach dem im Studienbericht dargestellten Datenschnitt vom 01.02.2016 finalisiert wurde.

In Tabelle 31 sind die UE von besonderem Interesse dargestellt. In den ersten 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel wurde das Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms am häufigsten (26 Patienten, 89,7 %) berichtet (siehe auch Tabelle 32). Das Auftreten des Tumor-Lyse-Syndroms wurde bei keinem Patienten beobachtet. Die verbleibenden UE von besonderem Interesse traten bei 31,0 bis 48,3 % der Patienten auf. Das Auftreten von neurologischen Ereignissen wurde bei 9 Patienten (31 %) berichtet, am häufigsten traten Verwirrung (n = 5, 17,2 %), Reizbarkeit (n = 2, 6,9 %) und Anfälle (n = 2, 6,9 %) auf. Bei 8 Patienten traten die neurologischen Ereignisse während des Zytokin-Freisetzungssyndroms auf.

Für den Zeitraum ab Studienwoche 9 bis zu einem Jahr nach Gabe von Tisagenlecleucel waren keine Angaben in den Studienunterlagen verfügbar.

Tabelle 31: UE¹⁾ von besonderem Interesse in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016

Group Term Patienten mit mindestens einem Ereignis, n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 29	Studienwoche 9 – Studienmonat 12 N = 21
Zytokin-Freisetzungssyndrom	26 (89,7)	k. A.
Febrile Neutropenie	10 (34,5)	k. A.
Hämatopoetische Zytopenien, mit Fortbestehen an Tag 28	9 (31,0)	k. A. ²⁾
Infektionen	14 (48,3)	k. A.
Transiente neurologische Ereignisse	9 (31,0)	k. A.
Tumor-Lyse-Syndrom	0	k. A.

¹⁾ Erhebung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 19.0.

²⁾ UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

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

Eine nähere Charakterisierung des UE Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ENSIGN (B2205J) ist der Tabelle 32 zu entnehmen. Bei 26 Patienten trat dieses UE auf und die mediane Zeit bis zum Auftreten lag bei 4 Tagen und schwankte zwischen 1 und 20 Tagen nach der Infusion mit Tisagenlecleucel. Es erlitten 11 Patienten (42,3 %) ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Grades 3/4. Keiner der betroffenen Patienten verstarb am Zytokin-Freisetzungssyndrom. Die mediane Dauer betrug 8,5 Tage mit einer Spanne zwischen 3 und 33 Tagen. Fast die Hälfte der Patienten benötigte intensivmedizinische Behandlung, die im Median 10,5 Tage (Spanne 2–27 Tage) dauerte. Zirka ein Viertel der Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom erhielten systemische Antizytokin-Therapeutika.

Tabelle 32: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie ENSIGN (B2205J), Datenschnitt 01.02.2016

Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom und folgendem Merkmal ...	N = 26
Maximaler Schweregrad ¹⁾ , n (%)	
1	2 (7,7)
2	13 (50)
3	5 (19,2)
4	6 (23,1)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen, Median (Min; Max)	4 (1; 20)
Dauer in Tagen, Median (Min; Max)	8,5 (3; 33)
Behandlung auf der Intensivstation, n (%)	12 (46,2)
Dauer der Behandlung in Tagen, Median (Min; Max)	10,5 (2; 27)
Systemische Antizytokin-Therapie, n (%)	7 (26,9)
Tocilizumab	7 (26,9)
Kortikosteroide	5 (19,2)
Andere Wirkstoffe	5 (19,2)

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

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel

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

Die für die Nutzenbewertung vorliegenden Studien rekrutierten Patienten im Alter zwischen 3 und 23 Jahren. Die eingeschlossenen Studienpopulationen entsprechen der Altersvorgabe der Zulassungspopulation, bilden jedoch jüngere Patienten (< 3 Jahre) und Patienten zwischen 23 und 25 Jahren nicht ab, welche ebenfalls von der Zulassung umfasst sind.

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

Tisagenlecleucel wurde ohne Besonderheiten zugelassen, jedoch wurde seitens der Zulassungsbehörde u. a. die Forderung nach weiteren (Langzeit)-Untersuchungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit im Rahmen eines Registers formuliert [5].

3.2 Design und Methodik der Studien

Studie ELIANA (B2202)

Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische, internationale Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit (r/r) B-Zell-ALL. Patienten wurden anhand der präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und erst in die Studie eingeschlossen, nachdem die Fertigungsstätte für Tisagenlecleucel das jeweilige Aphereseprodukt des Patienten erhalten und akzeptiert hatte. Die Studie gliederte sich in folgende Phasen: Screening- und Vorbehandlungsphase, einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel, primäre Nachbeobachtungsphase, sekundäre Nachbeobachtungsphase, sofern die primäre Nachbeobachtungsphase vorzeitig beendet wurde und Nachbeobachtungsphase bezüglich Überleben. In der Vorbehandlungsphase konnten die Patienten nach Empfehlung der Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten. Zusätzlich erhielt ein Großteil der Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung bis zur Infusion mit Tisagenlecleucel. Von den 92 in die Studie ELIANA (B2202) eingeschlossenen Patienten wurden 75 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. Die verbleibenden 17 eingeschlossenen Patienten wurden nicht mit Tisagenlecleucel behandelt, da 7 Patienten vor der Infusion verstarben, für 7 weitere Patienten Herstellungsprobleme für Tisagenlecleucel auftraten und 3 Patienten unerwünschte Ereignisse

aufwiesen. Der pU zieht sowohl für das Nutzendossier als auch für den Studienbericht ausschließlich jene 75 Patienten heran, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten. Es fehlt die Charakterisierung aller in die Studie eingeschlossenen 92 Patienten. Hier sind lediglich Angaben für die FAS verfügbar. Es kann nicht eingeschätzt werden, ob sich die Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden ($n = 75$), von denen, die keine Infusion erhielten ($n = 17$), unterscheiden. Jedoch erscheint für die FAS eine Selektion von Patienten mit besseren prognostischen Charakteristika wahrscheinlich, da 7 der 17 Patienten, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, innerhalb kurzer Zeit verstarben und 7 weitere Patienten darüber hinaus bis zum Datenschnitt verstarben. Letztere Angabe war aus den Ergebnissen zur Sicherheit im Studienbericht ersichtlich. Darüber hinaus kann nicht beurteilt werden, ob Patienten, für die eine Herstellung von Tisagenlecleucel problematisch und deshalb eine Behandlung nicht möglich war, mit den Patienten, die eine Therapie mit Tisagenlecleucel erhielten, vergleichbar waren. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass die FAS, also jene Patienten, die eine Therapie mit Tisagenlecleucel erhielten, eine selektierte Population darstellt. Patienten, die keine Therapie mit Tisagenlecleucel erhielten, sind für die vorliegende Nutzenbewertung jedoch ebenfalls von Relevanz, da nur unter Einbeziehung aller in die Studie eingeschlossenen Patienten (ITT) ein vollständiges Bild hinsichtlich des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel möglich ist.

Der Verlauf der Studie konnte anhand der Studienunterlagen nicht vollständig nachvollzogen werden. Die Anzahl der Patienten, die sich zum Datenschnitt in den einzelnen Nachbeobachtungsphasen befanden, ist nicht konsistent mit den Angaben der infundierten Patienten bzw. ereigneten Todesfälle. Es fehlen darüber hinaus Angaben zur Dauer der einzelnen Studienphasen wie z. B. Dauer der primären bzw. sekundären Nachbeobachtungsphase. Dies ist neben der Vollständigkeit der Angaben zum Studienverlauf insbesondere zur Nachvollziehbarkeit der Operationalisierung gewisser Endpunkte von Relevanz. Das Ansprechen wurde während der primären Nachbeobachtungsphase im Studienzentrum erhoben, während in der sekundären Nachbeobachtungsphase ab Amendment 3 des Studienprotokolls die Erhebung durch den lokalen betreuenden Mediziner des Patienten und somit nicht zwangsweise durch den Studienarzt durchgeführt werden konnte. Zudem unterscheiden sich die Abstände zwischen den Erhebungen der Endpunkte, wobei in der primären Nachbeobachtungsphase deutlich häufiger Erhebungen stattfanden als in der sekundären Nachbeobachtungsphase. Darüber hinaus erfolgte in der sekundären Nachbeobachtung lediglich eine selektive Erhebung der Begleitmedikation und UE. Es ist aus den Studienunterlagen nicht ersichtlich, ob in die Darstellung der Ergebnisse sowohl die primäre als auch die sekundäre Nachbeobachtung eingingen.

Die Berücksichtigung der Erhebungszeitpunkte und die Definition der Baseline erfolgte je nach Endpunkt unterschiedlich. So wurden für PRO-Instrumente ab Screening alle in der Studie verfügbaren Messzeitpunkte in die Analyse einbezogen. Für Gesamtmortalität erfolgt jedoch eine Darstellung und Analyse erst ab Tag der Infusion mit Tisagenlecleucel, obwohl die Patienten bereits mehrere Wochen an der Studie teilgenommen haben und ihr Überlebensstatus in dieser Zeit bekannt ist. Für den primären Endpunkt Ansprechen hingegen erfolgt eine Erhebung zu Screening/Einschluss in die Studie und darauffolgend 1 Monat nach Gabe von Tisagenlecleucel. Hier wäre eine erneute Erhebung des Ansprechens vor Gabe von Tisagenlecleucel empfehlenswert gewesen, da zwischen Screening bis Infusion ein relativ langer Zeitraum liegen kann und sich der Krankheitsstatus verändert haben könnte. Eine Überschätzung des Endpunkts Ansprechen ist durch die von vielen Patienten durchlaufene Chemotherapie zur Überbrückung bis zur Infusion mit Tisagenlecleucel nicht auszuschließen.

Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt war nicht a priori geplant. Mit dem Nutzendossier legt der pU Ergebnisse von drei weiteren Datenschnitten vor. Ein Datenschnitt erfolgte vor und zwei weitere nach dem für die Nutzenbewertung herangezogenen Datenschnitt. Die jüngeren Datenschnitte (31. Dezember 2017 und 13. April 2018) konnten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da essentielle für die Bewertung relevante Informationen fehlten, z. B. Anzahl der eingeschlossenen Patienten, Studienverlauf und Patientenfluss, Protokollverletzungen, Begleitmedikation oder die Dauer der Nachbeobachtung. Zudem ist unklar, ob weitere Anpassungen des Studienprotokolls und/oder des statistischen Analyseplans seit der Veröffentlichung des letzten Studienberichts zum Datenschnitt 25. April 2017 erfolgten. Vor diesem Hintergrund wurde auf den letzten verfügbaren und möglichst vollständig dokumentierten Datenschnitt der Studie ELIANA (B2202) zurückgegriffen.

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

Die statistischen Analysen wurden a priori geplant und sind gemeinsam mit der Fallzahlplanung, basierend auf dem Endpunkt Ansprechen gemäß CR/CRi, nachvollziehbar dargelegt.

Das Verzerrungspotential der Studie wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt. Darüber hinaus erhöhen die mangelnden Informationen zur Charakteristik der eingeschlossenen Studienpopulation und zum Verlauf der Studie die Unsicherheit in das Vertrauen der Ergebnisse.

Studie ENSIGN (B2205J)

Die Studie ENSIGN (B2205J) ist eine in den USA durchgeführte, einarmige, multizentrische Studie der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit (r/r) B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom. Es wurden bis zum hier dargestellten Datenschnitt lediglich Patienten mit B-Zell-ALL rekrutiert. Die Studie ENSIGN (B2205J) weist das gleiche Studiendesign, den gleichen Studienverlauf sowie eine ähnliche Analysestrategie wie die Studie ELIANA (B2202) auf. Für die Studie ENSIGN (B2205J) können wie bei der Studie ELIANA (B2202) die Kritikpunkte hinsichtlich der zugrunde liegenden Analysepopulation für das Nutzendossier als auch für den Studienbericht, der fehlenden Angaben zum Studienverlauf sowie zu den eingereichten Datenschnitten angebracht werden.

Es wurden insgesamt 35 Patienten in die Studie ENSIGN (B2205J) eingeschlossen, von denen 29 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Es sind keine Informationen hinsichtlich Charakteristika aller 35 eingeschlossenen Patienten verfügbar. Von den 6 Patienten, die keine

Infusion erhielten, verstarben 4, bevor die Infusion erfolgen konnte, und bei 2 Patienten traten Herstellungsprobleme des Zellprodukts auf. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, bessere prognostische Faktoren und Charakteristika aufweisen als jene Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten. Eine abschließende Beurteilung der Patientenpopulation hinsichtlich Charakteristika ist aufgrund der fehlenden Angaben nicht möglich. Gleichwohl müssen zur Beurteilung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel alle in die Studie eingeschlossenen Patienten berücksichtigt werden (ITT-Prinzip). Die vom pU präsentierten Analysen basieren jedoch auf der selektierten Population, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurde, und eine Verzerrung zugunsten der Therapie mit Tisagenlecleucel erscheint wahrscheinlich.

Der Verlauf der Studie konnte anhand der vorgelegten Studienunterlagen nicht vollständig nachvollzogen werden. Die Anzahl der Patienten, die sich zum Datenschnitt in den einzelnen Nachbeobachtungsphasen befanden, ist nicht konsistent mit den Angaben der infundierten Patienten bzw. ereigneten Todesfälle. Zudem fehlen insbesondere Angaben zur Dauer der einzelnen Studienphasen wie z.B. Dauer der primären bzw. sekundären Nachbeobachtungsphase. Es ergeben sich hier die gleichen Unsicherheiten, wie bereits für die Studie ELIANA (B2202) dargelegt (siehe oben).

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

Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt (1. Februar 2016) der Studie ENSIGN (B2205J) war nicht a priori geplant. Mit dem Nutzendossier legt der pU Ergebnisse von einem weiteren Datenschnitt zum 6. Oktober 2017 vor. Dieser Datenschnitt konnte für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden, da essentielle für die Bewertung relevante Informationen fehlten, z. B. Anzahl der eingeschlossenen Patienten, Studienverlauf und Patientenfluss, Protokollverletzungen, Begleitmedikation oder die Dauer der Nachbeobachtung. Zudem war nicht ersichtlich, ob seit dem Studienbericht zum Datenschnitt 1. Februar 2016 weitere Anpassungen im Studienprotokoll und im statistischen Analyseplan vorgenommen wurden, die für die Bewertung der Ergebnisse zum Datenschnitt am 6. Oktober 2017 relevant wären. Vor diesem Hintergrund wurde auf den letzten verfügbaren und möglichst vollständig dokumentierten Datenschnitt der Studie ENSIGN (B2205J) zurückgegriffen.

In der Studie ENSIGN (B2205J) wurde nicht exakt nach den Dosisvorgaben der Fachinformation therapiert. Patienten mit einem Körpergewicht von > 50 kg erhielten in der Studie ENSIGN (2205J) eine Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel. In der Fachinformation wird für Patienten mit einem Körpergewicht von > 50 kg eine Maximaldosis von $1,0\text{--}2,5 \times 10^8$ Tisagenlecleucel angegeben. Zudem wurden 5 Patienten mit einer niedrigeren Dosis therapiert, als gemäß Fachinformation vorgesehen. Es wird, wie oben dargelegt, von geringen Auswirkungen auf die Studienergebnisse ausgegangen.

Die Planung der statistischen Analysen ist nachvollziehbar. Jedoch wendet der pU Adjustierungen des Signifikanzniveaus an, die in einer Version des SAP festgelegt wurden, die nach dem hier dargestellten Datenschnitt finalisiert wurde. Werden Änderungen des Studienprotokolls und des SAP angewendet, die nach dem bereits erfolgten Datenschnitt finalisiert wurden, so werden diese

als Post-hoc-Festlegungen gewertet (siehe auch Sicherheitsereignisse von besonderem Interesse). Die Fallzahlplanung beruht auf den annähernd gleichen Annahmen wie die Fallzahlplanung der Studie ELIANA (B2202). Jedoch schließt der pU auf unterschiedliche Patientenzahlen, was nicht vollständig nachvollziehbar ist.

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

Studie PEDICAR (B2101J)

Die Studie PEDICAR (B2101J) wird für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit (r/r) B-Zell-ALL nicht herangezogen. Die Studie PEDICAR (B2101J) ist eine einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit chemoresistenter oder refraktärer CD19-positiver Leukämie oder Lymphom im Alter von 1 bis 24 Jahren. Es wurde vom pU die Subgruppe der Patienten mit ALL ohne ZNS-Status 3 im Nutzendossier dargestellt. Insgesamt umfasste diese Subgruppe 56 Patienten. Es zeigten sich Unterschiede hinsichtlich der Charakteristika der Subgruppe der PEDICAR-Studie und der von der Zulassung umfassten Population sowie Abweichungen von der in der Fachinformation angegebenen Dosis Tisagenlecleucel und der Anzahl der Infusionen mit Tisagenlecleucel.

Ein Patient der Subgruppe in der Studie PEDICAR (B2101J) litt an T-Zell-ALL, sodass dieser Patient nicht von der Zulassung umfasst ist. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Charakteristika der Subgruppe ist nicht ersichtlich, ob es sich um Patienten mit einem zweiten oder späteren Rezidiv bzw. Rezidiv nach Transplantation handelt. Insgesamt waren nur 3 der 56 Patienten therapierefraktär und erfüllten formal das Anwendungsgebiet. 53 Patienten wiesen zwar ein Rezidiv auf, aber es war unklar, ob es sich um das erste oder ein späteres Rezidiv handelt. Zu dieser Unsicherheit bzgl. der Patientenpopulation kommen Abweichungen von der in der Fachinformation vorgegebenen Dosierung und Anzahl der Infusionen von Tisagenlecleucel hinzu. Insbesondere die mehrfache Infusion von Tisagenlecleucel über einen Zeitraum von 16 Tagen oder mehr wird als ausschlaggebender Grund gewertet, die Studie PEDICAR (B2101J) für die vorliegende Nutzenbewertung nicht zu berücksichtigen. Laut Studienprotokoll kommen in der Studie mehrfache Infusionen mit Dosiserhöhungen insbesondere dann infrage, wenn das initiale Ansprechen erhalten werden soll und wenn ein erhöhter Abbau der CAR-T-Zellen zu beobachten ist. Die Dosismodifikationen können dazu führen, dass die Gesamtdosis aller verabreichten Infusionen weit über 100 % der geplanten Dosis liegt. Dieses Therapieschema der mehrmaligen Infusionen mit deutlicher Überschreitung der Dosis entspricht nicht den Vorgaben der Fachinformation. Es kann nicht abgeschätzt werden, welche Auswirkungen die mehrfache Infusion von Tisagenlecleucel auf Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte hat. In der Gesamtschau sind die Unsicherheiten, die sich durch die mehrfachen Infusionen von Tisagenlecleucel in der Studie PEDICAR ergeben, so groß, dass die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen wurde.

Historische Vergleiche

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

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

Der pU legte Auswahlkriterien fest, nach denen die Auswahl der historischen Kontrollpopulationen aus dem Studienpool getroffen werden soll. Diese Kriterien, z. B. Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet, sind nachvollziehbar und geeignet. Jedoch kommen diese Kriterien bei der Auswahl der Vergleichspopulationen nicht vollständig zur Anwendung. Insgesamt legt der pU 7 historische Vergleichspopulationen vor, von denen 5 (Miano et al., 2012 [17], Locatelli et al., 2009 [14], Hijjiya et al., 2011 [11], Jeha et al., 2006 [13], von Stackelberg et al., 2011 [32]) das oben genannte Auswahlkriterium „rezidierte oder refraktäre Patienten mit B-Zell-ALL gemäß Anwendungsgebiet“ nicht erfüllen oder keine Angaben hierzu vorliegen. So geht aus der Publikation von Miano 2012 nicht hervor, um welchen Subtyp der ALL, B-Zell oder T-Zell, es sich handelt. In den Studien von Locatelli 2009, Jeha 2006 und Stackelberg 2011 liegt der Anteil der Patienten mit einer B-Zell-ALL teils weit unter 80 % und eine getrennte Darstellung dieser Patienten wird nicht vorgenommen. Zudem liegen für Stackelberg 2011 keine Informationen zum Krankheitsstatus (rezidiert oder refraktär) vor oder die Kriterien hinsichtlich Krankheitsstatus werden nicht erfüllt, wie bei der Publikation von Hijjiya 2011 [11]. Diese vom pU vorgeschlagenen historischen Vergleichspopulationen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt, da ein substantieller Teil der Populationen nicht vom Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel umfasst ist.

Zwei (von Stackelberg et al., 2016 [31] und Locatelli et al., 2017 [15]) der vom pU identifizierten historischen Vergleichspopulationen stimmen größtenteils mit der vom Anwendungsgebiet definierten Population überein. Jedoch handelt es sich bei Locatelli 2017 um ein Kongressabstract und relevante (prognostische) Patientencharakteristika, wie z. B. Geschlecht, Karnofsky-Index, Anzahl der Vortherapien, Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, Zeit seit Diagnose sind nicht vorhanden, sodass die Vergleichbarkeit zwischen der Population von Locatelli 2017 und den vorliegenden Studienpopulationen nicht beurteilt werden kann. Darüber hinaus fehlen essentielle und relevante Angaben zu Studienverlauf, Operationalisierung der Endpunkte in der historischen Vergleichspopulation, sodass diese Population in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Die Population, beschrieben in der Publikation von Stackelberg 2016, kann auch hinsichtlich bestimmter (prognostischer) Charakteristika, wie Karnofsky-Index, Vorliegen einer extramedullären Erkrankung, Anzahl der Vortherapien, Erkrankungsdauer bzw. Alter der Erstdiagnose, nicht beurteilt werden, da diese Informationen in der Publikation nicht angegeben sind. Zudem ist ein Teil der Population nicht vom Anwendungsgebiet umfasst und die Definitionen zum Krankheitsstatus, z. B. Refraktärität, sind scheinbar unterschiedlich zu denen in den Studien ELIANA und ENSIGN.

In der Gesamtschau sind die Unterschiede zwischen den Studien- und den historischen Vergleichspopulationen gravierend, sodass ein valider Vergleich nicht möglich ist. Die historischen Vergleichspopulationen werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Der pU legt mit dem Nutzendossier einen Bericht [6] eines Matched Adjusted Indirect Comparison (MAIC) vor, in dem die identifizierten historischen Kontrollpopulationen mit den Studienpopulationen der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) verglichen und entsprechende Anpassungen mittels MAIC vorgenommen werden. Es werden ähnlich zu den obigen Ausführungen Unterschiede zwischen den historischen Kontroll- und Studienpopulationen aufgezeigt. Infolge der Unterschiede zwischen den Populationen werden die Studienpopulationen hinsichtlich einiger Charakteristika angepasst. Alle Unterschiede können nicht berücksichtigt

werden, da die Power einer solchen Anpassung (MAIC) limitiert ist. Für fehlende Informationen kann keine Anpassung der Patientencharakteristika vorgenommen werden. Bei der MAIC-Methode erfolgt die Anpassung der Charakteristika der Populationen der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) an die Charakteristika der historischen Vergleichspopulationen, was als kritisch gesehen wird. Es konnte zudem nicht überzeugend dargelegt werden, dass mittels MAIC ein valider Vergleich zwischen den Studien- und historischen Kontrollpopulationen möglich ist, da weiterhin Unterschiede zwischen der adjustierten Studienpopulation und den historischen Kontrollgruppen vorliegen. Die Ergebnisse des MAIC werden daher in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen.

3.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit legte der pU Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und Morbidität (Ansprechen gemäß CR/CRi als primärer Endpunkt, rezidivfreies Überleben, minimale Resterkrankung und EQ-5D VAS) vor.

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

Mortalität

In der Studie ELIANA (B2202) verstarben bis zum Datenschnitt 33 der 92 eingeschlossenen Patienten. Weitere Ergebnisse basierend auf allen eingeschlossenen Patienten (ITT-Population) sind nicht verfügbar, da der pU die Analysen zum Gesamtüberleben für die FAS darstellt.

In der Studie ENSIGN (B2205J) verstarben bis zum Datenschnitt mindestens 14 und maximal 16 der 35 eingeschlossenen Patienten. Gemäß Studienverlauf verstarben 4 Patienten vor der Infusion mit Tisagenlecleucel. 2 weitere Patienten konnten keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten, da Herstellungsprobleme auftraten. Diese beiden Patienten könnten jedoch bis zum vorliegenden Datenschnitt ebenfalls verstorben sein. Angaben zu Todesfällen im Rahmen der Sicherheit bei Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, sind in dieser Studie nicht verfügbar. Aus diesem Grund kann die genaue Anzahl der Todesfälle in der ITT-Population nicht ermittelt werden. Als Ausdruck dieser Unsicherheit wird deshalb die Mindestanzahl der tatsächlich ereigneten ($n = 14$) und die maximal bis zum Datenschnitt ereigneten Todesfälle ($n = 16$) dargestellt.

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

In beiden Studien betrug die mediane Beobachtungszeit in der FAS weniger als ein Jahr, sodass basierend auf den Ergebnissen keine Schlüsse zum Langzeitüberleben gezogen werden können. Die graphischen Auswertungen mittels Kaplan-Meier wurden nicht dargestellt, weil diese nicht den vollständigen Studienzeitraum darstellen, sondern erst ab Infusion mit Tisagenlecleucel. Zudem beziehen sich die KM-Kurven auf die FAS und nicht auf alle eingeschlossenen Patienten. Todesfälle, die vor der Infusion mit Tisagenlecleucel auftreten bzw. bei Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, müssen jedoch auch berücksichtigt werden, da dies die tatsächliche Situation in der realen Versorgung bei einer Entscheidung für die Therapie mit Tisagenlecleucel

widerspiegelt. Die vom pU präsentierten Ergebnisse zur FAS sind verzerrt, da ein relevanter Anteil der Studienpopulation und Todesfälle unberücksichtigt bleiben und nur ein Teil der Beobachtungsdauer einbezogen wird. Dieses Vorgehen birgt die Gefahr der Überschätzung des Gesamtüberlebens. Eine methodisch adäquate Analyse muss auf allen eingeschlossenen Patienten (ITT) unter Berücksichtigung der Beobachtungszeit seit Studienbeginn fußen.

Morbidität

Morbidität wurde bei Patienten, die mind. 8 Jahre alt waren, mittels EQ-5D VAS erhoben. Der pU legt Auswertungen der EQ-5D VAS in der FAS vor, was als methodisch nicht adäquat angesehen wird, da dies lediglich eine selektierte Population der vom Anwendungsgebiet umfassten Patientenpopulation darstellt. Bei Bezugnahme auf die FAS wird von einer Unterschätzung der Morbidität ausgegangen. Dies ist mit der Annahme begründet, dass Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, schlechtere prognostische Eigenschaften hinsichtlich des Krankheitsverlaufs und höhere Morbiditätslast aufweisen. Eine methodisch adäquate Analyse sollte daher alle in die Studie eingeschlossenen Patienten, die das Alter von 8 Jahren erreicht haben, berücksichtigen. Jedoch ist aus den Unterlagen nicht ersichtlich, welcher Anteil der Patienten das Alter von 8 Jahren erreicht hatte. Es ist unklar, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten überhaupt für die Erhebung der Morbidität mittels EQ-5D VAS in der Studie ELIANA (B2202) infrage kam. Die Bestimmung der Rücklaufquote in der ITT-Population ist weder zu Baseline noch zu den einzelnen Erhebungen während der Nachbeobachtung möglich. Es ist daher unklar, ob die Rücklaufquoten des EQ-5D VAS ausreichend sind ($\geq 70\%$ der eingeschlossenen Patienten im Alter von mind. 8 Jahren), um valide Schlüsse für die zugrunde liegende vom Anwendungsgebiet umfasste Population abzuleiten. Die Ergebnisse aus den Analysen zum EQ-5D VAS werden vor diesem Hintergrund für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Von den eingeschlossenen Patienten verstarben bis zum Datenschnitt 35,9 % bzw. 40–45,7 % in der Studie ELIANA (B2202) bzw. ENSIGN (B2205J).

Ein Teil der Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität (Ansprechen gemäß CR/CRi, rezidivfreies Überleben, minimale Resterkrankung) wurde als nicht bewertungsrelevant eingestuft und lediglich ergänzend dargestellt. Der bewertungsrelevante Endpunkt EQ-5D VAS wurde aufgrund fehlender Informationen zur Größe der infrage kommenden Analysepopulation und wegen des Bezugs der Auswertungen auf eine selektierte Teilpopulation (FAS) nicht dargestellt. In der Endpunktkategorie Morbidität liegen keine validen Ergebnisse von bewertungsrelevanten Endpunkten vor.

Eine Einschätzung der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel ist aufgrund eines fehlenden validen Vergleichs nicht möglich.

3.4 Lebensqualität

Die Ergebnisse aus den Analysen zum PedsQL werden für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen. Dieses Vorgehen ist neben den Verzerrungen durch die zugrunde liegende Analysepopulation FAS damit begründet, dass aus den Unterlagen nicht hervorgeht, welcher Anteil der Patienten das Alter von 8 Jahren erreicht hatte. Es ist unklar, welcher Anteil der eingeschlossenen Patienten überhaupt für die Erhebung der gesundheitsbezogenen

Lebensqualität in der Studie ELIANA (B2202) infrage kam (weitere Ausführungen siehe oben EQ-5D VAS).

Darüber hinaus ist nicht nachvollziehbar, warum der pU die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Patienten ab 8 Jahren beschränkt. Es existiert eine Version des PedsQL, die auch für Patienten im Alter von 5 bis 7 Jahren geeignet ist. Der Einsatz dieser Kleinkindversion wurde ab Amendment 2 des Studienprotokolls nicht mehr vorgesehen. Gründe für diese Entscheidung gehen aus den Studienunterlagen nicht hervor.

Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität

Ergebnisse zum Endpunkt PedsQL werden aufgrund fehlender Informationen zur Größe der infrage kommenden Analysepopulation und wegen des Bezugs der Auswertungen auf eine selektierte Teilpopulation (FAS) nicht dargestellt. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine validen Ergebnisse vor.

3.5 Sicherheit

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

In beiden Studien wurde die mediane Beobachtungsdauer der Patienten in den einzelnen Studienphasen Chemotherapie Lymphozytendepletion; Infusion bis Studienwoche 8 und Woche 9 bis Studienmonat 12 nicht berichtet. Es ist sehr wahrscheinlich, dass nicht alle Patienten die gleiche Beobachtungszeit beigetragen haben. Insbesondere die Studienphase zwischen der Studienwoche 9 und Studienmonat 12 ist verhältnismäßig lang. Es ist unklar, ob Patienten für diesen Zeitraum vollständig beobachtet wurden. Darüber hinaus geht aus den Ergebnisbeschreibungen im Studienbericht nicht hervor, in welcher Nachbeobachtungsphase die UE erhoben wurden. Sind in die Zeiträume „Infusion bis Woche 8“ und „Woche 9 bis Studienmonat 12“ auch Erhebungen aus der sekundären Nachbeobachtung eingegangen, so ist die Vollständigkeit der Erfassung der UE für diese Zeiträume nicht mehr gegeben.

Bei der Gradierung der Sicherheitsereignisse wurde auf den Grad 5 (= Tod) verzichtet. Gründe für dieses Vorgehen nennt der pU nicht. Des Weiteren erfolgte die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach einer spezifisch für dieses UE entwickelten Einteilung der PGS-CRS. Das CTCAE-System erscheint nicht geeignet, das verzögerte Auftreten des Zytokin-

Freisetzungssyndroms adäquat abzubilden [26]. So wird beispielsweise beim CTCAE-System die Annahme getroffen, dass das Zytokin-Freisetzungssyndrom durch Abbruch der Therapie gelindert werden könnte. Dies ist bei der Behandlung mit Tisagenlecleucel nicht zutreffend, da das Zytokin-Freisetzungssyndrom zeitlich verzögert nach bereits erfolgter einmaliger Infusion mit Tisagenlecleucel auftritt.

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

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion traten in der Studie ELIANA (B2202) bei 58 Patienten (79,5 %) UE bzw. bei 30 Patienten (41,1 %) UE Grad 3/4 auf. UE waren am häufigsten in den SOC Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. UE der Grade 3/4 wurden während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion seltener beobachtet. SUE traten bei 8 (11 %) der Patienten auf, wobei in keiner SOC oder PT die Darstellungsgrenze von 5 % überschritten wurde.

Die Ergebnisse zu UE während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion in der Studie ENSIGN (B2205J) sehen ähnlich aus. Es traten bei 23 Patienten (82,1 %) UE bzw. bei 13 Patienten (46,5 %) UE Grad 3/4 auf. UE waren am häufigsten in den SOC Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zu verzeichnen. UE der Grade 3/4 wurden während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion seltener beobachtet. SUE mit einer Inzidenz von mind. 5 % traten in den SOC Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems und Infektionen und Infestationen auf.

In dem Studienabschnitt ab Infusion bis Woche 8 war die Inzidenz von UE am höchsten mit > 95 % aller Patienten in beiden Studien. In der Studie ELIANA traten UE insbesondere in den SOC Erkrankungen des Immunsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen auf. UE der Schweregrade 3/4 waren am häufigsten in den SOC Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Immunsystems und Untersuchungen zu verzeichnen. UE im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom wurden von 58 Patienten (77,3 %) berichtet, wobei 35 Patienten (46,7 %) einen Schweregrad 3/4 aufwiesen. Dies spiegelte sich auch in den SUE wider, die mit Abstand am häufigsten im SOC Erkrankungen des Immunsystems bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom auftraten.

In der Studie ENSIGN wurden UE am häufigsten in den SOC Erkrankungen des Immunsystems, Untersuchungen, Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort beobachtet. UE der Schweregrade 3/4 waren am häufigsten in den SOC Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems, Erkrankungen des Immunsystems, Untersuchungen und Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen. UE im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom traten bei 26 Patienten (89,7 %) auf, von denen bei 11 Patienten (37,9 %) die UE Schweregrade 3/4 aufwiesen. Dies spiegelte sich auch in den SUE wider, die mit Abstand

am häufigsten im SOC Erkrankungen des Immunsystems bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom auftraten.

Im Zeitraum zwischen Studienwoche 9 und Studienmonat 12 traten in der Studie ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J) bei mehr als 90 % der Patienten UE und bei mehr als 40 % der Patienten UE der Schweregrade 3/4 auf. Am häufigsten traten UE in der SOC Infektionen und Infestationen und Untersuchungen auf. In der SOC Erkrankungen des Immunsystems traten in diesem Zeitraum in beiden Studien deutlich weniger Ereignisse als im vorangegangenen Beobachtungszeitraum auf. UE der Schweregrade 3/4 zeigten sich in beiden Studien am häufigsten in den SOC Infektionen und Infestationen und Untersuchungen. Im PT Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde in dieser Studienphase die Darstellungsgrenze von 5 % für Ereignisse der Schweregrade 3/4 nicht erreicht. SUE traten in beiden Studien am häufigsten in der SOC Erkrankungen des Immunsystems bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom auf, bei 15 Patienten (21,4 %) in der Studie ELIANA (B2202) und bei 5 Patienten (23,8 %) in der Studie ENSIGN (B2205J).

UE von besonderem Interesse wurden für die Studie ELIANA (B2202) präspezifiziert. In der Studie ENSIGN (B2205J) wurden UE von besonderem Interesse berichtet, die zu einem späteren Zeitpunkt in einer Protokolländerung nach Datenschnitt festgelegt wurden (post-hoc). Zudem waren nur Angaben zum Nachbeobachtungszeitraum ab Infusion bis Woche 8 in der Studie ENSIGN (B2205J) verfügbar. Es wurden in beiden Studien Ergebnisse zu folgenden UE von besonderem Interesse berichtet: Zytokin-Freisetzungssyndrom, febrile Neutropenie, hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28, Infektionen, transiente neurologische Ereignisse und Tumor-Lyse-Syndrom. In beiden Studien wurde in den 8 Wochen nach Infusion mit Tisagenlecleucel das Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms am häufigsten berichtet. Das Tumor-Lyse-Syndrom trat in der Studie ENSIGN bei keinem Patienten und in der Studie ELIANA bei 3 Patienten (4 %) auf. Die anderen UE von besonderem Interesse traten bei 34,7 % bis 42 % der Patienten in der Studie ELIANA (B2202) bzw. 31,0 % bis 48,3 % der Patienten in der Studie ENSIGN (B2205J) auf. Neurologische Ereignisse traten vermehrt bei Patienten auf, die ein Zytokin-Freisetzungssyndrom erlitten. Im Zeitraum ab Studienwoche 9 bis zu Studienmonat 12 waren in der Studie ELIANA (B2202) Infektionen die am häufigsten berichteten UE von besonderem Interesse. Für die Studie ENSIGN (B2205J) wurden für diesen Zeitraum keine Ergebnisse vorgelegt.

Zu den Patienten, die ein Zytokin-Freisetzungssyndrom erlitten, legte der pU weiterführende Untersuchungen vor. Die mediane Zeit zwischen Infusion und Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug 3 und 4 Tage und schwankte zwischen 1 und 22 Tagen in beiden Studien. Keiner der betroffenen Patienten verstarb an diesem UE. Ungefähr die Hälfte der betroffenen Patienten benötigte eine intensivmedizinische Behandlung. Die mediane Dauer des Zytokin-Freisetzungssyndroms betrug ca. 8 Tage und schwankte zwischen 1 und 33 Tagen. In der Studie ELIANA (B2202) erhielt ca. die Hälfte der Patienten eine systemische Therapie mit Anti-Zytokinen. In der Studie ENSIGN (B2205J) traf dies auf lediglich 27 % der Patienten zu.

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

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

einer medianen Dauer von 8 Tagen (Spanne 1–33 Tage) zurück. Neurologische Ereignisse wurden insbesondere bei Patienten beobachtet, die am Zytokin-Freisetzungssyndrom litten.

Vor dem Hintergrund des fehlenden validen Vergleichs und des limitierten Stichprobenumfangs ist eine abschließende Bewertung zur Sicherheit von Tisagenlecleucel nicht möglich.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Tisagenlecleucel soll durch in der Therapie von Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen. Die Therapie sollte zudem unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal begonnen und überwacht werden, das für die Anwendung von Tisagenlecleucel und das Management von Patienten, die mit Tisagenlecleucel behandelt werden, geschult ist.

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

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

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

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

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

5 Zusammenfassung der Bewertung

Tisagenlecleucel ist zugelassen für 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). Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel basiert auf den zulassungsbegründenden Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J). Es handelt sich bei beiden Studien (ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)) um einarmige, multizentrische, unkontrollierte Studien der Phase II zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit (r/r) B-Zell-ALL.

Die Studie PEDICAR wird aufgrund von Unterschieden zwischen der Studien- und Zulassungspopulation, aber insbesondere wegen Abweichungen von in der Fachinformation vorgegebenen einmaligen Infusion für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

Die vom pU vorgelegten historischen Kontrollpopulationen wurden wegen der mangelnden Übereinstimmung mit der Zulassungspopulation, fehlenden Angaben von relevanten prognostischen Patientencharakteristika bzw. hinreichend großen Unterschieden zwischen den vorgelegten Studien- und Vergleichspopulationen als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

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

Tabelle 33: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ELIANA (B2202) und ENSIGN (B2205J)

Endpunkt	ELIANA (B2202) ¹⁾	ENSIGN (B2205J) ²⁾
Mortalität	N = 92 (ITT)	N = 35 (ITT)
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	33 (35,9) ³⁾	14 bis 16 (40 bis 45,7) ⁴⁾
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI]	k. A.	k. A.
Sicherheit⁵⁾	N = 75⁶⁾ / N = 70⁷⁾	N = 29⁶⁾ / N = 21⁷⁾
UE CTCAE-Grad 3/4 ⁸⁾ , n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	62 (82,7)	24 (82,8)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	31 (44,3)	10 (47,6)
SUE, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	51 (68,0)	23 (79,3)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	22 (31,4)	7 (33,3)
Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	58 (77,3)	26 (89,7)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	k. A.	k. A.
Febrile Neutropenie, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	26 (34,7)	10 (34,5)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	3 (4,3)	k. A.

Endpunkt	ELIANA (B2202) ¹⁾	ENSIGN (B2205J) ²⁾
Hämatopoetische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	28 (37,3)	9 (31,0)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	₋₉₎	k. A.
Infektionen, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	32 (42,7)	14 (48,3)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	35 (50,0)	k. A.
Transiente neurologische Ereignisse, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	30 (40,0)	9 (31,0)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	4 (5,7)	k. A.
Tumor-Lyse-Syndrom, n (%)		
Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8	3 (4,0)	0
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	1 (1,4)	k. A.

¹⁾ Datenschnitt: 25.04.2017

²⁾ Datenschnitt: 01.02.2016

³⁾ Todesfälle für Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden im Rahmen der Sicherheit berichtet: Insgesamt verstarben 14 der 17 Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten. Angabe Mortalität selbst berechnet aus Anzahl der Todesfälle bei Patienten, die kein Tisagenlecleucel erhielten (n = 14) und Anzahl der Todesfälle bei Patienten, die Tisagenlecleucel erhielten (n = 19).

⁴⁾ Angabe basiert auf eigenen Berechnungen und fußt auf den Angaben zu Todesfällen im Studienverlauf (n = 4 Todesfälle) innerhalb der Patienten, die keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, und der Differenz zwischen ITT- und FAS-Population (n = 6) sowie der Anzahl der Todesfälle bei Patienten, die Tisagenlecleucel erhielten (n = 10).

⁵⁾ Angaben beziehen sich auf das (Neu)aufreten von UE oder Verschlimmern von bereits bestehenden UE. Angaben beziehen sich auf Patienten mit mindestens einem Ereignis.

⁶⁾ Anzahl der für Sicherheit nachbeobachteten Studienteilnehmer im Zeitraum ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8.

⁷⁾ Anzahl der für Sicherheit nachbeobachteten Studienteilnehmer im Zeitraum ab Studienwoche 8 bis Studienmonat 12.

⁸⁾ Der pU stellt UE der Schweregrade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der Schweregrade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU. Die Einteilung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte mittels PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom).

⁹⁾ UE war definiert als hämatopoetische Zytopenien mit einem Fortbestehen an Studientag 28 nach Tisagenlecleucelgabe, sodass der Endpunkt nur in der Nachbeobachtungsphase innerhalb der ersten 8 Wochen nach Behandlung berichtet wird.

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

Referenzen

1. **Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, Carroll WL, Breitfeld PP, Forman SJ, et al.** End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood* 2007;109(5):1810-1816.
2. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al.** Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-4649.
3. **Connelly M, Rapoff MA.** Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol* 2006;31(7):698-702.
4. **DeMets DL, Lan KK.** Interim analysis: the alpha spending function approach. *Stat Med* 1994;13(13-14):1341-1352; discussion 1353-1346.
5. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah: European public assessment report EMEA/H/C/004090/0000 [online]. 19.09.2018. London (GBR): EMA; 2018. [Zugriff: 20.09.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004090/WC500255532.pdf.
6. **Evidera.** Indirect treatment comparison in relapsed/refractory pediatric acute lymphocytic leukemia (r/r pALL). MAIC Technical Report: CTL019 vs. Blinatumomab, Clofarabine + Etoposide + Cyclophosphamide (CEC), Clofarabine monotherapy, and Salvage Chemotherapy; EVA-23186, Version 3.2 [unveröffentlicht]. 2018.
7. **Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister (GEKID), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD).** Krebs in Deutschland für 2013/2014; Krebs bei Kindern [online]. Berlin (GER): 2017. [Zugriff: 28.11.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/kid_2017_kinder.pdf;jsessionid=0BF41D40E9890EB10349E473848D1B3E.1_cid298?blob=publicationFile.
8. **Gökbuget N, Baldus C, Brüggemann M, Hauswirth A, Schanz U.** Akute Lymphatische Leukämie (ALL) [online]. 02.2018. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; 2018. [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-lymphatische-leukaemie-all/@@view/html/index.html>.
9. **Gökbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al.** Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood* 2012;120(9):1868-1876.
10. **Herold G.** Innere Medizin 2018. Köln: Gerd Herold; 2017.
11. **Hijiya N, Thomson B, Isakoff MS, Silverman LB, Steinherz PG, Borowitz MJ, et al.** Phase 2 trial of clofarabine in combination with etoposide and cyclophosphamide in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011;118(23):6043-6049.

12. **Imbach P.** Akute lymphatische Leukämie. In: Imbach P, Kühne T, Arcedi R (Eds). Kompendium Kinderonkologie. Springer; 2014. S. 11-31.
13. **Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al.** Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2006;24(12):1917-1923.
14. **Locatelli F, Testi AM, Bernardo ME, Rizzari C, Bertaina A, Merli P, et al.** Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide as single-course re-induction therapy for children with refractory/multiple relapsed acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2009;147(3):371-378.
15. **Locatelli F, Zugmaier G, Vora A, Rossig C, Peters C, Brethon B, et al.** Blinatumomab use in puse in pediatric and adolescent patients with relapsed/refractory precursor acute lymphoblastic leukemia from an open-label, multicenter, expanded access study. *Haematologica* 2017;102(S2):199.
16. **Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al.** Tisagenlecleucel in children and young adults with c-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(5):439-448.
17. **Miano M, Pistorio A, Putti MC, Dufour C, Messina C, Barisone E, et al.** Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients. *Leuk Lymphoma* 2012;53(9):1693-1698.
18. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute Lymphoblastic Leukemia; Version 2013. Fort Washington (USA): NCCN; 2013.
19. **National Library of Medicine (NLM).** ClinicalTrials.gov [online]. In: ClinicalTrials.gov. Bethesda (USA): National Intitute of Health (NIH); 2018. [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <https://clinicaltrials.gov/>.
20. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 2A; Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie [unveröffentlicht]. 29.07.2018.
21. **Novartis.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 4A; Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie [unveröffentlicht]. 29.07.2018.
22. **Novartis.** A phase I/IIA study of redirected autologous T cells engineered to contain Anti-CD19 attached to TCR zeta and 4-1BB signaling domains in patients with chemotherapy resistant or refractory CD19+ leukemia and lymphomaa; CTL019 - tisagenlecleucel (CTL019B2101J (CHP-959)); Clinical study report; Modul 4, AWG A [unveröffentlicht]. 30.01.2017.
23. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; CTL019 - tisagenlecleucel (CTL019B2202); Clinical study report; Modul 4, AWG A [unveröffentlicht]. 22.09.2017.

24. **Novartis.** A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; CTL019 - tisagenlecleucel (CTL019B2205J); Clinical study report; Modul 4, AWG A [unveröffentlicht]. 23.11.2016.
25. **Pickard AS, Neary MP, Cella D.** Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.
26. **Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA.** Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):35.
27. **Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D.** The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3(6):329-341.
28. **Varni JW, Seid M, Knight TS, Uzark K, Szer IS.** The PedsQL 4.0 Generic Core Scales: sensitivity, responsiveness, and impact on clinical decision-making. *J Behav Med* 2002;25(2):175-193.
29. **Varni JW, Seid M, Rode CA.** The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37(2):126-139.
30. **Varni JW, Seid M, Smith Knight T, Burwinkle T, Brown J, Szer IS.** The PedsQL in pediatric rheumatology: reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002;46(3):714-725.
31. **Von Stackelberg A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R, Trippett TM, Rizzari C, et al.** Phase I/Phase II study of blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2016;34(36):4381-4389.
32. **Von Stackelberg A, Volzke E, Kuhl JS, Seeger K, Schrauder A, Escherich G, et al.** Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: a retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *Eur J Cancer* 2011;47(1):90-97.
33. **Walter de Gruyter.** Pschyrembel Online [online]. Berlin (GER): Walter de Gruyter; 2018. [Zugriff: 28.11.2018]. URL: <https://www.pschyrembel.de/>.