

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 A

*Rezidierte oder refraktäre pädiatrische akute
lymphatische B-Zell-Leukämie*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-----------|
| Tabellenverzeichnis | 4 |
| Abbildungsverzeichnis | 12 |
| Abkürzungsverzeichnis | 15 |
| 4 Modul 4 – allgemeine Informationen | 18 |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4..... | 19 |
| 4.2 Methodik..... | 66 |
| 4.2.1 Fragestellung..... | 66 |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung..... | 70 |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung..... | 74 |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 74 |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche..... | 74 |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 76 |
| 4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA..... | 78 |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien..... | 79 |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise..... | 80 |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse..... | 82 |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien..... | 82 |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien..... | 82 |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen..... | 92 |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen..... | 93 |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren..... | 93 |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche..... | 95 |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen..... | 97 |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 97 |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 97 |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers..... | 97 |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche..... | 99 |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken..... | 101 |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA..... | 102 |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 104 |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen..... | 104 |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene..... | 107 |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien..... | 108 |
| 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT..... | 108 |
| 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT..... | 113 |
| 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT..... | 115 |

| | | |
|-------------|--|-----|
| 4.3.2 | Weitere Unterlagen..... | 116 |
| 4.3.2.1 | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien | 116 |
| 4.3.2.1.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche | 116 |
| 4.3.2.1.2 | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche..... | 116 |
| 4.3.2.1.3 | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen | 117 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT | 117 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT | 119 |
| 4.3.2.1.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... .. | 119 |
| 4.3.2.2 | Nicht randomisierte vergleichende Studien..... | 120 |
| 4.3.2.2.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien | 120 |
| 4.3.2.2.2 | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien..... | 120 |
| 4.3.2.2.3 | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien | 121 |
| 4.3.2.2.3.1 | < Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.... | 121 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien | 122 |
| 4.3.2.2.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien | 122 |
| 4.3.2.3 | Weitere Untersuchungen..... | 123 |
| 4.3.2.3.1 | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen | 123 |
| 4.3.2.3.1.1 | Studien des pharmazeutischen Unternehmers | 124 |
| 4.3.2.3.1.2 | Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche | 125 |
| 4.3.2.3.1.3 | Studien aus der Suche in Studienregistern | 127 |
| 4.3.2.3.1.4 | Studien aus der Suche auf der Website des G-BA | 128 |
| 4.3.2.3.1.5 | Studien aus der Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel: Weitere Untersuchungen | 130 |
| 4.3.2.3.1.6 | Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen..... | 131 |
| 4.3.2.3.2 | Charakteristika der weiteren Untersuchungen | 132 |
| 4.3.2.3.2.1 | Studiendesign und Studienpopulationen | 132 |
| 4.3.2.3.2.2 | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | 154 |
| 4.3.2.3.3 | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen | 155 |
| 4.3.2.3.3.1 | Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen | 156 |
| 4.3.2.3.3.2 | Ansprechrate – weitere Untersuchungen | 191 |
| 4.3.2.3.3.3 | Minimale Resterkrankung – weitere Untersuchungen | 205 |
| 4.3.2.3.3.4 | Remissionsdauer – weitere Untersuchungen..... | 215 |
| 4.3.2.3.3.5 | Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen | 227 |
| 4.3.2.3.3.6 | Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... | 240 |
| 4.3.2.3.3.7 | EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen | 314 |
| 4.3.2.3.3.8 | PedsQL – weitere Untersuchungen | 320 |
| 4.3.2.3.3.9 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen | 328 |
| 4.3.2.3.4 | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen..... | 328 |
| 4.4 | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens..... | 333 |
| 4.4.1 | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise | 333 |
| 4.4.2 | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß..... | 337 |
| 4.4.3 | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht | 380 |

| | | |
|--|---|------------|
| 4.5 | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte | 381 |
| 4.5.1 | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche..... | 381 |
| 4.5.2 | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen..... | 381 |
| 4.5.3 | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen | 381 |
| 4.5.4 | Verwendung von Surrogatendpunkten | 382 |
| 4.6 | Referenzliste..... | 384 |
| Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche | | 392 |
| Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken | | 399 |
| Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)..... | | 401 |
| Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)..... | | 480 |
| Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT | | 574 |
| Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten | | 610 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 45 |
| Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 48 |
| Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 53 |
| Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 55 |
| Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel)..... | 71 |
| Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Studien mit Tisagenlecleucel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen) | 72 |
| Tabelle 4-7: Definition der Kategorien des Therapieansprechens (Studien ELIANA und ENSIGN) | 87 |
| Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 98 |
| Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 98 |
| Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 101 |
| Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 102 |
| Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 103 |
| Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 105 |
| Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 106 |
| Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 106 |
| Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 107 |
| Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 108 |
| Tabelle 4-18: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>..... | 111 |
| Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 111 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 111 |
| Tabelle 4 -21 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen..... | 114 |
| Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>..... | 114 |
| Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche | 117 |
| Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden..... | 117 |
| Tabelle 4-25: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>..... | 118 |
| Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche | 118 |
| Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche..... | 118 |
| Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien | 121 |
| Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien | 121 |
| Tabelle 4-30: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>..... | 121 |
| Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien | 122 |
| Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 124 |
| Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel . | 124 |
| Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit bisherigen Therapieoptionen..... | 127 |
| Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 128 |
| Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien für einen historischen Vergleich | 129 |
| Tabelle 4-37: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen | 131 |
| Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 133 |
| Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit bisherigen Therapieoptionen..... | 134 |
| Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen..... | 135 |
| Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 136 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen für die Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 138 |
| Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen für die gepoolten Studien ELIANA (Juli 2019) + ENSIGN (Mai 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 140 |
| Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen für Studien zu bisherigen Therapieoptionen..... | 142 |
| Tabelle 4-45: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... | 145 |
| Tabelle 4-46: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 147 |
| Tabelle 4-47: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... | 149 |
| Tabelle 4-48: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 151 |
| Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 154 |
| Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ... | 155 |
| Tabelle 4-51: Operationalisierung von Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen | 156 |
| Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 160 |
| Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 162 |
| Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben aus gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 165 |
| Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 168 |
| Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 171 |
| Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 174 |
| Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 177 |
| Tabelle 4-59: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber Blinatumomab +/- SZT ; (von Stackelberg et al. 2016)..... | 178 |
| Tabelle 4-60: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber Blinatumomab +/-SZT anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) | 180 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Gesamtüberleben gegenüber CEC (Hijiya et al. 2011) | 182 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-62: Operationalisierung von Ansprechrate – weitere Untersuchungen | 191 |
| Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 195 |
| Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 197 |
| Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt Ansprechrate aus gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 199 |
| Tabelle 4-66: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt Ansprechrate zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel... | 201 |
| Tabelle 4-67: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Ansprechrate zu Monat 6 gegenüber Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) | 202 |
| Tabelle 4-68: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Ansprechrate zu Monat 6 gegenüber CEC (Hijiya et al. 2011) | 203 |
| Tabelle 4-69: Operationalisierung von Minimale Resterkrankung – weitere Untersuchungen..... | 205 |
| Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt Minimale Resterkrankung aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 208 |
| Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt Minimale Resterkrankung aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 210 |
| Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt Minimale Resterkrankung aus gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 212 |
| Tabelle 4-73: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt Minimale Resterkrankung zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 214 |
| Tabelle 4-74: Operationalisierung von Remissionsdauer – weitere Untersuchungen..... | 215 |
| Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 218 |
| Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 220 |
| Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt Remissionsdauer aus gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 222 |
| Tabelle 4-78: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt Remissionsdauer zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 224 |
| Tabelle 4-79: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Remissionsdauer gegenüber Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) | 224 |
| Tabelle 4-80: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt Remissionsdauer gegenüber CEC (Hijiya et al. 2011) | 225 |
| Tabelle 4-81: Operationalisierung von ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen..... | 227 |

| | |
|---|-----|
| Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 230 |
| Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 233 |
| Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt ereignisfreies Überleben aus gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 236 |
| Tabelle 4-85: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt Ereignisfreie Patienten zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 239 |
| Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen..... | 240 |
| Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 248 |
| Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 249 |
| Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten | 250 |
| Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 253 |
| Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4), die bei mindestens 5 % der Patienten aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten | 255 |
| Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 257 |
| Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten | 259 |
| Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 260 |
| Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 261 |
| Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 262 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 264 |
| Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse , bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 265 |
| Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 266 |
| Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 267 |
| Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 268 |
| Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 271 |
| Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 273 |
| Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 275 |
| Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten | 277 |
| Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 278 |
| Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 279 |
| Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI), bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 280 |
| Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten..... | 282 |
| Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse , bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Datenschnitt: 24. Mai 2019... | 282 |
| Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 283 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus den gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) und ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019)..... | 284 |
| Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 285 |
| Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse , die bei mindestens 10% der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 289 |
| Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4), die bei mindestens 5 % der Patienten aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten | 292 |
| Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 294 |
| Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten aus den gepoolten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) und ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019) | 296 |
| Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 297 |
| Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 298 |
| Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) und bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 300 |
| Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 302 |
| Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse , bei denen ein Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet wird, aus den gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 303 |
| Tabelle 123: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie ELIANA, ENSIGN und den gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN | 303 |

| | |
|--|-----|
| Tabelle 4-124: Ergebnisse des historischen Vergleichs gegenüber Blinatumomab (ohne SZT) (Blinatumomab Nutzenebewertung vom 15.08.2019) für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse | 308 |
| Tabelle 4-125: Operationalisierung von EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen | 314 |
| Tabelle 4-126: Rücklaufquoten für die EQ-5D-VAS (Patienten \geq 8 Jahre) aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 315 |
| Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D-VAS (Patienten \geq 8 Jahre) aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 317 |
| Tabelle 4-128: Operationalisierung von PedsQL – weitere Untersuchungen..... | 320 |
| Tabelle 4-129: Rücklaufquoten für die PedsQL (Patienten \geq 8 Jahre) aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 321 |
| Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt PedsQL (Patienten \geq 8 Jahre) aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 322 |
| Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt PedsQL Subskalen (Patienten \geq 8 Jahre) aus Studie ELIANA mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 325 |
| Tabelle 4-132: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 358 |
| Tabelle 4-133: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 361 |
| Tabelle 4-134: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 366 |
| Tabelle 4-135: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel..... | 368 |
| Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... | 380 |
| Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ELIANA (CCTL019B2202) | 574 |
| Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ENSIGN (CCTL019B2205J)..... | 586 |
| Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-205 (Von Stackelberg et al. 2016 und Gore et al. 2018) | 596 |
| Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hijiya et al. 2011 | 604 |
| Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> | 611 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel | 100 |
| Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen | 126 |
| Abbildung 3: Studiendesign der Studien ELIANA und ENSIGN | 144 |
| Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019..... | 161 |
| Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ELIANA (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019..... | 161 |
| Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ENSIGN (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019..... | 163 |
| Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus Studie ENSIGN (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | 164 |
| Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus gepoolten Studien (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01 Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019) | 167 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben aus gepoolten Studien (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019) | 167 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus Studie ELIANA (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019..... | 170 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus Studie ELIANA (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019..... | 170 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | 172 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus Studie ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | 173 |
| Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus den gepoolten Studien (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt. 24. Mai 2019)..... | 176 |
| Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission) aus den gepoolten Studien (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt. 24. Mai 2019)..... | 176 |

| | |
|--|-----|
| Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen Studie ELIANA mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Full Analysis Set (FAS) | 184 |
| Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen Studie ELIANA mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Enrolled Set (ITT) | 184 |
| Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen den gepoolten Studien mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Full Analysis Set (FAS) | 185 |
| Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen den gepoolten Studien mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Enrolled Set (ITT) | 185 |
| Abbildung 20: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen ELIANA mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Full Analysis Set (FAS) | 186 |
| Abbildung 21: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen den gepoolten Studien mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Full Analysis Set (FAS)..... | 186 |
| Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen ELIANA mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Enrolled Set (ITT) | 187 |
| Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen den gepoolten Studien mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Enrolled Set (ITT) | 187 |
| Abbildung 24: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen der Studie ELIANA mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijjya et al. 2011) – Full Analysis Set (FAS)..... | 188 |
| Abbildung 25: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen der Studie ELIANA mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijjya et al. 2011) – Enrolled Set (ITT)..... | 188 |
| Abbildung 26: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen den gepoolten Studien mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijjya et al. 2011) – Full Analysis Set (FAS)..... | 189 |
| Abbildung 27: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Gesamtüberleben des historischen Vergleichs zwischen den gepoolten Studien mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijjya et al. 2011) – Enrolled Set (ITT)..... | 189 |
| Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ELIANA (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019..... | 219 |
| Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus Studie ENSIGN (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019..... | 221 |

| | |
|---|-----|
| Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt Remissionsdauer aus gepoolten Studien (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01 Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24 Mai 2019) | 223 |
| Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019 | 232 |
| Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019 | 232 |
| Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ENSIGN (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | 235 |
| Abbildung 34: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ENSIGN (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | 235 |
| Abbildung 35: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus gepoolten Studien (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019) | 238 |
| Abbildung 36: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus gepoolten Studien (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019) | 238 |
| Abbildung 37: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie ELIANA (Stand: Datenschnitt 01. Juli 2019); | 585 |
| Abbildung 38: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie ENSIGN (Stand: Datenschnitt 24. Mai 2019); | 595 |
| Abbildung 39: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie MT103-205 | 603 |
| Abbildung 40: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie CLO021800205 | 609 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| AESI | Adverse Event of Special Interest [<i>Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse</i>] |
| ALL | Akute lymphatische Leukämie |
| alloSZT | Allogene Stammzelltransplantation |
| ALT | Alanin-Aminotransferase |
| AM-NutzenV | Arzneimittel-Nutzenverordnung |
| autoSZT | autologe Stammzelltransplantation |
| B-Zell-ALL | ALL-Fälle der B-Zelllinie |
| B-NHL | B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom |
| BOR | Best Overall Response [<i>Bestes Gesamtansprechen</i>] |
| CAR | Chimeric Antigen Receptor [<i>Chimärischer Antigen-Rezeptor</i>] |
| CAR-T | Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle |
| CEC | Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid |
| CIBMTR | Center for international blood and bone marrow transplant research |
| CIBMTR CT | CIBMTR Cellular Therapy Register |
| CONSORT | Consolidated Standards of Reporting Trials |
| CR | Complete Remission [<i>Komplettremission</i>] |
| CRi | Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>] |
| CRES | CAR-related encephalopathy syndrome [<i>CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom</i>] |
| CRS | Cytokine Release Syndrom [<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>] |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| CTL019 | Tisagenlecleucel |
| DIMDI | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation |
| DLBCL | Diffuse large B-cell lymphoma [<i>Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom</i>] |
| DOR | Duration of Remission [<i>Remissionsdauer</i>] |
| ECOG | Eastern Co-Operative Oncology Group |
| EFS | Event-Free Survival [<i>Ereignisfreies Überleben</i>] |
| EG | Europäische Gemeinschaft |
| EMA | European Medicines Agency [<i>Europäische Arzneimittel-Agentur</i>] |

| | |
|------------|--|
| EPAR | European Public Assessment Report |
| EU-CTR | EU-Clinical Trials Register |
| FACT | Functional assessment of cancer therapy |
| FAS | Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>] |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| Gem. | Gemäß |
| HR | Hazard Ratio |
| ICANS | Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [<i>Enzephalopathiesyndrom</i>] |
| ICTRP | International clinical trials registry platform |
| IQWiG | Unabhängiges Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| IRC | Independent review committee [<i>Unabhängiges Reviewkomitee</i>] |
| ITC | Indirect Treatment Comparisons [<i>Indirekter Behandlungsvergleich</i>] |
| ITT | Intention to Treat (Enrolled Set) |
| KI | Konfidenzintervall |
| KM | Kaplan-Meier Schätzer |
| MAIC | Matching-adjusted indirect comparison |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities |
| MID | Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>] |
| MMRM | Mixed effect Model Repeat Measurement |
| MRD | Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>] |
| MTC | Mixed Treatment Comparison |
| n. b. | nicht bestimmbar |
| NHL | Non Hodgkin Lymphom |
| OR | Odds Ratio [<i>Chancenverhältnis</i>] |
| ORR | Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrage</i>] |
| OS | Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>] |
| PedsQL | Pediatric Quality of Life Inventory |
| PGS-CRS | Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom |
| PR | Partial Remission [<i>Teilremission</i>] |
| PT | Preferred Terms nach MedDRA |
| r/r pädALL | Rezidierte/refraktäre pädiatrische akute lymphatische Leukämie |

| | |
|--------|---|
| RCT | Randomized Controlled Trial [<i>Randomisierte Kontrollierte Studie</i>] |
| RD | Risikodifferenz |
| RFS | Relapse-free survival [<i>Rezidivfreies Überleben</i>] |
| RR | Relatives Risiko |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQs | Standardised MedDRA Queries |
| SOC | System Organ Class nach MedDRA |
| STE | Surrogate Threshold Effects |
| STROBE | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology |
| SUE | Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis |
| SZT | Stammzelltransplantation |
| TREND | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design |
| UE | Unerwünschtes Ereignis |
| ULN | Upper Limit of Normal [<i>Obere Normgrenze</i>] |
| UPenn | University of Pennsylvania |
| VAS | Visuelle Analog Skala |
| VerfO | Verfahrensordnung |
| WHO | World Health Organization |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Fragestellung

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom) und dem Jahr 2016 (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (1, 2). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (3, 4).

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r pädALL) gem. Zulassung (5).

Am 14. September 2018 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Mit Beschluss vom 7. März 2019 hat der G-BA den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft und den Beschluss mit folgenden Auflagen bis zum 15. März 2020 befristet.

„Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der ELIANA- und ENSIGN-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und für jede der beiden Studien ein separater Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden (6).“

- Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** für den jeweils aktuellsten Datenschnitt berichtet:
 - Datenschnitt für **ELIANA** (CCTL019B2202): 01. Juli 2019 (mediane Beobachtungsdauer: 39 Monate).
 - Datenschnitt für **ENSIGN** (CCTL019B2205J): 24. Mai 2019 (Zeitpunkt des Studienendes; mediane Beobachtungsdauer: 38 Monate).
- Weiterhin werden Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, Patientencharakteristika und Patientenfluss zu den o.g. Datenschnitten für das Full Analysis Set und die ITT-Population dargestellt:
 - Full Analysis Set (FAS, infused set): Alle Patienten, welche eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben.
 - Die Intention to Treat Population (ITT, enrolled set) beinhaltet alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Einschlussdatum ist der Zeitpunkt,

an dem der Patient alle Einschlusskriterien erfüllte und das Leukapherese-Produkt des Patienten durch die Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde. Im Falle einer Protokollabweichung (Protocol deviation, PD) etwa, wenn Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, werden die Patienten im „Enrolled Set“ berücksichtigt, wenn das Leukapherese-Produkt des Patienten von den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde.

- Die Safety-Population (safety set) umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben und ist mit dem FAS identisch.
- Es werden Auswertungen der FAS- und der ITT-Population vorgelegt. Für **ELIANA und ENSIGN** wurde zum einen ein klinischer Studienbericht entsprechend der im Studienprotokoll definierten Analysen zum neuen Datenschnitt erstellt (7, 8). Zum anderen wurden für die vom G-BA zusätzlich angefragten Analysen, die nicht im Studienprotokoll a priori definiert waren, je ein zusätzlicher Bericht erstellt (9, 10).

„Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte (6).“

- Zur Suche nach weiterer Evidenz wurde am 20. August 2019 eine Recherche nach randomisierten Studien zu Tisagenlecleucel durchgeführt und am 16. Dezember 2019 aktualisiert.
- Darüberhinausgehend wurde eine fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel durchgeführt. Es wurden Daten aus dem Studienregister des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) identifiziert (11).

„Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich (6).“

- Die Aktualität der Quellen, welche in dem am 14. September 2018 eingereichten Dossier für die MAICs (Matching-adjusted indirect comparisons) verwendet wurden, wurde in einer systematischen Literatursuche überprüft (12).
- Zusätzlich wurden auch weitere Quellen nach neuen Daten zu den Komparatoren überprüft (z.B. EPARs, Dossiers zur Nutzenbewertung § 35a SGB V). Auch Studiengruppen oder jeweilige Unternehmen wurden für weitere Informationen zu den Vergleichsstudien angeschrieben.

Zusammen mit dem am 14. September 2018 zur Nutzenbewertung eingereichten Dossier wurden dem G-BA umfangreiche historische bzw. MAIC-Vergleiche (Matching-adjusted indirect comparison) vorgelegt. Diese Vergleiche wurden mit den Daten der seitens des G-BA gewünschten Datenschnitte für die **ELIANA**-Studie zum 01. Juli 2019, für die **ENSIGN**-Studie zum 24. Mai 2019 (der Datenschnitt ist auf Grund des Studienendes zum 24. Mai 2019 begründet) sowie für den gepoolten Datensatz beider Studien durchgeführt. Die vorgelegten MAICs beruhen auf einer systematischen Literatursuche (12) und wurden sowohl für die infundierten Patienten (FAS) (13) als auch für alle eingeschlossenen Patienten (ITT) (14) durchgeführt. Zusammen mit dem vorliegenden Dossier werden diese Auswertungen als zusätzliche Analysen eingereicht.

Im vorliegenden Modul 4A werden die MAICs explizit beschrieben und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (13, 14), bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde (6).

- Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab (Studie MT103-205):
 - Von Stackelberg et al. 2016 (15)
 - Gore et al. 2018 (16)
 - Nutzenbewertung Blinatumomab Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) G-BA 2019 (17, 18)
- Tisagenlecleucel vs. CEC:
 - Hijiya et al. 2011 (19)

Für die Vergleiche wurden, zusätzlich zu naiven Vergleichen auch adjustierte Vergleiche durchgeführt. Details zu Auswahl und Gewichtung sowie den Adjustierungsfaktoren sind in den jeweiligen Berichten beschrieben (13, 14).

Für den Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten wurde für Blinatumomab die Arbeit von Gore et al. herangezogen (16). Auch dieser Vergleich erfolgte für die FAS- und die ITT-Population jeweils nicht-adjustiert und adjustiert. Das Vorgehen wird detailliert in dem entsprechenden Bericht dargestellt (20).

Im vorliegenden Modul 4A werden jeweils die adjustierten Vergleiche für die FAS- und die ITT-Population beschrieben.

Datenquellen

Als Datenquellen für Tisagenlecleucel werden die einarmigen, multizentrischen Phase-II-Zulassungsstudien **ELIANA** (7, 9) und **ENSIGN** (8, 10) herangezogen, in denen die Anwendung von Tisagenlecleucel bei Kindern und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL) nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) oder bei Nicht-Eignung für eine alloSZT untersucht wurde:

- **ELIANA**: Einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von 3 bis 21 Jahren bei initialer Diagnose (primär- oder chemorefraktär, Rezidiv nach allogener SZT oder für eine allogene SZT nicht geeignet); N = 97.
- **ENSIGN**: Einarmige Studie zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom im Alter von 3 bis 21 Jahren (primär- oder chemorefraktär, Rezidiv nach allogener SZT oder für eine allogene SZT nicht geeignet); N = 75.

Durch die fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel wurde folgende Quelle identifiziert:

- Grupp et al. (2019) (11). Eine laufende multizentrische Auswertung US-amerikanischer Daten des Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy Registry über ein spezifisches Tisagenlecleucel Subregister mit dem Ziel der Beobachtung von 2.500 Patienten (1.500 Patienten mit Lymphom und 1.000 Patienten mit ALL) über 15 Jahre.

Ein Vergleich der Ergebnisse der Studien mit historischen Kontrollen ermöglicht die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gegenüber bisherigen Therapieoptionen. Als historische Kontrollen sind die im Folgenden aufgelisteten Publikationen eingegangen:

- Von Stackelberg et al., 2016 (15): Einarmige Studie MT103-205 zur Anwendung von Blinatumomab mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von zwei bis 17 Jahren (primär- oder chemorefraktär, zweites oder späteres Rezidiv oder Rezidiv nach allogener SZT); N = 70.
- Gore et al., 2018 (16): Auswertung patientenindividueller Daten der einarmigen Studie MT103-205 (Patientenkollektiv und Datenschnitt identisch mit von Stackelberg et al. 2016); N = 70.
- Daten zu Studie MT103-205 aus dem Blinatumomab (Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) Dossier zur Nutzenbewertung durch den G-BA (17, 18):
- Hijjiya et al., 2011 (19): Einarmige Studie CLO21800205 zur Anwendung von CEC mit oder ohne nachfolgende SZT bei Patienten mit ALL (84% B-Zell-ALL) im Alter von einem bis 21 Jahren (refraktär oder rezidiviert; ≤ 3 Induktionsregime); N = 25.

Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung von Tisagenlecleucel bei Kindern und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL), nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) oder bei Nicht-Eignung für eine alloSZT beruht auf den einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden als primäre Quelle die Daten aus **ELIANA** herangezogen, der pivotalen, zulassungsrelevanten multizentrischen Studie. Die in den USA multizentrisch durchgeführten **ENSIGN**-Studie sowie die Auswertung der **gepoolten Studien** **ELIANA** und **ENSIGN** dienen als zusätzliche supportive Evidenz. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studien aufgrund des einarmigen Designs nicht angezeigt.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier ergänzend auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

In der **ELIANA** und **ENSIGN** wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und einer Planungsunsicherheit.

Unter anderem aufgrund dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. Insgesamt wurden in der **ELIANA** Studie von den 97 eingeschlossenen Patienten 79 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. In der **ENSIGN** wurden von 75 eingeschlossenen Patienten 64 behandelt.

In der Routine können, anders als in der **ELIANA** und **ENSIGN**, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant in den Behandlungsalgorithmus des r/r pädiatrischen ALL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **ELIANA** und **ENSIGN** die Versorgungsrealität adäquater wider.

Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population). Es wurde die ITT so wie die FAS für den historischen Vergleich herangezogen.

Es werden außerdem Auswertungen aus der Routineversorgung dargestellt. Die CIBMTR Register Analyse von Grupp et al. (2019) (11) ist eine Auswertung von Registerdaten und wurde multizentrisch in den USA durchgeführt. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist auch für diese Auswertung nicht angezeigt. Eine umfassende Bewertung entsprechend STROBE-Statement ist aufgrund der verfügbaren Publikationen nicht hinreichend möglich. Um eine Einschätzung der internen wie externen Validität zu ermöglichen werden alle einbezogenen Quellen so detailliert wie möglich beschreiben.

Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen verglichen. Im vorliegenden Modul 4A werden die MAICs explizit beschrieben und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (13, 14), bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde (6). Im vorgehenden Dossier berichtete Vergleiche, auf welche dies nicht zutrifft, werden im aktuellen Dossier somit nicht mehr abgebildet. Folgende Vergleiche sind Bestandteil des vorliegenden Moduls 4A:

- Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab (Studie MT103-205):
 - Von Stackelberg et al. 2016 (15)
 - Gore et al. 2018 (16)
 - Nutzenbewertung Blinatumomab Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) G-BA 2019 (17, 18)
- Tisagenlecleucel vs. CEC:
 - Hijiya et al. 2011 (19)

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrates
- Minimale Resterkrankung
- Remissionsdauer
- Ereignisfreies Überleben

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - UE aller Grade
 - UE der CTCAE-Grade 1, 2, 3 und 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Zum Therapieabbruch führende UE
 - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach SOC und PT, falls
 - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,

- SUE \geq CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE von besonderem Interesse (AESI; *Adverse Event of Special Interest*)
 - Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
 - Infektionen
 - Schwerwiegende neurologische Ereignisse¹
 - Tumorlysesyndrom
 - Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom

Jeweils gesamt und therapieassoziiert sowie nach CTCAE-Graden

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)
- PedsQL

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität (Ansprechrate, Minimale Resterkrankung, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird.“² Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet

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

² vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“

(21). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“³ Da auch die Therapie der pädALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Das Erreichen einer Komplettremission bzw. die Dauer der ersten Komplettremission gilt als prognostischer Faktor für das langfristige Überleben (22). Ist bei einem Therapieansprechen auch keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar (MRD negative Erkrankung), ist die Prognose für den Patienten maximal günstig (23, 24).

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (25).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

³ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.G-BA.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tisagenlecleucel hat in der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Indikationen B-Zell-ALL und DLBCL erhalten (1, 2). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Tisagenlecleucel bei der EMA der sogenannte ‚Prime status‘ zuerkannt (26).

Tisagenlecleucel bietet Patienten bis 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL einen potentiell kurativen Behandlungsansatz, den es für viele Kinder und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation bislang nicht gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von gentechnisch modifizierten körpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten teilweise nur noch wenige Monate zu leben. Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austerapierten Patientengruppe und bietet erstmalig eine Chance auf Heilung.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und dem Vergleich mit historischen Kontrollen sowie aus Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben. Dabei werden die klinischen Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sowohl gepoolt als auch getrennt dargestellt. **ELIANA** stellt die für die Zulassung maßgebliche klinische Studie dar. **ENSIGN**, als in den USA durchgeführte multizentrische Studie, bildet eine unterstützende Evidenzquelle.

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. Juli 2019 lagen die Raten für das **Gesamtüberleben** (Overall Survival, OS) in der **ELIANA**-Studie von Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (Full Analysis Set, **FAS**) nach einem Jahr, nach zwei Jahren und zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungszeit von 39 Monaten bei 77,1 %, 67,7 % bzw. 62,8 %. Für die Überlebensrate zeigte sich ab Monat 24 ein stabiles Plateau, welches ab Monat 33 mit 62,8 % konstant blieb. Das mediane OS war nicht bestimmbar, da die Überlebenskurve die 50 %-Schwelle nicht erreichte. Für Patienten des **FAS**, die im Studienverlauf eine **Komplettremission** mit vollständiger oder unvollständiger Erholung des Blutbildes erreichten (CR / CRi), lag das Gesamtüberleben nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 87,7 %, 76,5 % bzw. 70,6 %. Die Überlebensrate blieb ab Monat 33 stabil (70,6 %) und erreichte ein Plateau. Das mediane OS war nicht bestimmbar, da auch hier die Überlebenskurve die 50 %-Schwelle nicht erreichte.

Für alle in die **ELIANA**-Studie eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set, **ITT**) betragen die Überlebensraten 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss in die Studie 69,5 %, 57,5 % bzw. 52,1 %. Auch in der ITT Population wurde das mediane OS noch nicht erreicht. Stabile Überlebensraten konnten analog der FAS Population beobachtet werden: Ab Monat 36 lag die Rate in der ITT-Population stabil bei 52,1 %. Für Patienten mit CR / CRi lagen die Überlebensraten (ITT) 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss bei 92,3 %, 76,6 % bzw. 70,6 %. Auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken ab Monat 18 und das stabile Plateau der Überlebensraten ab Monat 36. Auch in der ITT wurde das mediane OS nicht erreicht.

| ELIANA - OS | FAS | ITT |
|--|----------------------|----------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 77,1 [66,1; 84,9] | 69,5 [59,2; 77,7] |
| 24 Monate | 67,7 [56,0; 76,9] | 57,5 [46,9; 66,8] |
| 33 Monate | 62,8 [50,7; 72,7] | 53,7 [43,0; 63,3] |
| 36 Monate | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| 39 Monate | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] |
| ELIANA - OS Patienten mit CR / CRi | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 87,7 [76,9; 93,6] | 92,3 [82,5; 96,7] |
| 24 Monate | 76,5 [64,0; 85,1] | 76,6 [64,1; 85,2] |
| 33 Monate | 70,6 [57,3; 80,5] | 72,8 [59,8; 82,2] |
| 36 Monate | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| 39 Monate | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [n. b.; n. b.] |
| CR / CRi: Komplettremission mit / ohne vollständiger Erholung der Blutwerte; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>] Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten des FAS definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten des FAS bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab. | | |

In der **ENSIGN-Studie (FAS)** lagen zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 24. Mai 2019 (Zeitpunkt des Studienendes) die Überlebensraten 12, 24 bzw. 39 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 65,4 %, 54,7% bzw. 32,4%. Bei Patienten mit **CR / CRi** lag das Gesamtüberleben nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 84,3 %, 78,7 % bzw. 46,6 %. Das **mediane OS** betrug 29,9 Monate bzw. 36,8 Monate bei Patienten mit CR /CRi.

Für alle in die **ENSIGN-Studie** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set, **ITT**) betrug die Überlebensrate zu 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss in die Studie 59,9 %, 56,5 % bzw. 29,5 %. Für Patienten mit CR / CRi lagen die Überlebensraten zu 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss bei 84,3 %, 79,0 % bzw. 46,8 %. Das mediane OS betrug 25,9 Monate bzw. 37,7 Monate für Patienten mit erreichter CR / CRi.

| ENSIGN - OS | FAS | ITT |
|--|--------------------|--------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 65,4 [52,4; 75,7] | 59,9 [47,4; 70,3] |
| 24 Monate | 54,7 [39,8; 67,4] | 56,5 [43,9; 67,3] |
| 39 Monate | 32,4 [13,2; 53,5] | 29,5 [12,1; 49,4] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 29,9 [15,1; 42,4] | 25,9 [10,2; 37,7] |
| ENSIGN - OS Patienten mit CR / CRi | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 84,3 [69,9; 92,2] | 84,3 [69,9; 92,2] |
| 24 Monate | 78,7 [62,8; 88,4] | 79,0 [63,3; 88,5] |
| 39 Monate | 46,6 [17,5; 71,6] | 46,8 [17,5; 71,8] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 36,8 [29,9; n. b.] | 37,7 [31,2; n. b.] |
| CR / CRi: Komplettremission mit / ohne vollständiger Erholung der Blutwerte; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>] | | |
| Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten des FAS definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten des FAS bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab. | | |

In den **gepoolten Studien (ELIANA + ENSIGN, FAS)** lagen die Überlebensraten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019 nach 12, 24 bzw. 39 Monaten. bei 71,9 %, 62,6 % bzw. 53,6 %. Bei Patienten mit CR / CRi lag das Gesamtüberleben bei 86,3 %, 76,8 % bzw. 65,3 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,4 Monate bzw. war für Patienten mit CR / CRi nicht bestimmbar, da die Überlebenskurve die 50 %-Schwelle nicht erreicht hatte. Zudem bleibt die Überlebensrate ab Monat 33 stabil und es bildet sich ein Plateau.

Für alle in die gepoolten Studien eingeschlossenen Patienten (ITT) lagen die Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 65,5 %, 56,7 % bzw. 46,8 % und bildeten analog der FAS ein Plateau. Das mediane OS betrug 34,4 Monate. Für Patienten mit einer erreichten CR /CRi zeigten sich nach 12, 24 bzw. 39 Monaten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit von 89,0 %, 76,9 %, 66,2 % und ein nicht bestimmbares medianes OS. Analog des FAS bleibt die Überlebensrate ab Monat 33 weitestgehend stabil.

| Gepoolte Studien - OS | FAS | ITT |
|--|---------------------|---------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 71,9 [63,7; 78,5] | 65,5 [57,7; 72,2] |
| 24 Monate | 62,6 [53,7; 70,2] | 56,7 [48,6; 64,0] |
| 33 Monate | 57,6 [48,2; 66,0] | 51,0 [42,5; 58,8] |
| 39 Monate | 53,6 [43,2; 63,0] | 46,8 [37,8; 55,3] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] |
| Gepoolte Studien - OS Patienten mit CR / CRi | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 86,3 [78,3; 91,5] | 89,0 [81,5; 93,6] |
| 24 Monate | 76,8 [67,3; 83,9] | 76,9 [67,4; 83,9] |
| 33 Monate | 70,4 [59,6; 78,9] | 72,2 [61,8; 80,3] |
| 39 Monate | 65,3 [52,7; 75,4] | 66,2 [54,2; 75,7] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [42,4; n. b.] | n. b. [43,2; n. b.] |
| CR / CRi: Komplettremission mit / ohne vollständiger Erholung der Blutwerte; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>] | | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) berichten in ihrer Analyse der CIBMTR Registerdaten nach 6 Monaten ein Gesamtüberleben von 87,2 %. Diese Beobachtung stützt die in ELIANA berichteten Überlebensraten von 88,6 % nach 6 Monaten für Patienten des FAS (ITT: 77,0 %) bzw. 86,7 % für die Patienten des FAS der gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN (ITT: 77,7 %).

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Gesamtüberleben 6 Monate – % [95 %-KI] | 88,6 [79,3; 93,9] | 77,0 [67,1; 84,2] | 87,2 % |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | | | |
| | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Gesamtüberleben 6 Monate – % [95 %-KI] | 86,7 [80,0; 91,3] | 77,7 [70,5; 83,3] | 87,2 % |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar | | | |

Ergebnisse des Historischen Vergleichs: Unter der Behandlung mit **Blinatumomab** (mit oder ohne SZT) lag, wie bei von Stackelberg et al. 2016 berichtet, die Überlebensrate nach 6, 12 und 24 Monaten bei 54,5 %, 36,9 % bzw. 25,9 % und war damit für die jeweiligen Zeitpunkte deutlich niedriger als die mit Tisagenlecleucel in der Studie **ELIANA** erreichten 90,4 %, 75,5 % bzw. 62,5 % für das FAS (ITT: 78,0 %, 69,6 % bzw. 53,8 %) bzw. der **gepoolten Studien** 87,9 %, 70,1 % bzw. 56,5 % für das FAS (ITT: 79,0 %, 65,2 % bzw. 52,0 %). Die Wahrscheinlichkeit zu Überleben war unter Blinatumomab gegenüber Tisagenlecleucel statistisch signifikant in der Studie **ELIANA** um 69 % (ITT: 56%) bzw. in der Auswertung der **gepoolten Studien** um 62 % (ITT: 55 %) verringert.

Die mediane Überlebenszeit lag in der Studie von Stackelberg 2016 für Blinatumomab bei lediglich 7,5 Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben in der Studie **ELIANA** zum aktuellsten Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Jahren durch eine stabile Plateaubildung bei über 60 % noch nicht erreicht. Das mediane Gesamtüberleben der FAS in den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN betrug 42,4 Monate (ITT: 34,4 Monate). Dies spricht für eine deutliche Verlängerung des medianen OS durch Tisagenlecleucel auf mehr als das Fünffache (ITT: mehr als das Vierfache).

| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | Blinatumomab (v. Stackelberg et al. 2016) |
|--|--|---|---|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 90,4 [82,2; 99,4] | 78,0 [67,6; 89,9] | 54,5 [43,1; 68,9] |
| 12 Monate | 75,5 [64,0; 89,2] | 69,6 [58,2; 83,1] | 36,9 [26,3; 51,7] |
| 24 Monate | 62,5 [49,6; 78,8] | 53,8 [41,9; 69,2] | 25,9 [16,7; 40,3] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,31 [0,18; 0,55] p = 0,0001 | 0,44 [0,27; 0,72] p = 0,0012 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 87,9 [81,4; 95,0] | 79,0 [71,3; 87,5] | 54,5 [43,1; 68,9] |
| 12 Monate | 70,1 [61,1; 80,4] | 65,2 [56,4; 75,4] | 36,9 [26,3; 51,7] |
| 24 Monate | 56,5 [46,4; 68,7] | 52,0 [42,6; 63,5] | 25,9 [16,7; 40,3] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,38 [0,24; 0,59] p < 0,0001 | 0,45 [0,30; 0,69] p = 0,0002 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Analog des Vergleichs aggregierter Daten stützte auch der historische Vergleich anhand von Daten auf Patientenebene diese Ergebnisse. Für **ELIANA** (FAS) betrug das HR 0,25 (ITT: 0,41) bzw. für die **gepoolten Studien** 0,32 (ITT: 0,43) zugunsten Tisagenlecleucel. Dies bedeutet ein um 75 % (ITT: 59 %) bzw. 68 % (ITT: 57 %) statistisch signifikant reduziertes Sterberisiko. Das mediane Gesamtüberleben lag unter Blinatumomab bei 7,5 Monate. Unter Tisagenlecleucel dagegen wird in der **ELIANA** das mediane OS nach einer Beobachtungsdauer von 39 Monaten noch nicht erreicht. In den **gepoolten** Daten liegt das Mediane OS bei 42,4 Monate (ITT: 34,4 Monate). Dies entspricht eine Fünffache (ITT: mehr als das Vierfache) Verlängerung der medianen Überlebenschancen.

| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | Blinatumomab (Gore et al. 2018) |
|--|--|--|--|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 91,1 [85,1; 97,6] | 77,0 [69,0; 85,9] | 54,2 [43,3; 67,7] |
| 12 Monate | 82,2 [74,2; 91,1] | 69,5 [60,9; 79,4] | 36,8 [26,7; 50,7] |
| 24 Monate | 71,9 [62,6; 82,6] | 60,9 [51,8; 71,6] | 26,3 [17,3; 40,0] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,25 [0,15; 0,43]; p < 0,001 | 0,41 [0,26; 0,65]; p < 0,001 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) | | | |
| | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | Blinatumomab (Gore et al. 2018) |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 88,8 [83,8; 94,1] | 77,7 [71,6; 84,3] | 54,2 [43,3; 67,7] |
| 12 Monate | 74,7 [67,9; 82,2] | 65,5 [58,6; 73,1] | 36,8 [26,7; 50,7] |
| 24 Monate | 67,2 [59,9; 75,5] | 59,0 [51,8; 67,0] | 26,3 [17,3; 40,0] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,32 [0,21; 0,48]; p < 0,001 | 0,43 [0,29; 0,64]; p < 0,001 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Unter Vergleichstherapie mit Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid (CEC) (mit oder ohne SZT) lag, wie von Hijjiya et al. 2011 (19) berichtete, die 1-Jahres-Überlebensrate mit 29,4 % bedeutend niedriger als die mit Tisagenlecleucel erreichte mit 75,0 % (ITT: 65,6 %) für **ELIANA** bzw. 68,5 % (ITT: 61,8 %) für die gepoolten Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Das Mortalitätsrisiko wurde unter Tisagenlecleucel gegenüber CEC um 76 % (ITT: 64 %) bzw. 73 % (ITT: 65 %) reduziert. Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant.

Die mediane Überlebenszeit lag in der eingeschlossenen Studie für CEC bei 2,7 Monaten (10,7 Wochen). Unter Tisagenlecleucel betrug das mediane Gesamtüberleben der FAS in den gepoolten Studien **ELIANA** und **ENSIGN** 42,4 Monate (ITT: 34,4 Monate). Dies zeigt eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel auf mehr als das das 15fache (ITT: 12fache).

| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CEC (Hijiya et al. 2011) |
|--|--|---|---------------------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 82,7 [72,2; 94,9] | 69,4 [58,1; 82,9] | 34,3 [18,9; 62,2] |
| 12 Monate | 75,0 [63,1; 89,1] | 65,6 [54,0; 79,6] | 29,4 [15,1; 57,3] |
| 24 Monate | 65,1 [52,2; 81,2] | 54,7 [42,8; 69,8] | 14,7 [3,2; 68,4] |
| HR [95 %-KI] gegenüber CEC | 0,24 [0,11; 0,51] p = 0,0002 | 0,36 [0,19; 0,70] p = 0,0024 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 2,7 [k. A.; k. A.] |
| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 83,5 [76,2; 91,4] | 73,7 [65,8; 82,5] | 34,3 [18,9; 62,2] |
| 12 Monate | 68,5 [59,6; 78,7] | 61,8 [53,3; 71,8] | 29,4 [15,1; 57,3] |
| 24 Monate | 60,3 [50,7; 71,7] | 54,9 [46,1; 65,4] | 14,7 [3,2; 68,4] |
| HR [95 %-KI] gegenüber CEC | 0,27 [0,14; 0,49] p < 0,0001 | 0,35 [0,20; 0,62] p = 0,0004 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 2,7 [k. A.; k. A.] |
| CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

*Morbidität*⁴Ansprechrate (ORR)

Die **Ansprechrate** (Overall Response Rate, ORR) war definiert als bestes Ansprechen in Form einer CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte) und lag in **ELIANA-Studie (FAS)** zu Tag 28 und innerhalb von drei Monaten bzw. sechs Monaten nach Infusion bei 78,5 %, 82,3 % bzw. 83,5 %.

Für die **ITT-Population** betrug die Ansprechrate an Tag 28 und 3 bzw. 6 Monaten 63,9 %, 67,0 % bzw. 68 %.

| ELIANA - ORR | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| Ansprechrate – % [95 %-KI] | | |
| zu Tag 28 (± 4 Tage) | 78,5 [67,8; 86,9] | 63,9 [53,5; 73,4] |
| in 3 Monaten | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] |
| in 6 Monaten | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [Ansprechrate] | | |

In der **ENSIGN-Studie (FAS)** lag die ORR nach 28 Tagen bzw. drei Monate nach Infusion bei 81,3 % bzw. 70,3 % und veränderte sich zu Monat 6 nicht.

In der **ITT-Population** lag die Ansprechrate nach 28 Tagen bei 69,3 % und blieb innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten bei 60,0 %.

| ENSIGN - ORR | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| Ansprechrate – % [95 %-KI] | | |
| zu Tag 28 (± 4 Tage) | 81,3 [69,5; 89,9] | 69,3 [57,6; 79,5] |
| in 3 Monaten | 70,3 [57,6; 81,1] | 60,0 [48,0; 71,1] |
| in 6 Monaten | 70,3 [57,6; 81,1] | 60,0 [48,0; 71,1] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [Ansprechrate] | | |

Die ORR in den **gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN (FAS)** lag nach 28 Tagen, drei Monaten bzw. sechs Monaten nach Infusion bei 79,9 %, 76,9 % bzw. 77,6 %.

Für die **ITT-Population** lag die Ansprechrate nach 28 Tagen bei etwa zwei Dritteln und sank zu 3 bzw. 6 Monaten nach Infusion auf 64,0 % bzw. 64,5 %.

| Gepoolte Studien - ORR | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| Ansprechrate – % [95 %-KI] | | |
| zu Tag 28 (± 4 Tage) | 79,7 [72,2; 86,0] | 66,3 [58,7; 73,3] |
| in 3 Monaten | 76,9 [69,1; 83,6] | 64,0 [56,3; 71,1] |
| in 6 Monaten | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [Ansprechrate] | | |

⁴ Ein indirekter Vergleich für Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) verzeichnen aus der CIBMTR Registeranalyse eine Komplettremission bei 85 % der 146 Patienten und stützen damit den in der Studie ELIANA beobachteten Anteil von 83,5 % (ITT: 68,0 %) bzw. den in den gepoolten Studien beobachteten Anteil von 77,6 % (ITT: 64,6 %) an Patienten mit Komplettremission nach 6 Monaten.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] | 85 |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] | 85 |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Ergebnisse des Historischen Vergleichs: Unter der Therapie mit **Blinatumomab** (von Stackelberg et al. 2016) lag die ORR gegenüber Tisagenlecleucel gemäß den Ergebnissen des historischen Vergleichs deutlich niedriger: 38,6 % gegenüber 84,6 % der **FAS** für **ELIANA** bzw. 76,8 % für die Analyse der **gepoolten** Studien. Das Erreichen eines Ansprechens betrug unter Tisagenlecleucel das 8-fache bzw. 5-fache gegenüber Blinatumomab.

Für die **ITT**-Population der Studie **ELIANA** lag die ORR nach 6 Monaten im Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 bei 70,3 % (OR: 3,77; $p = 0,0006$) bzw. für die **gepoolten** Studien bei 65,4 % (OR 3,01; $p = 0,0006$) und bestätigte dabei das signifikant höhere Ansprechen der **FAS** gegenüber Blinatumomab.

| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | Blinatumomab (v. Stackelberg et al. 2016) |
|---|-------------------------------------|------------------------------------|---|
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 84,6 [70,7; 93,6] | 70,3 [56,2; 82,0] | 38,6 [27,2; 51,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – OR [95 %-KI]; p-Wert | 8,72 [3,41; 22,35]; $p < 0,0001$ | 3,77 [1,77; 8,05]; $p = 0,0006$ | |
| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | Blinatumomab (v. Stackelberg et al. 2016) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 76,8 [66,5; 85,1] | 65,4 [55,3; 74,7] | 38,6 [27,2; 51,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – OR [95 %-KI]; p-Wert | 5,26 [2,64; 10,49]; $p < 0,0001$ | 3,01 [1,60; 5,68]; $p = 0,0006$ | |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Unter der Therapie mit **CEC** mit oder ohne SZT (Hijiya et al 2011) lag die ORR innerhalb von 6 Monaten gegenüber Tisagenlecleucel gemäß den Ergebnissen des historischen Vergleichs mit 44,0 % niedriger gegenüber 79,0 % für **ELIANA** bzw. 75,5 % für die Analyse der gepoolten Studien. Das Erreichen eines Ansprechens betrug unter Tisagenlecleucel das Vierfache gegenüber CEC.

Für die ITT-Population der Studie **ELIANA** lag die ORR nach 6 Monaten im Vergleich mit von Hijiya et al. mit 63,3 % (OR: 2,19; p = 0,1105) bzw. für die **gepoolten** Studien bei 62,1 % (OR 2,08; p = 0,1011) ebenfalls höher und bestätigt dabei das bessere Ansprechen zugunsten von Tisagenlecleucel.

| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CEC (Hijiya et al. 2011) |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 79,0 [83,9; 90,9] | 63,3 [49,1; 76,0] | 44,0 [24,4; 65,1] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC – OR [95 %-KI]; p-Wert | 4,80 [1,63; 14,11]; p = 0,0044 | 2,19 [0,84; 5,75]; p = 0,1105 | |
| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CEC (Hijiya et al. 2011) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 75,5 [65,5; 83,9] | 62,1 [52,4; 71,0] | 44,0 [24,4; 65,1] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC – OR [95 %-KI]; p-Wert | 3,93 [1,56; 9,87]; p = 0,0036 | 2,08 [0,87; 5,00]; p = 0,1011 | |

CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; SZT: Stammzelltransplantation

Minimale Resterkrankung (MRD)

In der Studie **ELIANA** lag der Anteil der Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD; MRD-negativ) nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten bei 75,9 %, 81,0 % bzw. bei 82,3 %. Der Anteil ist für die ITT-Population mit 61,9 %, 66,0 % bzw. 67,0 % vergleichsweise geringer, stützt aber die Daten des FAS.

| ELIANA - MRD | FAS | ITT |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| MRD negativ – % [95 %-KI] | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | 75,9 [65,0; 84,9] | 61,9 [51,4; 71,5] |
| in 3 Monaten | 81,0 [70,6; 89,0] | 66,0 [70,6; 89,0] |
| in 6 Monaten | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] |

FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal residual disease
[Minimale Resterkrankung]

In der **ENSIGN**-Studie (FAS) lag der Anteil der Patienten ohne MRD nach 28 Tagen bzw. drei Monaten nach Infusion bei 71,9% bzw. 67,2 % und blieb unverändert zu Monat 6.

Für die ITT-Population betrug der Anteil 61,3 %, 57,3 % und blieb unverändert zu Monat 6.

| ENSIGN - MRD | FAS | ITT |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| MRD negativ – % [95 %-KI] | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | 71,9 [59,2; 82,4] | 61,3 [59,2; 82,4] |
| in 3 Monaten | 67,2 [54,3; 78,4] | 57,3 [54,3; 78,4] |
| in 6 Monaten | 67,2 [54,3; 78,4] | 57,3 [54,3; 78,4] |

FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal residual disease
[Minimale Resterkrankung]

Der Anteil MRD negativer Patienten in den **gepoolten Studien** (FAS) lag 28 Tage, drei Monate bzw. sechs Monaten nach Infusion bei 74,1 %, 74,8 % bzw. 75,5 %.

Für die ITT-Population betrug der Anteil 61,6 %, 62,2 % bzw. 62,8 %.

| Gepoolte Studien - MRD | FAS | ITT |
|---|-------------------|-------------------|
| MRD negativ – % [95 %-KI] | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | 74,1 [66,1; 81,1] | 61,6 [58,0; 73,1] |
| in 3 Monaten | 74,8 [66,9; 81,7] | 62,2 [58,6; 73,7] |
| in 6 Monaten | 75,5 [67,6; 82,3] | 62,8 [59,2; 74,3] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal residual disease [Minimale Resterkrankung] | | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) berichten berichten aus dem CIBMTR Register nach drei Monaten für 65 Patienten, bei denen der MRD-Status erhoben wurde, einen Anteil von 99 % MRD-negativen Patienten. Für **ELIANA** bzw. die gepoolten Studien lag der Anteil bei 100 % bzw. 98 %.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Patienten mit CR / CRi MRD negativ (6 Monate) – % | 100 | 100 | 99 |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | | | |
| | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Patienten mit CR / CRi MRD negativ (6 Monate) – % | 98 | 98 | 99 % |
| CR: Komplettremission; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; | | | |

Remissionsdauer (DOR)

Der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen lag in der **ELIANA**-Studie (FAS) nach 12 Monaten bei 67,4 %, nach 24 Monaten bei 57,9 % und nach 39 Monaten bei 52,2 %. Die mediane DOR wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes noch nicht erreicht. Ein stabiles Plateau zeichnet sich ab Monat 33 bei 52,2 % ab.

| ELIANA - DOR | FAS |
|---|---------------------|
| Krankheitsfreie Patienten – % [95 %-KI] | |
| 12 Monate | 67,4 [53,2; 78,1] |
| 24 Monate | 57,9 [43,0; 70,2] |
| 33 Monate | 52,2 [36,9; 65,5] |
| 39 Monate | 52,2 [36,9; 65,5] |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | n. b. [17,8; n. b.] |
| DOR: Duration of remission [Remissionsdauer]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall | |
| Die Remissionsdauer kann für die ITT Population nicht dargestellt werden, da das Ansprechen und damit die Bewertung der Remissionsdauer vor Infusion lediglich zu Baseline (Screening) erhoben wurde. Alle weiteren Erhebungen des Ansprechens erfolgten ausschließlich nach Tisagenlecleucel-Infusion. | |

In der **ENSIGN-Studie (FAS)** lag der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen nach 12 Monaten bei 70,5 % und blieb ab Monat 15 stabil bei 62,8 %. Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht.

| ENSIGN - DOR | FAS |
|--|---------------------|
| Krankheitsfreie Patienten – % [95 %-KI] | |
| 12 Monate | 70,5 [52,8; 82,6] |
| 24 Monate | 62,8 [43,9; 76,9] |
| 33 Monate | 62,8 [43,9; 76,9] |
| 39 Monate | 62,8 [43,9; 76,9] |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | n. b. (13,6; n. b.) |
| DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall Die Remissionsdauer kann für die ITT Population nicht dargestellt werden, da das Ansprechen und damit die Bewertung der Remissionsdauer vor Infusion lediglich zu Baseline (Screening) erhoben wurde. Alle weiteren Erhebungen des Ansprechens erfolgten ausschließlich nach Tisagenlecleucel-Infusion. | |

In der **gepoolten Auswertung (ELIANA + ENSIGN; FAS)** lag der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen nach 12 Monaten bei 68,6 %, nach 24 Monaten bei 59,3 % und nach 39 Monaten bei 54,1 %. Eine Stabilisierung der Überlebensrate (Plateau) zeigt sich ab Monat 33. Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht.

| Gepoolte Studien - DOR | FAS |
|--|---------------------|
| Krankheitsfreie Patienten – % [95 %-KI] | |
| 12 Monate | 68,6 [58,0; 77,1] |
| 24 Monate | 59,3 [47,7; 69,2] |
| 33 Monate | 54,1 [41,3; 65,2] |
| 39 Monate | 54,1 [41,3; 65,2] |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | n. b. [20,0; n. b.] |
| DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall Die Remissionsdauer kann für die ITT Population nicht dargestellt werden, da das Ansprechen und damit die Bewertung der Remissionsdauer vor Infusion lediglich zu Baseline (Screening) erhoben wurde. Alle weiteren Erhebungen des Ansprechens erfolgten ausschließlich nach Tisagenlecleucel-Infusion. | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) berichten aus dem CIBMTR Register nach sechs Monaten ein Ansprechen bei 72,4 % der Patienten.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | Gepoolte Studien (FAS) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|--------------|------------------------|-------------------------------------|
| DOR nach 6 Monaten – % | 80,8 % | 80,3 % | 72,4 % |
| DOR: Duration of remission [Remissionsdauer]; FAS: Full Analysis Set [Gesamtauswertungspopulation] | | | |

Ereignisfreies Überleben

Die Rate für das ereignisfreie Überleben lag in der **ELIANA**-Studie (FAS) nach zwölf Monaten bei 57,2 %, nach 24 Monaten bei 49,3 % und nach 39 Monaten bei 44,4 %. Die Kurve erreichte ein Plateau ab Monat 33. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 23,7 Monaten.

Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für die Studie **ELIANA** einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12, 24 bzw. 39 nach Infusion von 52,6 %, 45,8 % bzw. 39,7 %. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 16,4 Monaten. Die Kurve erreichte ab Monat 36 ein Plateau.

| ELIANA - EFS | FAS | ITT |
|---|-------------------|-------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 57,2 [44,5; 68,0] | 52,6 [41,1; 62,9] |
| 24 Monate | 49,3 [36,3; 61,0] | 45,8 [34,2; 56,8] |
| 33 Monate | 47,0 [34,0; 59,0] | 42,0 [30,3; 53,3] |
| 39 Monate | 44,4 [31,3; 56,8] | 39,7 [27,9; 51,2] |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 23,7 [9,2; n. b.] | 16,4 [9,0; n. b.] |
| EFS: Event-free survival [ereignisfreies Überleben]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall | | |

In der **ENSIGN**-Studie (FAS) lag die Rate für das ereignisfreie Überleben nach 12 Monaten bei 53,6 %, nach 24 Monaten bei 47,8 % und nach 39 Monaten bei 47,8 %. Die Kurve erreichte ab Monat 18 ein Plateau, das mediane EFS lag bei 15,6 Monaten. Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für die Studie **ENSIGN** einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12, 24 bzw. 39 nach Infusion von 49,7 %, 41,9 % bzw. 41,9 %. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 9,3 Monaten. Ein Plateau bildete sich auch hier ab Monat 18.

| ENSIGN - EFS | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 53,6 [39,3; 66,0] | 49,7 [36,8; 61,3] |
| 18 Monate | 47,8 [33,0; 61,1] | 44,7 [31,5; 57,0] |
| 24 Monate | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| 39 Monate | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 15,6 [6,4; n. b.] | 9,3 [5,4; n. b.] |

EFS: Event-free survival [ereignisfreies Überleben]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall

In der Analyse der **gepoolten** Auswertung (FAS) lag die Rate für das ereignisfreie Überleben nach 12 Monaten bei 55,6 %, nach 24 Monaten bei 48,1 % und nach 39 Monaten bei 43,9 %. Die Kurve erreichte ab Monat 36 ein Plateau. das mediane EFS lag bei 20,9 Monaten. Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für die **gepoolten** Studien einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12, 24 bzw. 39 nach Infusion von 51,3 %, 44,0 % bzw. 38,8 %. Die Kurve erreichte ab Monat 36 ein Plateau. Das mediane EFS betrug 13,0 Monate.

| Gepoolte Studien - EFS | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 55,6 [46,2; 64,0] | 51,3 [42,8; 59,2] |
| 24 Monate | 48,1 [38,3; 57,3] | 44,0 [35,2; 52,5] |
| 36 Monate | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| 39 Monate | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 20,9 [9,5; n. b.] | 13,0 [9,0; 30,7] |

EFS: Event-free survival [ereignisfreies Überleben]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Die Auswertung von Grupp et al. (2019) aus der CIBMTR Registeranalyse zeigt ein ereignisfreies Überleben von 66,2 % der Patienten nach 6 Monaten. Dies bestätigt die bei **ELIANA** berichtete Rate ereignisfreier Patienten zu Monat 6 von 71,7 % (ITT: 72,0 %) bzw. der gepoolten Studien von 69,6 % (ITT: 67,2 %)

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | 71,7 [59,8; 80,6] | 72,0 [61,6; 80,1] | 66,2 |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | | | |
| | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | 69,6 [61,0; 76,7] | 67,2 [59,4; 73,9] | 66,2 |

FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation

Ein historischer Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der Datenlage in den Publikationen nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der **ELIANA**-Studie zeigten nach drei Monaten ca. 70 % bzw. 80 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL) vs. Studienbeginn. Dieser Effekt blieb bestehen und konnte weiter gesteigert werden, sodass nach neun bzw. 24 Monaten die Lebensqualität der Patienten der einer gesunden Population entsprach.

Ein Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der Datenlage in den Publikationen zu historischen Kontrollen nicht möglich.

Verträglichkeit

In den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und den **gepoolten Studien** traten Unerwünschte Ereignisse (UE) bei allen (100 %) Patienten auf. Therapieassoziierte UEs traten in den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** bzw. der **gepoolten Auswertung** bei 94,9 %, 96,9 % bzw. 95,8 % der Patienten auf.

In der Studie **ELIANA** traten UE \geq Grad 3 bei 89,9 % der Patienten auf, bei **ENSIGN** 92,2 % und in den **gepoolten Studien** bei 90,9 %. Therapieassoziierte UE \geq Grad 3 erfuhren in den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** bzw. den **gepoolten Studien** 74,7 %, 81,3 % bzw. 77,6 % der Patienten.

Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 78,5 % (**ELIANA**), 81,3 % (**ENSIGN**) bzw. 79,7 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf, therapieassoziierte SUE bei 67,1 % (**ELIANA**), 71,9 % (**ENSIGN**) bzw. 69,2 % (**gepoolte Studien**).

UE von besonderem Interesse traten bei 100,0 % (**ELIANA**), 98,4 % (**ENSIGN**) bzw. 99,3 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf. Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 92,4 %, 92,2 % bzw. 92,3 % der Patienten registriert.

| Verträglichkeit, Anteil Patienten mit... | Tisagenlecleucel | | |
|--|------------------|--------|------------------|
| | ELIANA | ENSIGN | gepoolte Studien |
| Unerwünschten Ereignissen | 100 % | 100 % | 100 % |
| therapieassoziiert | 94,9 % | 96,9 % | 95,8 % |
| Unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 | 89,9 % | 92,2 % | 90,9 % |
| therapieassoziiert | 74,7 % | 81,3 % | 77,6 % |
| Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen | 78,5 % | 81,3 % | 79,7 % |
| therapieassoziiert | 67,1 % | 71,9 % | 69,2 % |
| Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse | 100 % | 98,4 % | 99,3 % |
| therapieassoziiert | 92,4 % | 92,2 % | 92,3 % |

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse⁵ und das Tumorlysesyndrom.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) trat insgesamt bei 77,2 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie, bei 78,1 % der Patienten in der **ENSIGN**-Studie und bei 77,6 % der **gepoolten Studien** auf. Alle Ereignisse waren therapieassoziiert. In den beiden Studien trat ein CRS von Grad 3 bei 21,5 % (**ELIANA**), bei 12,5 % (**ENSIGN**) bzw. bei insgesamt 17,5 % (**gepoolte Studien**) der Patienten und ein CRS von Grad 4 bei 26,6 % (**ELIANA**),

⁵ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

17,2 % (**ENSIGN**) bzw. 22,4 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf. Im Median setzte dies nach etwa fünf Tagen nach Infusion ein und war nach acht Tagen wieder abgeklungen.(7, 8)

Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie traten in der **ELIANA**-Studie bei 58,2 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 51,6 % der Patienten bzw. bei 55,2 % in den **gepoolten** Studien auf. Therapieassoziierte länger anhaltende Zytopenien wurden bei 51,9 % der Patienten in der Studie **ELIANA**, bei 48,4 % der Patienten in der Studie **ENSIGN** bzw. bei 50,3 % der Patienten in den **gepoolten** Studien beobachtet. Das Auftreten erfolgte im Median nach über 80 Tagen. Bei etwa einem Drittel der Patienten war das AESI im Studienverlauf abgeklungen.

Länger als 28 Tage anhaltende Zytopenien traten in der **ELIANA**-Studie bei 41,8 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 42,2 % der Patienten bzw. bei 42,0 % in den **gepoolten** Studien auf. Therapieassoziierte länger anhaltende Zytopenien wurden bei 24,1 % der Patienten in der Studie **ELIANA**, bei 28,1 % der Patienten in der Studie **ENSIGN** bzw. bei 25,9 % der Patienten in den **gepoolten** Studien beobachtet. Am häufigsten traten Leukopenien, Thrombozytopenien, und Neutropenien auf. Im Median waren die Zytopenien nach 62 Tagen wieder abgeklungen. Nach sechs Monaten waren sie in 97,2 % der Fälle abgeklungen.

Infektionen traten in der **ELIANA**-Studie bei 74,7 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 71,9 % der Patienten bzw. in den **gepoolten** Studien bei 73,4 % auf. Therapieassoziierte Infektionen traten bei 30,4 % (**ELIANA**), 21,9 % (**ENSIGN**) bzw. 26,6 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf. Infektionen traten im Median nach über 90 Tagen auf und waren nach etwa 18 Tagen wieder abgeklungen.

Schwerwiegende neurologische Ereignisse⁶ (umfasst schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse wie auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4) traten in der **ELIANA**-Studie bei 44,3 %, in der **ENSIGN**-Studie bei 32,8 % und in den **gepoolten** Studien bei 39,2 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiertes schwerwiegender neurologischer Ereignisse lag in **ELIANA** bei 34,2 %, in **ENSIGN** bei 20,3 % und für die **gepoolte** Auswertung bei 28,0 %. Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie, Verwirrheitszustände, Delirium und Tremor. Die Ereignisse traten im Median acht Tage nach Infusion auf und waren im Median nach bereits sieben Tagen wieder abgeklungen.

Ein Tumorlysesyndrom trat in der **ELIANA**-Studie bei 6,3 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 3,1 % der Patienten und in den **gepoolten** Studien bei 4,9 % der Patienten auf. Die Häufigkeit eines therapieassoziierten Tumorlysesyndroms lag in der **ELIANA**-Studie bei 5,1 %, in der **ENSIGN**-Studie bei 1,6 % bzw. in den **gepoolten** Studien bei 3,5 %. Im Median war das Tumorlysesyndrom nach sechs Tagen wieder abgeklungen und blieb insgesamt nicht länger als 21 Tage bestehen.

⁶ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Die Auswertung von Grupp et al. (2019) aus der CIBMTR Registeranalyse identifizierten ein CRS bei 57 % der Patienten. Davon waren 14 % \geq Grad 3 (ASTCT CRS grading). Im Median traten diese innerhalb von 5 Tagen auf und waren nach 6 Tagen abgeklungen. Neurotoxizität traten bei 24 % der Patienten auf. Davon waren 8 % \geq Grad 3 (ASTCT ICANS grading). Diese traten im Median nach 7 Tagen auf und waren nach 7 Tagen abgeklungen. Für **ELIANA** traten CRS \geq Grad 3 (UPenn grading) bei 48 % der Patienten und Neurotoxizität \geq Grad 3 (MedDRA SMQ) bei 13 % der Patienten auf.

Aufgrund der unterschiedlichen Grading Systeme zwischen dem CIBMTR Register und der klinischen Studie ELIANA sind die Anteile von Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom und Neurotoxizität nicht direkt vergleichbar, jedoch zeigen die Registerdaten einen sowohl für das Zytokinfreisetzungssyndrom als auch für auftretende Neurotoxizitäten eine geringeren Anteil von Patienten mit Ereignissen \geq Grad 3 im Versorgungsalltag.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (Safety Set) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|---------------------|-------------------------------------|
| Zytokinfreisetzungssyndrom \geq Grad 3 | 48 % ^a | 14 % ^b |
| Neurotoxizität \geq Grad 3 | 13 % ^c | 8 % ^d |
| CRS: Cytokine Release Syndrome [Zytokinfreisetzungssyndrom]; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [Enzephalopathiesyndrom]; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SZT: Stammzelltransplantation; UPenn: University of Pennsylvania a: Definiert anhand UPenn Grading b: Definiert anhand ASTCT CRS Grading c: Defeniert anhand MedDRA SMQ [Nichtinfektiöse Enzephalopathie / Delirium] d: Defeniert als Neurotoxizität anhand ASTCT ICANS Grading | | |

Ergebnisse des Historischen Vergleichs: Unter der Therapie mit Blinatumomab (ohne Berücksichtigung von SZT) traten bei jedem Patienten mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. Für **ELIANA** und die gepoolte Analyse waren die Zahlen für alle UE sowie UE \geq Grad 3 vergleichbar. SUE (17) traten unter Blinatumomab (ohne Berücksichtigung der nachfolgenden alloSZT) weniger häufig auf.

| Historischer Vergleich Blinatumomab (Dossier) | Tisagenlecleucel | | Blinatumomab (ohne SCT) | ELIANA vs. Blinatumomab RR [95 %-KI]; p-Wert | gepoolt vs. Blinatumomab RR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|------------------|------------------|-------------------------|--|---|
| | ELIANA | gepoolte Studien | Dossier | | |
| Unerwünschten Ereignissen | 100 % | 98,2 % | 100 % | 1,00 [n. b.; n. b.]; p = n. b. | 0,98 [n. b.; n. b.]; p = n. b. |
| Unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 | 85,5 % | 87,4 % | 87,1 % | 0,98 [0,84; 1,15]; p = 0,8145 | 1,00 [0,88; 1,14]; p = 0,9698 |
| Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen | 71,0 % | 75,3 % | 55,7 % | 1,27 [0,95; 1,71]; p = 0,1061 | 1,35 [1,05; 1,73]; p = 0,0177 |

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| Mortalität | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | | | Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| ELIANA | | | |
| OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 77,1 [66,1; 84,9] | 69,5 [59,2; 77,7] | |
| Monat 24 | 67,7 [56,0; 76,9] | 57,5 [46,9; 66,8] | |
| Monat 39 | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 71,9 [63,7; 78,5] | 65,5 [57,7; 72,2] | |
| Monat 24 | 62,6 [53,7; 70,2] | 56,7 [48,6; 64,0] | |
| Monat 39 | 53,6 [43,2; 63,0] | 46,8 [37,8; 55,3] | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | |
| Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit Komplettremission (CR / CRi) | | | |
| ELIANA | | | |
| OS (CR / CRi) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 87,7 [76,9; 93,6] | 92,3 [82,5; 96,7] | |
| Monat 24 | 76,5 [64,0; 85,1] | 76,6 [64,1; 85,2] | |
| Monat 39 | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [n. b.; n. b.] | |
| ELIANA + ENSIGN OS (CR / CRi) - KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| OS (CR / CRi) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 86,3 [78,3; 91,5] | 89,0 [81,5; 93,6] | |
| Monat 24 | 76,8 [67,3; 83,9] | 76,9 [67,4; 83,9] | |
| Monat 39 | 65,3 [52,7; 75,4] | 66,2 [54,2; 75,7] | |
| medianes OS (CR/CRi) – Monate [95 %-KI] | n. b. [42,4; n. b.] | n. b. [43,2; n. b.] | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | | |
| Ergebnisse Gesamtüberleben aus Beobachtungsstudien | | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | | |
| OS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 87,2 % | 88,6 [79,3; 93,9] | 77,0 [67,1; 84,2] | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. vs. ELIANA + ENSIGN | | | | |
| OS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) | |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 87,2 % | 86,7 [80,0; 91,3] | 77,7 [70,5; 83,3] | |
| Historischer Vergleich des Gesamtüberlebens | | | | |
| ELIANA OS vs Stackelberg et al. 2016 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT) ^c | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,5 [43,1; 68,9] | 90,4 [82,2; 99,4] | 78,0 [67,6; 89,9] | |
| Monat 12 | 36,9 [26,3; 51,7] | 75,5 [64,0; 89,2] | 69,6 [58,2; 83,1] | |
| Monat 24 | 25,9 [16,7; 40,3] | 62,5 [49,6; 78,8] | 53,8 [41,9; 69,2] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | n. b. | n. b. | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,31 [0,18; 0,55]; p = 0,0001 | 0,44 [0,27; 0,72] p = 0,0012 | |
| ELIANA + ENSIGN OS vs Stackelberg et al. 2016 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT) ^c | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,5 [43,1; 68,9] | 87,9 [81,4; 95,0] | 79,0 [71,3; 87,5] | |
| Monat 12 | 36,9 [26,3; 51,7] | 70,1 [61,1; 80,4] | 65,2 [56,4; 75,4] | |
| Monat 24 | 25,9 [16,7; 40,3] | 56,5 [46,4; 68,7] | 52,0 [42,6; 63,5] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | 42,4 Monate | 34,4 Monate | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,38 [0,24; 0,59] p < 0,0001 | 0,45 [0,30; 0,69] p = 0,0002 | |
| ELIANA OS vs Gore et al. 2018 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT) ^d | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,2 [43,3; 67,7] | 91,1 [85,1; 97,6] | 77,0 [69,0; 85,9] | |
| Monat 12 | 36,8 [26,7; 50,7] | 82,2 [74,2; 91,1] | 69,5 [60,9; 79,4] | |
| Monat 18 | 26,3 [17,3; 40,0] | 71,9 [62,6; 82,6] | 60,9 [51,8; 71,6] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | n. b. | n. b. | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,25 [0,15; 0,43]; p < 0,001 | 0,41 [0,26; 0,65]; p < 0,001 | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| ELIANA + ENSIGN OS vs Gore et al. 2018 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT)^d | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,2 [43,3; 67,7] | 88,8 [83,8; 94,1] | 77,7 [71,6; 84,3] | |
| Monat 12 | 36,8 [26,7; 50,7] | 74,7 [67,9; 82,2] | 65,5 [58,6; 73,1] | |
| Monat 18 | 26,3 [17,3; 40,0] | 67,2 [59,9; 75,5] | 59,0 [51,8; 67,0] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | 42,4 Monate | 34,4 Monate | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,32 [0,21; 0,48]; p < 0,001 | 0,43 [0,29; 0,64]; p < 0,001 | |
| ELIANA OS vs Hijjiya et al. 2011 OS (CEC mit / ohne SZT)^e | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 34,3 [18,9; 62,2] | 82,7 [72,2; 94,9] | 69,4 [58,1; 82,9] | |
| Monat 12 | 29,4 [15,1; 57,3] | 75,0 [63,1; 89,1] | 65,6 [54,0; 79,6] | |
| Monat 24 | 14,7 [3,2; 68,4] | 65,1 [52,2; 81,2] | 54,7 [42,8; 69,8] | |
| medianes OS | 2,7 Monate | n. b. | n. b. | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,24 [0,11; 0,51] p = 0,0002 | 0,36 [0,19; 0,70] p = 0,0024 | |
| ELIANA + ENSIGN OS vs Hijjiya et al. 2011 OS (CEC mit / ohne SZT)^e | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 34,3 [18,9; 62,2] | 83,5 [76,2; 91,4] | 73,7 [65,8; 82,5] | |
| Monat 12 | 29,4 [15,1; 57,3] | 68,5 [59,6; 78,7] | 61,8 [53,3; 71,8] | |
| Monat 24 | 14,7 [3,2; 68,4] | 60,3 [50,7; 71,7] | 54,9 [46,1; 65,4] | |
| medianes OS | 2,7 Monate | 42,4 Monate | 34,4 Monate | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,27 [0,14; 0,49] p < 0,0001 | 0,35 [0,20; 0,62] p = 0,0004 | |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N^c: Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]</p> <p>a: Das Full Analysis Set (FAS) umfasst Patienten ab Infusion</p> <p>b: Das Enrolled Set (ITT) umfasst Patienten ab Enrollment</p> <p>c: Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 mit Blinatumomab (15)</p> <p>d: Vergleich mit Gore et al. 2018 mit Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten (16)</p> <p>e: Vergleich mit Hijjiya et al. 2011 mit CEC (19)</p> | | | | |

Tabelle 4-2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| Morbidität | | | |
| Ansprechrate (ORR) | | | Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| ELIANA | | | |
| ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| 28 (± 4) Tagen | 78,5 [67,8; 86,9] | 63,9 [53,5; 73,4] | |
| 3 Monaten | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] | |
| 6 Monaten | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| in 28 (± 4) Tagen | 79,7 [72,2; 86,0] | 66,3 [58,7; 73,3] | |
| in 3 Monaten | 76,9 [69,1; 83,6] | 64,0 [56,3; 71,1] | |
| in 6 Monaten | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] | |
| Ergebnisse Ansprechrate aus Beobachtungsstudien | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | |
| ORR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 85 % | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | |
| ORR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 85 % | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] |
| Historischer Vergleich der Ansprechrate (ORR) | | | |
| ELIANA vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | |
| ORR | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT |
| in 6 Monaten | 38,6 [27,2, 51,0] | 84,6 [70,7; 93,6] | 70,3 [56,2; 82,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 8,72 [3,41; 22,35]; p < 0,0001 | 3,77 [1,77; 8,05]; p = 0,0006 |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------------|--|--|-----------------------------|
| | | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| ELIANA + ENSIGN vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| ORR in 6 Monaten | Komparator 38,6 [27,2; 51,0] | Tisagenlecleucel FAS 76,8 [66,5; 85,1] | Tisagenlecleucel ITT 65,4 [55,3; 74,7] | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 5,26 [2,64, 10,49]; p < 0,0001 | 3,01 [1,60; 5,68]; p = 0,0006 | |
| ELIANA vs Hijiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| ORR in 6 Monaten | Komparator 44,0 [24,4; 65,1] | Tisagenlecleucel FAS 79,0 [83,9; 90,9] | Tisagenlecleucel ITT 63,3 [49,1; 76,0] | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 4,80 [1,63; 14,11]; p = 0,0044 | 2,19 [0,84; 5,75]; p = 0,1105 | |
| ELIANA + ENSIGN vs Hijiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| ORR in 6 Monaten | Komparator 44,0 [24,4; 65,1] | Tisagenlecleucel FAS 75,5 [65,5; 83,9] | Tisagenlecleucel ITT 62,1 [52,4; 71,0] | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 3,93 [1,56; 9,87]; p = 0,0036 | 2,08 [0,87; 5,00]; p = 0,1011 | |
| Minimale Resterkrankung (MRD) | | | | |
| ELIANA | | | | |
| MRD negativ (< 0,01 %) in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| 28 (± 4) Tagen | | 75,9 [65,0; 84,9] | 61,9 [51,4; 71,5] | |
| 3 Monaten | | 81,0 [70,6; 89,0] | 66,0 [70,6; 89,0] | |
| 6 Monaten | | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] | |
| ELIANA + ENSIGN | | | | |
| MRD negativ (< 0,01 %) in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| in 28 (± 4) Tagen | | 74,1 [66,1; 81,1] | 61,6 [58,0; 73,1] | |
| in 3 Monaten | | 74,8 [66,9; 81,7] | 62,2 [58,6; 73,7] | |
| in 6 Monaten | | 75,5 [67,6; 82,3] | 62,8 [59,2; 74,3] | |
| Ergebnisse Minimale Resterkrankung aus Beobachtungsstudien | | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | | |
| MRD zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) Patienten mit CR/CRi | ELIANA (ITT) Patienten mit CR/CRi | |
| Monat 6 – [%] | 99 % | 100 % | 100 % | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------------|---|---|-----------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | | |
| MRD zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) Patienten mit CR/CRi | ELIANA + ENSIGN (ITT) Patienten mit CR/CRi | |
| Monat 6 – [%] | 99 % | 98 % | 98 % | |
| Remissionsdauer (DOR) | | | | |
| ELIANA | | | | |
| Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| Monat 12 | | 67,4 [53,2; 78,1] | n. b. ^e | |
| Monat 24 | | 57,9 [43,0; 70,2] | n. b. ^e | |
| Monat 39 | | 52,2 [36,9; 65,5] | n. b. ^e | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | | n. b. [17,8; n. b.] | n. b. ^e | |
| ELIANA + ENSIGN | | | | |
| Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| Monat 12 | | 68,6 [58,0; 77,1] | n. b. ^e | |
| Monat 24 | | 59,3 [47,7; 69,2] | n. b. ^e | |
| Monat 39 | | 54,1 [41,3; 65,2] | n. b. ^e | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | | n. b. [20,0; n. b.] | n. b. ^e | |
| Ergebnisse Remissionsdauer aus Beobachtungsstudien | | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | | |
| DOR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | |
| Monat 6 – [%] | 72,4 % | 80,8 % | n. b. ^e | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | | |
| DOR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) | |
| Monat 6 – [%] | 72,4 % | 80,3 % | n. b. ^e | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | | |
| Historischer Vergleich der Remissionsdauer (DOR) | | | | |
| ELIANA vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | 11,5 | 10,6 | k. A. | |
| mediane DOR - Monate [95 %-KI] | 5,2 | n. b. [17,8; n. b.] | k. A. | |
| ELIANA + ENSIGN vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | 11,5 | 10,9 | k. A. | |
| mediane DOR - Monate [95 %-KI] | 5,2 | n. b. [20,0; n. b.] | k. A. | |
| ELIANA vs Hijjiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | k. A. | 10,6 | k. A. | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | 16,8 | n. b. [17,8; n. b.] | k. A. | |
| ELIANA + ENSIGN vs Hijjiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | k. A. | 10,9 | k. A. | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | 16,8 | n. b. [20,0; n. b.] | k. A. | |
| Ereignisfreies Überleben (EFS) | | | | |
| ELIANA | | | | |
| Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| Monat 12 | | 57,2 [44,5; 68,0] | 52,6 [41,1; 62,9] | |
| Monat 24 | | 49,3 [36,3; 61,0] | 45,8 [34,2; 56,8] | |
| Monat 39 | | 44,4 [31,3; 56,8] | 39,7 [27,9; 51,2] | |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | | 23,7 [9,2; n. b.] | 16,4 [9,0; n. b.] | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 55,6 [46,2; 64,0] | 51,3 [42,8; 59,2] | |
| Monat 24 | 48,1 [38,3; 57,3] | 44,0 [35,2; 52,5] | |
| Monat 39 | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] | |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 20,9 [9,5; n. b.] | 13,0 [9,0; 30,7] | |
| Ergebnisse ereignisfreies Überleben aus Beobachtungsstudien | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | |
| EFS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) |
| Monat 6 – [%] | 66,2 % | 71,7 [59,8; 80,6] | 72,0 [61,6; 80,1] |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | |
| EFS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) |
| Monat 6 – [%] | 66,2 % | 69,6 [61,0; 76,7] | 67,2 [59,4; 73,9] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall Response Rate [Gesamtansprechrage]; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]</p> <p>a: Das Full Analysis Set (FAS) umfasst Patienten ab Infusion</p> <p>b: Das Enrolled Set (ITT) umfasst Patienten ab Enrollment</p> <p>c: Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 mit Blinatumomab.(15)</p> <p>d: Vergleich mit Hijiya et al. 2011 mit CEC (19)</p> <p>e: Ansprechen wurde für ITT-Population nicht analysiert, da das Ansprechen nach Erhebung zu Baseline nur für mit Tisagenlecleucel infundierte Patienten nach Infusion erhoben wurde und daher für nicht-infundierte Patienten nicht bewertbar ist.</p> | | | |

Tabelle 4-3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------------|---------------------|--------------------------------|--|
| Verträglichkeit | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | | | | Zusatznutzen; Ausmaß: größerer/ geringerer Schaden nicht belegt |
| UE alle Grade – % | gesamt | Therapie-assoziiert | | |
| ELIANA (N = 79) | 79 (100) | 75 (94,9) | | |
| ELIANA + ENSIGN (N = 143) | 143 (100) | 137 (95,8) | | |
| Historischer Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab ohne SZT)^c | | | | |
| UE alle Grade – % | Tisagenlecleucel | Komparator | RR [95 %-KI]; p-Wert | |
| ELIANA | 100,0 % | 100 % | 1,00 [n. b.; n. b.]; p = n. b. | |
| ELIANA + ENSIGN | 98,2 % | 100 % | 0,98 [n. b.; n. b.]; p = n. b. | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3 | | | | |
| UE CTCAE-Grade ≥ 3– n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | | |
| ELIANA (N = 79) | 71 (89,9) | 59 (74,7) | | |
| ELIANA + ENSIGN (N = 143) | 130 (90,9) | 111 (77,60) | | |
| Historischer Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab ohne SZT)^c | | | | |
| UE Grade ≥ 3 – % | Tisagenlecleucel | Komparator | RR [95 %-KI]; p-Wert | |
| ELIANA | 85,5 % | 87,1 % | 0,98 [0,84; 1,15]; p = 0,8145 | |
| ELIANA + ENSIGN | 87,4 % | 87,1 % | 1,00 [0,88; 1,14]; p = 0,9698 | |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | |
| SUE– n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | | |
| ELIANA (N = 79) | 62 (78,5) | 53 (67,1) | | |
| ELIANA + ENSIGN (N = 143) | 114 (79,7) | 99 (69,2) | | |
| Historischer Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab ohne SZT)^c | | | | |
| SUE – % | Tisagenlecleucel | Komparator | RR [95 %-KI]; p-Wert | |
| ELIANA | 71,0 % | 55,7 % | 1,27 [0,95; 1,71]; p = 0,1061 | |
| ELIANA + ENSIGN | 75,3 % | 55,7 % | 1,35 [1,05; 1,73]; p = 0,0177 | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) | | | |
| ELIANA | | | |
| AESI – n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 61 (77,2) | 61 (77,2) | |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 46 (58,2) | 41 (51,9) | |
| Infektionen | 59 (74,7) | 24 (30,4) | |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 33 (41,8) | 19 (24,1) | |
| Tumorlysesyndrom | 5 (6,3) | 4 (5,1) | |
| Schwerwiegende Neurologische Ereignisse ^a | 35 (44,3) | 27 (34,2) | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| AESI – n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 111 (77,6) | 111 (77,6) | |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 79 (55,2) | 72 (50,3) | |
| Infektionen | 105 (73,4) | 38 (26,6) | |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 60 (42,0) | 37 (25,9) | |
| Tumorlysesyndrom | 7 (4,9) | 5 (3,5) | |
| Schwerwiegende Neurologische Ereignisse ^a | 56 (39,2) | 40 (28,0) | |
| Ergebnisse AESI aus Beobachtungsstudien | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA bzw. ELIANA + ENSIGN | | | |
| AESI | Grupp et al. 2019 | ELIANA (Safety Set) | |
| Zytokinfreisetzungssyndrom ≥ Grad 3 | 14 % ^e | 48 % ^f | |
| Neurotoxizität ≥ Grad 3 | 8 % ^g | 13 % ^h | |
| <p>AESI: Adverse Events of Special Interest [<i>UE von besonderem Interesse</i>];; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; n. b.: nicht bestimmbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.</p> | | | |

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--------------------------|
| | Full Analysis Set (Patienten ≥ 8 Jahre) | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EQ-5D-VAS – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten | | |
| ELIANA | | |
| N' zu Studienbeginn | 52 | |
| MW (SD) zu Studienbeginn | 66,1 (21,5) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 10), n/N' (%) | 28/41 (68,3) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 10), n/N' (%) | 17/24 (70,8) | |
| PedsQL – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten | | |
| ELIANA | | |
| N' zu Studienbeginn | 52 | |
| MW (SD) zu Studienbeginn | 58,6 (20,6) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 4,4), n/N' (%) | 32/40 (80,0) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 4,4), n / N' (%) | 19/23 (82,6) | |
| <p>EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>]</p> <p>a: Von Stackelberg et al. 2016; Vergleich mit Blinatumomab. b: Gore et al. 2018; Vergleich mit Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten c: Blinatumomab G-BA Nutzenbewertung 2019 d: Hijiya et al. 2011; Vergleich mit CEC e: Definiert anhand ASTCT CRS Grading f: Definiert anhand UPenn Grading g: Defeniert als Neurotoxizität anhand ASTCT ICANS Grading h: Defeniert anhand MedDRA SMQ [Nichtinfektiöse Enzephalopathie / Delirium]</p> | | |

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für pädiatrische Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) (r/r) B-Zell-ALL besteht ein gravierender therapeutischer Bedarf an kurativen Ansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Diese Patienten wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen besonderen und dringenden Therapiebedarf. Bislang fehlten in Deutschland therapeutische Ansätze, welche diesem Anspruch im vorliegenden Anwendungsgebiet vollständig gerecht werden.

Tisagenlecleucel ist ein gänzlich neuer Therapieansatz mit dem Therapieziel Heilung und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung der akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Damit unterscheidet es sich sowohl im Wirkmechanismus als auch in Bezug auf Wirksamkeit im Anwendungsgebiet und gilt als Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie.

Die Bewertung von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen 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) beruht auf den einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Zur Nutzenbewertung werden als primäre Quelle die Daten aus **ELIANA** herangezogen, der pivotalen, zulassungsrelevanten multizentrisch und international durchgeführten Studie. Die in den USA multizentrisch durchgeführten **ENSIGN**-Studie sowie die Auswertung der **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN dienen als zusätzliche supportive Evidenz

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier ergänzend auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population). Im gegebenen Kontext wird die Betrachtung des Full Analysis Set (FAS) als näher an der Versorgungsrealität angesehen.

In der **ELIANA** und **ENSIGN** wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien erfüllt haben, eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und Planungsunsicherheiten.

Unter anderem aufgrund dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. Insgesamt wurden in der **ELIANA** Studie von den 97 eingeschlossenen Patienten 79 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. In der **ENSIGN** wurden von 75 eingeschlossenen Patienten 64 behandelt.

In der Routine können, anders als in der **ELIANA** und **ENSIGN**, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant in den Behandlungsalgorithmus des r/r pädiatrischen ALL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **ELIANA** und **ENSIGN** die Versorgungsrealität adäquater wider.

Mortalität

Auch nach einer Nachbeobachtungszeit von über drei Jahren (39 Monate) zeigt sich für **ELIANA** ein stabiles und hohes Plateau ab Monat 24 bei 67,7 %. Eine Plateaubildung ist ab diesem Zeitpunkt ebenfalls für die **gepoolte Analyse** zu erkennen (ab Monat 24 bei 62,6 %). Das Plateau zeigt sich sowohl in der FAS wie auch in der ITT-Population. Mit dieser nach zwei Jahren deutlich werdenden Plateaubildung der Überlebensraten zeigt Tisagenlecleucel ein bisher nicht vorhandenes kuratives Potential für diese bereits mehrfach vorbehandelten Patienten.

Für Patienten, die im Studienverlauf von **ELIANA** eine **Komplettremission** erreichten, wird das Plateau im FAS wie bei der ITT-Population mit 76,5 % bzw. 76,6 % bereits nach 24 Monaten erreicht. Es besteht für die behandelten Patienten eine reelle Chance auf Heilung. Supportive Evidenz hierfür liefert auch die **gepoolte Analyse** des FAS bzw. der ITT der Studien ELINA + ENSIGN, bei denen ebenfalls ein Plateau ab Monat 24 zu beobachten ist (76,8 % bzw. 76,9 %).

Die Auswertung von Grupp et al. (2019) aus der CIBMTR Registeranalyse des Gesamtüberleben von 87,2% nach 6 Monaten bestätigt die in **ELIANA** berichteten Überlebensraten des FAS von 88,6 % und sind höher als die in der ITT (77,0 %). Für die Auswertung des FAS der **gepoolten Studien** lag das Gesamtüberleben nach 6 Monaten bei 86,7 % (ITT: 77,7 %).

Die historischen Vergleiche auf Basis aggregierter Daten zeigen durchgängig deutlich höhere und statistisch signifikant überlegene Gesamtüberlebensraten für die mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten gegenüber den externen Vergleichsgruppen.

Dieses Gesamtbild wird auch durch die Ergebnisse der historischen Vergleiche auf Basis patientenindividueller Daten bestätigt. Auch hier zeigen sich unter Tisagenlecleucel deutlich gesteigerte und statistisch signifikant bessere Überlebensraten sowie eine drastische Reduktion des Mortalitätsrisikos – unabhängig von der betrachteten Population.

Der adjustierte Vergleich zu Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) zeigt für Tisagenlecleucel (**ELIANA**) nach 24 Monaten eine Überlebensrate des FAS von 62,5 % (ITT: 53,8 %) bzw. für die Auswertung der **gepoolten Studien** nach 24 Monaten eine Überlebensrate des FAS von 56,5 % (ITT: 52,0 %) gegenüber knapp 25,9 % unter Blinatumomab. Die Wahrscheinlichkeit, zwei Jahre nach der Infusion von Tisagenlecleucel noch am Leben zu sein, ist damit mehr als zweimal so hoch wie unter einer Blinatumomabtherapie. Dieses Bild wird durch die Betrachtung der patientenindividuellen Daten bestätigt: Der adjustierte Vergleich gegenüber Gore et al. 2018 zeigt für Tisagenlecleucel (**ELIANA**) nach 18 Monaten ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben mit einer Überlebensrate des FAS von 71,9 % (ITT: 60,9 %) unter Tisagenlecleucel bzw. für die Auswertung der **gepoolten Studien** nach 18 Monaten eine Überlebensrate des FAS von 67,2 % (ITT: 59,0 %) gegenüber 26,3 % unter Blinatumomab, also einen mehr als zweifachen Wert. Gegenüber CEC ist das Bild ebenfalls

deutlich. Nach zwei Jahren liegen die Überlebensraten des FAS unter Tisagenlecleucel (**ELIANA**) mit 65,1 % (ITT: 54,7 %) bzw. für die Auswertung der **gepoolten Studien** mit 60,3 % (ITT: 54,9 %) mehr als das Dreifache so hoch wie unter CEC (knapp 15 %). Auch hier erreicht die Verringerung des Mortalitätsrisikos, wie bei den anderen Vergleichen, statistische Signifikanz.

Die Wahrscheinlichkeit unter Tisagenlecleucel (**ELIANA**) zu Versterben, ist deutlich geringer als unter einer Blinatumomabtherapie. Gegenüber der aggregierten Auswertung (von Stackelberg et al. 2019) ist die Wahrscheinlichkeit unter Tisagenlecleucel zu Versterben um 69 % reduziert als unter Blinatumomab; bei Vergleich mit patientenindividuellen Daten (Gore et al. 2018) ist die Wahrscheinlichkeit um 75 % reduziert (ITT-Population: 56 % bzw. 59 %). Der Vergleich mit den **gepoolten Daten** zu Tisagenlecleucel resultiert in einer 62 % bzw. 68 % geringeren Wahrscheinlichkeit zu Versterben unter Tisagenlecleucel (ITT-Population: 55 % bzw. 57 %). Das mediane OS beträgt unter Tisagenlecleucel (FAS) ggü. Blinatumomab mehr als das Fünffache (ITT: über als das Vierfache). Gegenüber CEC erreicht das mediane Gesamtüberleben den über 15-Fachen (FAS) bzw. fast 13-Fachen Wert. Da in der **ELIANA**-Studie das mediane OS nach einer medianen Beobachtungsdauer von mehr als drei Jahren noch nicht erreicht wurde, ist für den tatsächlichen Effekt ein noch höherer Unterschied zu vermuten.

Gemäß der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Chance auf Heilung infolge der nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren immer noch stabilen langanhaltenden Überlebensraten, der Größe der beobachteten Effekte – das 2,5- bis 4,5-Fache bei den Überlebensraten bzw. über das 5- bis über das 15-Fache beim medianen Gesamtüberleben – ergibt sich somit in der Kategorie Mortalität ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Morbidität

Zum Datenschnitt der Studie **ELIANA** am 01. Juli 2019 lag das Gesamtansprechen (ORR) in der FAS innerhalb von drei Monaten für Tisagenlecleucel bei 82,3 % der Patienten (ITT: 67,0 %). Innerhalb von sechs Monaten betrug der Anteil an Patienten mit Komplettremission in der FAS 83,5 % (ITT: 68,0 %). Wird das frühe Therapieansprechen zu Tag 28 (± 4) bewertet, erreichten 78,5 % des FAS eine Komplettremission (ITT: 63,9 %). Die Auswertung der **gepoolten Studien** war mit einem ORR der FAS zu Tag 28 bzw. innerhalb von drei bzw. sechs Monaten von 79,9 %, 76,9 % bzw. 77,6 % (ITT: 66,3 %, 64,0 % bzw. 64,5 %.). Die Versorgungsdaten bestätigen diese Ergebnisse. In dem CIBMTR Register erreichten 85% der Patienten eine Komplettremission

Gegenüber bestehenden Therapien zeigt sich unter Tisagenlecleucel eine signifikant höhere Ansprechrate. Gegenüber Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) zeigten mehr als doppelt so viele Patienten ein Therapieansprechen (84,6% des FAS bzw. 70,3 % der ITT unter Tisagenlecleucel vs. 38,6 % unter einer Blinatumomabtherapie). Im Vergleich mit CEC war der Unterschied ähnlich groß (79,0 % des FAS bzw. 63,3 % der ITT unter Tisagenlecleucel vs. 44,0 % unter CEC).

Die Dauer des krankheitsfreien Überlebens und des ereignisfreien Überlebens sind hinweise auf eine heilende Therapie und untertützen die Ergebnisse des Gesamtüberlebens. In der Studie **ELIANA** waren nach 6 Monaten 80,8 % der Patienten mit Therapieansprechen auf Tisagenlecleucel krankheitsfrei. Nach 12 Monaten lag der Anteil der Patienten in Remission bei 67,4 %, nach 24 Monaten bei 57,9 % und nach 39 Monaten bei 52,2 %. Sowohl die Auswertung der **gepoolten Studien** mit dauerhaftem Ansprechen nach 6, 12, 24 bzw. 39 Monaten von 80,3 %, 68,6 %, 59,3 % bzw. 54,1 % und die Daten aus dem CIBMTR Register von 72,4 % nach 6 Monaten bestätigten diese Beobachtungen.

Das ereignisfreie Überleben der FAS lag für alle Patienten der Studie **ELIANA**, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden nach 6, 12, 24 und 39 Monaten bei 71,7 %, 57,2 %, 49,3 % und 44,4 % (ITT: 72,0 %, 52,6 %, 45,8 % und 39,7 %). Für die **gepoolten Studien** betrug die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überleben nach 6, 12, 24 und 39 Monaten 69,6 %, 55,6 %, 48,1 % und 43,9 % (ITT: 67,2 %, 51,3 %, 44,0 % und 38,8 %) und wurden ebenfalls durch Versorgungsdaten bestätigt, die einen Anteil von rund zwei Dritteln der Patienten nach 6 Monaten berichteten.

Da Rezidive in der Regel in den ersten zwölf Monaten auftreten und spätere Rezidive selten sind (27), besteht für Patienten mit stabiler Remission ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion eine hohe Heilungschance. Dies zeigt sich auch in den anhaltend stabilen Überlebensraten (Plateaubildung ab Monat 33 in der **ELIANA**-Studie sowie den **gepoolten Studien**).

In mehreren Studien wurde die minimale Resterkrankung als hoch-signifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert (23, 24). Eine nicht nachweisbare MRD (MRD negativ) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher. In der **ELIANA**-Studie lag der Anteil der MRD-negativen Patienten des FAS nach 3 sowie nach

6 Monaten bei 81,0 % bzw. 82,3 % (ITT: 66,0 % bzw. 67,0 %). Für die Analyse der **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN lag der Anteil der MRD-negativen Patienten des FAS nach 3 sowie nach 6 Monaten bei 74,8 % bzw. 75,5 % (ITT: 62,2 % bzw. 62,8 %). Die Beobachtungsstudien bestätigen diese Ergebnisse: Grupp et al. (2019) berichten aus dem CIBMTR Register nach drei Monaten für 65 Patienten, bei denen der MRD-Status erhoben wurde, 99 % MRD-negative Patienten, für **ELIANA** beträgt dieser Wert 100 %, für die **gepoolten Studien** 99 %.

Gemäß der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich in der Kategorie Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach drei Monaten zeigten knapp 70 % bzw. 80 % der Patienten eine nachhaltige klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Studienbeginn (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL). Nach 12 bzw. 24 Monaten lag der Anteil bei etwa 70 % bzw. 80 % (EQ-5D-VAS) und bei 80 % bzw. 90 % (PedsQL).

Ein statistischer Vergleich mit historischen Kontrollen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Aus den Studiendaten ergibt sich jedoch, dass mit Tisagenlecleucel nach neun Monaten im Mittel der Normwert einer gesunden Population von 83 erreicht wurde (28), was für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet eine maßgebliche Verbesserung darstellt. Im Vergleich dazu liegt die Lebensqualität bei Patienten unter Behandlung mit einer Chemotherapie, ebenfalls gemessen anhand des PedsQL, um etwa ein bis zwei Standardabweichungen (entspricht 12 bis 24 Punkten in der Summenskala) unter den Normwerten (29). Da bereits ein Unterschied von 4,4 Punkten als klinisch relevant eingestuft wird (30, 31), ist die unter Chemotherapie beobachtete Einschränkung der Lebensqualität als stark ausgeprägt einzustufen. Ebenfalls stark eingeschränkt ist die Lebensqualität zwölf Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Hier lagen die PedsQL-Werte in der Summenskala bei 70,12 und damit um 13 Punkte unter dem Normwert (30). Gemäß der AM-NutzenV, der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Verträglichkeit

Alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählen das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), hämatopoetische Zytopenien (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, schwerwiegende neurologische Ereignisse⁷ und das Tumorlysesyndrom.

Unter den AESI ist für Therapien in dieser Klasse unter Fachgruppen besonders das CRS und die neurologischen Ereignisse von gesteigertem Interesse. Ein CRS trat bei 77,2 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie und bei 77,6 % der **gepoolten Studien** auf und war in allen Fällen therapieassoziiert. Das CRS ist auf eine Immunreaktion mit übermäßiger Zytokinfreisetzung zurückzuführen (32). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war nach acht Tagen wieder abgeklungen. Die Ergebnisse aus dem CIBMTR Register zeigen ein geringeres Auftreten von CRS (57% der Patienten) gegenüber den klinischen Studien zu Tisagenlecleucel, aber ebenfalls mit einem Auftreten innerhalb von median 5 Tagen. Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome wird mit 7 Tagen angegeben.

Schwerwiegende neurologische Ereignisse⁷ waren in der **ELIANA**-Studie bei rund 44 % und in den **gepoolten Studien** bei 39,2 % der Patienten zu verzeichnen, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom (CAR-T cell related encephalopathy syndrome, CRES) (32). Unter dem Begriff CRES werden verschiedene neurologische Ereignisse zusammengefasst, wie z. B. Enzephalopathien, Verwirrtheit, Delirium und Tremor. Der pathologische Mechanismus des CRES ist noch unklar, es kann in Assoziation mit einem CRS, aber auch unabhängig davon auftreten (32). Neurologische Ereignisse werden in der Regel symptomorientiert sowie durch Gabe von Kortikosteroiden behandelt (32). Die Ereignisse traten acht Tage nach Infusion auf und waren im Median nach 7 Tagen abgeklungen. Die Ergebnisse aus dem CIBMTR Register zeigen, Neurologische Ereignisse traten innerhalb von median 6 Tagen bei 24% der Patienten auf. Dies ist deutlich geringer als in den Studien. Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome wird mit 7 Tagen angegeben.

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische Nebenwirkungen sind länger anhaltende Zytopenien, die in der **ELIANA**-Studie bei 41,8 % der Patienten bzw. in den **gepoolten Studien** bei 42,0 % der Patienten auftraten. Therapieassoziiert waren länger anhaltende Zytopenien bei 24,1 % der Patienten in der Studie **ELIANA** bzw. bei 25,9 % der Patienten in den **gepoolten Studien**. Länger anhaltende Zytopenien waren im Median nach 62 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den zugehörigen klinischen

⁷ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

Infektionen traten in der **ELIANA**-Studie bei 74,7 % der Patienten bzw. in den **gepoolten** Studien bei 73,4 % auf. Therapieassoziierte Infektionen traten bei 30,4 % in der Studie **ELIANA** bzw. bei 26,6 % der Patienten auf in den **gepoolten Studien**.

Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie wurde insgesamt bei 58,2 % der Patienten identifiziert. Ein Tumorlysesyndrom trat bei 5 Patienten vorrangig innerhalb 28 Tage nach Infusion auf und war im Median nach 6 Tagen abgeklungen. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden. Symptomen, wie z. B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den behandelnden Ärzten aus dem Behandlungsalltag im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel häufiger beobachtete hämatologische Blutbildveränderung der B-Zell-Aplasie bzw. die daraus in manchen Fällen resultierende Hypogammaglobulinämie ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut kontrollierbar (33).

Diese beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen außerdem keine Einschränkungen.

Der Vergleich gegenüber **historischen Kontrollen** zeigt sowohl für **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Auswertung ein gegenüber Blinatumomab vergleichbar häufiges Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) sowie von UE \geq Grad 3. SUE treten in der **ELIANA**-Studie wie in der **gepoolten** Auswertung unter Tisagenlecleucel häufiger auf als unter Blinatumomab.

Bei den unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 mit einer Inzidenz \geq 5 % besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tisagenlecleucel bzgl. febriler Neutropenie, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Gefäßerkrankungen sowie bei Untersuchungen. Hingegen zeigte sich unter Blinatumomab ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Anämien und Thrombozytopenien sowohl gegenüber **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Analyse. Auch Leukopenien und Neutropenien werden unter Blinatumomab häufiger berichtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse des historischen Vergleichs ist hinsichtlich der Verträglichkeit zu berücksichtigen, dass Blinatumomab allein, anders als Tisagenlecleucel, keinen potentiell kurativen Ansatz darstellt. Die Anwendung von Blinatumomab erfolgt mit dem Ziel, eine Remission zu erreichen um Patienten dem bisher einzigen potentiell kurativen Ansatz, der alloSZT, zuführen zu können.

Somit ist zu berücksichtigen, dass bei Blinatumomab die unerwünschten Ereignisse einer möglichen alloSZT nicht erfasst sind. Wie in Modul 3A dargestellt, gehören zu den Spätfolgen einer alloSZT chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Lungenschäden,

Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht und hormonelle Störungen.

Ein weiterer systematischer Nachteil für Tisagenlecleucel resultiert aus dem gewählten Vorgehen betreffend den Betrachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse: So erfolgte deren vollständige Erfassung für Blinatumomab für den Zeitraum der Therapie zuzüglich der 30 Tage nach Therapieende. Ein Therapiezyklus dauerte 42 Tage (28 Tage Blinatumomab plus 14 Tage Pause). Da die Patienten 1-5 Behandlungszyklen erhielten, lag die maximale Zeit zur Erfassung unerwünschter Ereignisse unter Blinatumomab bei 8 Monaten (5 x 42 Tage + 30 Tage). Zur Vergleichbarkeit der Beobachtungszeit wurde dieser Beobachtungszeitraum von 8 Monaten auch für die UE unter Tisagenlecleucel gewählt. Dieser Ansatz sichert die zeitliche Kongruenz des Vergleichs, ist aber sehr konservativ gewählt, da die Patienten unter Blinatumomab im Mittel tatsächlich nur 1,5 Zyklen erhielten. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von nur rund 2,3 Monaten (1,5 x 28 Tage + 2 x 14 Tage). Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Beobachtungszeit von 30 Tagen nach der letzten Dosis Blinatumomab resultiert hieraus eine reale mittlere Dauer von rund 3,5 Monaten – gegenüber der für Tisagenlecleucel herangezogenen tatsächlichen 8 Monate. Somit werden die Anzahl der Nebenwirkungen im Vergleich zu Tisagenlecleucel unter Blinatumomab unterschätzt.

Weiterhin wurde das Zytokin-Freisetzungssyndrom für Blinatumomab anhand der NCI-CTCAE-Skala erfasst und in den beiden Studien **ELIANA** und **ENSIGN** anhand der UPenn-Skala. Die beiden Skalen unterscheiden sich hinsichtlich welche Fälle ein Grad 1, 2, 3 oder 4 entsprechen. So sind Ergebnisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom aus der Blinatumomab Studie auf Eben der verschiedenen Graden mit **ELIANA** und **ENSIGN** nicht direktvergleichbar aber es können Ergebnisse zu der gesamten Anzahl (alle Grade) verglichen werden. Daher ging nur der Vergleich „alle Grade“ in den Vergleich ein.

Aus den Ergebnissen zur Verträglichkeit und aus dem historischen Vergleich mit Blinatumomab bzw. CEC ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Tisagenlecleucel. Zudem zeigen die Auswertungen, dass die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, wenige Monate nach einer Infusion mit Tisagenlecleucel nicht eingeschränkt ist. Dies lässt annehmen, dass keine die Lebensqualität beeinflussenden späten Nebenwirkungen auftreten. Dem Zusatznutzen stehen somit negative Effekte nicht in einem Ausmaß gegenüber, dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

Fazit

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL handelt es sich um Patienten in einer schwierigen Therapiesituation und mit ungünstiger Prognose, d.h. einer sehr kurzen Lebenserwartung. Der Bedarf an neuen wirksamen Therapien ist erheblich.

Als Behandlungsoptionen für Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL kamen bis dato nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit den bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgschancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Der Wechsel des Therapieansatzes ist angezeigt. Durch Tisagenlecleucel, bislang die einzige im Anwendungsgebiet zugelassene CAR-T Therapie, konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

Unter Tisagenlecleucel zeigt sich eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens und ein stabiles Plateau der Überlebensraten ab Monat 33 bei 62,5 %. Eine entsprechende stabile Darstellung der Überlebensraten zeigt sich in der ITT-Population. Diese hohen Überlebensraten spiegeln sich auch in der Auswertung der CIBTMR Register-Daten, sprich im Versorgungsalltag wider.

Zudem zeigt eine quantitative Auswertung von Tisagenlecleucel gegenüber historischen Kontrollen ein durchgängig stringentes und deutliches Bild: Gegenüber der CEC-Behandlung und Blinatumomab, jeweils mit oder ohne Stammzelltransplantation, zeigen sich unter Tisagenlecleucel drastisch höhere Überlebensraten sowohl für das FAS als auch für die ITT-Population von statistischer Signifikanz. Dies gilt in gleicher Form für den Vergleich gegenüber Blinatumomab auf Basis individueller Patientendaten.

Unter Berücksichtigung der Chance auf Heilung infolge der nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren immer noch stabilen und langanhaltenden Überlebensraten, der Größe der beobachteten Effekte – das 2,5- bis 4,5- Fache bei den Überlebensraten bzw. über das 5-Fache bis über das 15fache beim medianen Gesamtüberleben – ergibt sich somit in der Kategorie Mortalität ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Nach 33 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein stabiles Plateau bei 52,2 %. Die Resultate der CIBMTR Registeranalyse von Grupp et al. (2019) liegen dabei mit 72,4 % nach 6 Monaten vergleichbar mit den Ergebnissen von Tisagenlecleucel (**ELIANA**:80,8 %; Analyse der **gepoolten Studien**: 80,3 %).

Auswertungen zur Sicherheit zeigen die im Anwendungsgebiet erwarteten Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Auch für die CAR-T spezifischen Nebenwirkungen, wie das CRS und die neurologischen Ereignisse, welche in der Regel nach wenigen Tagen auftreten und in wenigen Tagen aufgelöst sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Daten des CIBMTR zeigen ein generell deutlich selteneres Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse. Dabei zeigen die Versorgungsdaten ein geringeres Auftreten insbesondere der höhergradigen Ereignisse, was vermutlich steigende Erfahrungswerte in der Anwendung der CAR-T Therapien widerspiegelt. Trotz des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigen nach einem Jahr 70,8 % (EQ-5D-VAS) bzw. 82,6 % (PedsQL) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Im Vergleich zu historischen Kontrollen treten sowohl bei **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Auswertung UE und $UE \geq \text{Grad } 3$ vergleichbar häufig auf wie unter Blinatumomab. SUE sind unter Tisagenlecleucel häufiger zu verzeichnen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Blinatumomab die UE und SUE einer möglichen anschließenden Stammzelltransplantation nicht erfasst sind. Die allogene SZT ist aufgrund der vorhergehenden toxischen Hochdosischemotherapie mit potenziell letalen Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsassoziierten Mortalitätsrate von 10 bis 20 % assoziiert. Außerdem ist sie mit ernsthaften und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen behaftet.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren zeigt sich sowohl in der FAS wie auch in der ITT Population weiterhin ein stabiles und langanhaltendes Plateau für die Dauer des Ansprechens und das Gesamtüberleben. Die klinischen Studien und die Versorgungsrealität zeigen ein konsistentes Bild einer wirksamen und heilenden Therapie. Es besteht außerdem ein erheblicher Vorteil gegenüber den bisher verfügbaren Therapieoptionen.

Nebenwirkungen treten hauptsächlich in den ersten Wochen auf, sind mehrheitlich von begrenzter Dauer und gut beherrschbar. 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) B-Zell-ALL, für welche bisher kein bzw. nur ein limitierter kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert die Prognose dieser Patienten drastisch. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des

Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit B-Zell-ALL als erheblich einzustufen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
 - Intervention
 - Vergleichstherapie
 - Endpunkte
 - Studientypen

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

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

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

Bei Tisagenlecleucel handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zwei seltenen Erkrankungen gemäß der Anerkennung des „Orphan-Drug-Status“ in der Europäischen Union aus dem Jahr 2014 (lymphatische B-Zell Leukämie / Lymphom) und dem Jahr 2016 (Diffus Großzelliges B-Zell-Lymphom) nach der Verordnung Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 (1, 2). Der Status wurde im Juli 2018 bestätigt (3, 4).

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r pädALL) gemäß Zulassung (5).

Am 14. September 2018 hat die Novartis Pharma GmbH gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der Verfahrensordnung (VerfO) beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der vorgelegten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft und den Beschluss mit folgenden Auflagen bis zum 15. März 2020 befristet:

„Für die erneute Nutzenbewertung soll ein Datenschnitt der ELIANA- und ENSIGN-Studie zum 1. Juli 2019 durchgeführt und für jede der beiden Studien ein separater Bericht über die Studienergebnisse zu diesem Datenschnitt vorgelegt werden. Dieser Bericht soll die zum Datenschnitt verfügbaren Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika, zum Patientenfluss und zum Studienverlauf sowohl für die FAS- als auch die ITT-Population vollständig abbilden (6).“

- Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse zu den Studien **ELIANA** (B2202) und **ENSIGN** (CCTL019B2205J) für den jeweils aktuellsten Datenschnitt berichtet:
 - Datenschnitt für **ELIANA** (CCTL019B2202): 01. Juli 2019 (mediane Beobachtungsdauer: 39 Monate).
 - Datenschnitt für **ENSIGN** (CCTL019B2205J): 24. Mai 2019 (Zeitpunkt des Studienendes; mediane Beobachtungsdauer: 38 Monate).
- Weiterhin werden Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten, Patientencharakteristika und Patientenfluss zu den o.g. Datenschnitten für das Full Analysis Set und die ITT-Population dargestellt:
 - Das Full Analysis Set (FAS, infused set) umfasst alle Patienten, welche eine Behandlung mit Tisagenlecleucel erhalten haben.
 - Die Intention to Treat Population (ITT, enrolled set) beinhaltet alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Einschlussdatum ist der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Einschlusskriterien erfüllte und das Leukapherese-Produkt des Patienten durch die Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde. Im Falle einer Protokollabweichung (Protocol deviation, PD), etwa wenn Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, werden die Patienten im „Enrolled Set“ berücksichtigt, wenn das Leukapherese-Produkt des Patienten von den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde.
 - Die Safety-Population (safety set): Umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und ist mit dem FAS identisch.
- Es werden Auswertungen der FAS- und der ITT-Population vorgelegt. Für **ELIANA und ENSIGN** wurde zum einen ein klinischer Studienbericht entsprechend der im Studienprotokoll definierten Analysen zum neuen Datenschnitt erstellt (8, 11). Zum

anderen wurden für die vom G-BA zusätzlich angefragten Analysen, die nicht im Studienprotokoll a priori definiert waren, je ein zusätzlicher Bericht erstellt (9, 10).

„Darüber hinaus sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte (6).“

- Zur Suche nach weiterer Evidenz wurde am 20. August 2019 eine Recherche nach randomisierten Studien zu Tisagenlecleucel durchgeführt und am 16. Dezember 2019 aktualisiert.
- Darüberhinausgehend wurde eine fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel durchgeführt. Es wurden Daten aus dem Studienregister des CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) identifiziert (11).

„Hinsichtlich eines indirekten Vergleiches sollte geprüft und dargelegt werden, inwieweit eine sich gegebenenfalls zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage für einen indirekten Vergleich herangezogen werden kann, unter Berücksichtigung der in der vorliegenden Bewertung angebrachten Kritikpunkte zum vorgelegten indirekten Vergleich (6).“

- Die Aktualität der Quellen, welche in dem am 14. September 2018 eingereichten Dossier für die MAICs verwendet wurden, wurde in einer systematischen Literatursuche überprüft (12).
- Zusätzlich wurden auch weitere Quellen nach neuen Daten zu den Komparatoren überprüft (z.B. EPARs, Dossiers zur Nutzenbewertung § 35a SGB V). Auch Studiengruppen oder jeweilige Unternehmen wurden für weitere Informationen zu den Vergleichsstudien angeschrieben.

Zusammen mit dem am 14. September 2018 zur Nutzenbewertung eingereichten Dossier wurden dem G-BA umfangreiche historische bzw. MAIC-Vergleiche vorgelegt. Diese Vergleiche wurden mit den Daten der seitens des G-BA gewünschten Datenschnitts für die **ELIANA**-Studie zum 01. Juli 2019, für die **ENSIGN**-Studie zum 24. Mai 2019 sowie gepoolten Datensatz beider Studien durchgeführt. Die vorgelegten MAICs beruhen auf einer systematischen Literatursuche (12) und wurden sowohl für die infundierten Patienten (13) wie auch aller eingeschlossenen Patienten (14) durchgeführt. Zusammen mit dem vorliegenden Dossier werden diese Auswertungen als separate Dokumente eingereicht.

Im vorliegenden Modul 4A werden die MAICs explizit beschrieben und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (13, 14), bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde (6).

- Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab (Studie MT103-205):

- Von Stackelberg et al. 2016 (15)
- Gore et al. 2018 (16)
- Nutzenbewertung Blinatumomab Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) G-BA 2019 (17, 18)
- Tisagenlecleucel vs. CEC:
 - Hijiya et al. 2011 (19)

Für die Vergleiche wurden, zusätzlich zu naiven Vergleichen auch adjustierte Vergleiche durchgeführt. Details zu Auswahl und Gewichtung sowie den Adjustierungsfaktoren sind in den jeweiligen Berichten beschrieben (13, 14).

Für den Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten wurde für Blinatumomab die Arbeit von Gore et al. herangezogen (16). Auch dieser Vergleich erfolgte für die FAS- und die ITT-Population jeweils nicht-adjustiert und adjustiert. Das Vorgehen wird detailliert in dem entsprechenden Bericht dargestellt (20).

Im vorliegenden Modul 4A werden jeweils die adjustierten Vergleiche für die FAS- und die ITT-Population beschrieben.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel)

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|---|---------------------|---|---------------------|--|
| Patientenpopulation | E1 | Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). | A1 | E1 nicht erfüllt. |
| Intervention | E2 | Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet (zugelassene Dosierung und Anwendung) | A2 | E2 nicht erfüllt. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | E3/A3 | Keine Einschränkung | | |
| Endpunkte | E4 | Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Verträglichkeit | A4 | E4 nicht erfüllt. |
| Studientyp | E5 | RCT | A5 | E5 nicht erfüllt (z. B. Dosisfindungsstudien Nicht-interventionelle Studien) |
| Studiendauer | E6 | Geeignet zur Beurteilung der Wirksamkeit | A6 | Kurzzeitstudien zur Dosisfindung |
| Dokumentationstyp | E7 | Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar | A7 | E7 nicht erfüllt (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor). Unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA keine weiterentwickelte Daten- und Informationslage |
| Sprache | E8/A8 | Keine Einschränkung | | |
| A: Ausschlusskriterium; ALL: akute lymphatische Leukämie; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie | | | | |

Für den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit bisher verfügbaren Therapieoptionen erfolgten weitere Recherchen unter nachfolgenden Kriterien:

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Studien mit Tisagenlecleucel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen)

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|--------------------------------|----------------------------|---|----------------------------|---|
| Patientenpopulation | E1 | Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Der Anteil der Patienten mit B-Zell ALL an der Studienpopulation muss mind. 80 % betragen. | A1 | E1 nicht erfüllt. Zudem: <ul style="list-style-type: none"> • Studien mit < 10 ALL Patienten pro Behandlungsarm • Studien mit insgesamt > 20 % T-Zell ALL Patienten • Studien ausschließlich mit Patienten mit Komplettremission • Studien ausschließlich mit Therapie-naïven ALL Patienten • Studien mit ausschließlich Patienten mit Erstrezidiv • Studien mit ausschließlich Patienten mit ZNS Rezidiv • Studien mit ausschließlich erwachsenen Patienten (>26 Jahren) |
| Intervention | E2 | Bisher verfügbare Therapieoptionen, die für ALL zugelassen oder empfohlen sind (z.B. Stammzelltransplantation, Chemotherapie) Tisagenlecleucel, einmalige Infusion, gemäß Zulassung. | A2 | E2 nicht erfüllt. |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | E3/ A3 | Keine Einschränkung | | |
| Endpunkte | E4 | Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisfreies Überleben • Krankheitsfreies Überleben • Progressionsfreies Überleben • Ansprechrate • Remissionsdauer • Rezidivrate • Häufigkeit und Zeitpunkt von Stammzelltransplantationen • Verträglichkeit • Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungsspezifische oder allgemeine validierte | A4 | E4 nicht erfüllt, bzw. keine separate Auswertung für die relevante Population |

| | Einschlusskriterien | | Ausschlusskriterien | |
|-------------------|----------------------------|--|----------------------------|---|
| | | Erhebungsinstrumente | | |
| Studientyp | E5 | <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien • Kontrollierte klinische Studien • Unkontrollierte, einarmige klinische Studien • Alle Studien, die Teil des historischen Vergleichs waren, der der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt wurde. | A5 | E5 nicht erfüllt <ul style="list-style-type: none"> • Dosisfindungsstudien. • Nicht-interventionelle Studien. • Fallberichte • Retrospektive Studien und Kohortenstudie • Reviews (systematisch oder narrativ) • Opinions • Tierstudien / in vitro Studien |
| Studiendauer | E6 | Follow-up-Dauer muss zur vergleichenden Beurteilung der Wirksamkeit geeignet sein (nur Studien mit ähnlicher Beobachtungsdauer gehen in den Vergleich ein). Die Rekrutierung soll nicht vor dem Jahr 2000 erfolgt sein, um sicherzustellen, dass die Behandlung und angewendete Verfahren möglichst ähnlich den aktuellen Gegebenheiten sind. | A6 | Kurzzeitstudien zur Dosisfindung, zum Vergleich ungeeignete Beobachtungsdauer. |
| Dokumentationstyp | E7 | <ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht • Volltextpublikation • Alle Publikationen, die Teil des historischen Vergleichs waren, der der EMA im Zulassungsverfahren vorgelegt wurde. | A7 | <ul style="list-style-type: none"> • Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Notes, Letters to the editor) • Unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA keine weiterentwickelte Daten- und Informationslage |
| Sprache | E8 | Englisch oder Deutsch | A8 | nicht Englisch oder Deutsch |

A: Ausschlusskriterium; ALL: akute lymphatische Leukämie; E: Einschlusskriterium; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

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

Suche nach RCT

Entsprechend der Auflage des G-BA ist zu prüfen, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte. Es wurden am 16. Dezember 2019 die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials nach randomisierten klinischen Studien durchsucht. Die Publikationssprache wurde nicht eingeschränkt und es erfolgte keine zeitliche Restriktion. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren zu Tisagenlecleucel wurden den zuständigen Behörden Vergleiche von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt (Matching-adjusted indirect comparison [MAIC]). Die Suche nach relevanten Studien erfolgte systematisch. Gemäß den Befristungsaufgaben des G-BA wurde geprüft, ob für den mit dem Dossier vom 14. September 2018 eingereichten MAIC, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage herangezogen werden kann. Um relevante Studien zu identifizieren wurden im Juli 2019 die Datenbanken EMBASE, Medline und Cochrane Central Register of Clinical Trials durchsucht. Die Publikationssprache wurde auf englisch- und deutschsprachige Veröffentlichungen eingeschränkt. Am 20. Dezember 2019 wurde die Suche aktualisiert. Die Suchstrategien sind in einem separaten Report (12) sowie in Anhang 4-A4 dokumentiert.

Suche nach Beobachtungsstudien / Real World Evidenz zu Tisagenlecleucel

Zur Abbildung der realen Versorgung bzw. der Wirksamkeit und Sicherheit außerhalb klinischer Studien erfolgte eine fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel. Die Recherche wurde am 26.11.2019 ohne generelle Einschränkungen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Biosis und Health Technology Assessment durchgeführt. Zusätzlich erfolgte am 27.11.2019 eine Freihandsuche im Internet via Google sowie eine Recherche auf den Internetseiten verschiedener hämatologischer Kongresse (34).

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei

der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche nach RCT

Infolge der Befristungsaufgabe war zu prüfen, inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die Zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte. Es wurden am 16. Dezember 2019 auch die Suchen in den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu) und über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictip) durchgeführt. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

Das Suchportal der European Medicines Agency (EMA) wurde am 13.01.2020 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und „Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht.

Das AMIS wurde am 14.01.2020 mit allen bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern „Arzneimittelname“, „Stoffname“, „Textfelder“ und „Zul. -Nr/Reg.-Nr“ durchsucht.

Suche nach Studien für den Vergleich mit historischen Kontrollen

Im Zulassungsverfahren zu Tisagenlecleucel wurden den zuständigen Behörden Vergleiche von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt (matching-adjusted indirect comparison [MAIC]). Gemäß den Befristungsaufgaben des G-BA wurde geprüft, ob für den mit dem Dossier vom 14. September 2018 eingereichten MAIC, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine zwischenzeitlich weiterentwickelte Daten- und Informationslage herangezogen werden kann. Dazu wurden am 20. Dezember 2019 systematische Suchen nach relevanten klinischen Studien mit Tisagenlecleucel und möglichen historischen Kontrollen in den öffentlichen Studienregistern ClinicalTrials (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu) sowie über das Internationale Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP; www.who.int/ictip) durchgeführt. Bei den Recherchen wurden keine generellen Einschränkungen vorgenommen. Die Suchstrategien sind in einem separaten Report (12) sowie in Anhang 4-B4 dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen⁸. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 14. Januar 2020 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studien durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffen gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext gesichtet.

⁸ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Die über die Recherche in Literaturdatenbanken und Registern identifizierten Studien wurden anhand ihres Titels bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander nach den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien beurteilt. Quellen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes geprüft und bei Relevanz in das Dossier zur Nutzenbewertung eingeschlossen. Publikationen, die nur ein Reviewer als potenziell relevant eingestuft hatte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion und Volltextprüfung final bewertet.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Bei den verfügbaren Studien zu Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige, offene Studien. Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen verglichen. Bei den in die Bewertung eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-¹⁰ bzw. STROBE-Statements¹¹ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Bewertung der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte auf Basis der in Anhang 4-E dargestellten Bewertungsbögen. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur

⁹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

¹⁰ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

¹¹ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

Patientencharakteristika

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

- Alter
- Geschlecht
- Rasse
- Ethnie
- Körpergewicht
- Karnofsky-Index
- Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)
- Morphologische Blastenzahl
- ZNS-Status
- Extramedulläre Manifestationen
- Krankheitsdiagnose
- Alter bei Erstdiagnose
- Vorausgegangene Stammzelltransplantation
- Krankheitsstatus
- Anzahl vorheriger Therapielinien
- Zeit von Diagnose bis zum ersten Rezidiv
- Zeit seit jüngstem Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion

Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrate
- Minimale Resterkrankung
- Remissionsdauer
- Ereignisfreies Überleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)
- PedsQL

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- (UE)
 - UE aller Grade
 - UE der CTCAE-Grade 1, 2, 3 und 4
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Zum Therapieabbruch führende UE
 - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach SOC und PT, falls
 - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
 - $SUE \geq$ CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
 - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - UE von besonderem Interesse (AESI; *Adverse Event of Special Interest*)
 - Hämato-poetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)

- Infektionen
- Schwerwiegende neurologische Ereignisse¹²
- Tumorlysesyndrom
- Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie
- Zytokin-Freisetzungssyndrom

Jeweils gesamt und therapieassoziiert sowie nach CTCAE-Grad 3 und 4

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)
- PedsQL

Mortalität

Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird das *Gesamtüberleben* berichtet. Es ist definiert als die Zeitspanne vom Studienbeginn bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Das *Gesamtüberleben* gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt (35). Auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschreibt in seinem Rapid Report das *Gesamtüberleben* als Therapieziel in der Onkologie (36). Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das *Gesamtüberleben* als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

Morbidität

Gemäß IQWiG-Methodenpapier (25) ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen zählt die Morbidität zu den patientenrelevanten Zielgrößen.

Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock‘ erlebt wird.“¹³ Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer,

¹² Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst.

¹³ Vgl. IQWiG: Abschlussbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 26.03.2019: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher

ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (21). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“¹⁴ Da auch die Therapie der pädALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidiv-bezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten unterstützen diese Einstufung, wie im weiteren bei der Beschreibung der Endpunkte ausgeführt wird.

Ansprechrates und Remissionsdauer

Der primäre Endpunkt der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** war die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Die Gesamtansprechrates war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Neben der ORR nach IRC-Bewertung werden das beste Gesamtansprechen (BOR) berichtet, das innerhalb von sechs Monaten erreicht wurde. Außerdem werden die mediane Remissionsdauer und der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer der Patienten, die noch in Remission sind, berichtet. Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit vom Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder dem ALL-bedingtem Tod. Für die Komparatorstudien im historischen Vergleich wird die Gesamtansprechrates (ORR), definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi, berichtet. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten und der Anteil in Prozent zur ORR sowie die mediane Remissionsdauer.

Die Dauer der ersten Komplettremission gilt als prognostischer Faktor für das langfristige Überleben (22). Der Endpunkt der Ansprechrates bzw. der Remissionsdauer wird damit als patientenrelevant erachtet.

werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“

¹⁴ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.G-BA.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

Tabelle 4-7: Definition der Kategorien des Therapieansprechens (Studien **ELIANA** und **ENSIGN**)

| Kategorie | Definition |
|---|--|
| Komplettremission (CR) | Alle folgenden Kriterien müssen zutreffen: < 5 % Blasten im Knochenmark Neutrophile > $1,0 \times 10^9/l$ Thrombozyten > $100 \times 10^9/l$ Zirkulierende Blasten < 1 % Keine klinisch feststellbaren extramedullären Manifestationen (bei körperlicher Untersuchung und Untersuchung auf ZNS-Symptome) Wenn zusätzliche Untersuchungen auf extramedulläre Manifestationen erfolgen, müssen diese eine Remission aufweisen. Innerhalb von sieben Tagen vor der Bewertung darf keine Transfusion von Thrombozyten oder Neutrophilen erfolgt sein. |
| CR mit unvollständiger Erholung im Blutbild (CRi) | Wie CR, abgesehen von der Zahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Notwendigkeit einer Transfusion innerhalb von sieben Tagen vor Bewertung. |
| Kein Ansprechen | Weder die Kriterien für CR / CRi noch die für ein Rezidiv sind erfüllt. |
| Rezidiv | Gültig für Patienten mit CR / CRi: Erneutes Auftreten von ≥ 1 % Blasten im Blut Erneutes Auftreten von ≥ 5 % Blasten im Knochenmark (Erneutes) Auftreten von extramedullären Manifestationen nach CR / CRi |
| Unbekannt | Bei fehlender, unvollständiger, unklarer oder nicht innerhalb des geplanten Zeitfensters erfolgter Bewertung des Therapieansprechens bzw. Ausgangsbewertung. Falls es Anzeichen für ein Rezidiv gibt, wird das Gesamtansprechen als „rezidiert“ gewertet. |

Minimale Resterkrankung (Minimal residual disease, MRD)

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

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

In mehreren Studien wurde die minimale Resterkrankung als hoch-signifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert (23, 24). Die klinische Relevanz eines MRD-negativ-Status zu jedem Zeitpunkt während und nach einer Behandlung als Therapieziel konnte damit untermauert werden. Eine nicht nachweisbare MRD (MRD negativ) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher.

Wie die Studie AIEOP-BFM ALL 2000 eindrucksvoll zeigte, lag bei pädiatrischen Patienten mit einer MRD-negativen B-ALL zum Ende der Induktionstherapie die kumulative Inzidenz von Rezidiven nach fünf Jahren bei lediglich 6 % (24). Im Vergleich dazu lag sie bei Patienten mit einem MRD-positiven Befund nach der Induktion zwischen 21 und 35 % (24). In einer weiteren Studie lag die Zehnjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit für pädiatrische Patienten mit MRD-negativem Status bei 77 %. Lag eine minimale Resterkrankung vor, so sank die Überlebenswahrscheinlichkeit auf 32 % (23). Der Endpunkt Minimale Resterkrankung ist daher patientenrelevant.

Ereignisfreies Überleben

Das ereignisfreie Überleben war in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der Kaplan-Meier (KM)-Schätzer für das ereignisfreie Überleben sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens wird gemäß S1-Leitlinie als prognostischer Faktor eingestuft (37). Der Endpunkt ereignisfreies Überleben wird daher als patientenrelevant eingestuft.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (38). Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D Descriptive System und der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Für die Nutzenbewertung ist die VAS relevant und wird im Dossier dargestellt. In der VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands. Der EQ-5D ist für die Anwendung ab einem Alter von zwölf Jahren ausgelegt. Für Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren wurde in der Studie **ELIANA** eine kindergerechte Version (EQ5DY) eingesetzt, die für Kinder ab acht Jahren ausgelegt ist (39). Als relevante klinische Veränderung (Minimal Important Difference, MID) in der VAS des EQ-5D wurden für Krebserkrankungen Werte von 8 bis 12 mm (bei Ermittlung basierend auf dem ECOG-Status als Referenz) bzw. 7 bis 10 mm (bei Ermittlung auf Basis des FACT-G-Fragebogens als Referenz) ermittelt (40). Der ECOG-Status erfasst körperliche Einschränkungen, der FACT-G schließt auch psychosoziale und emotionale Komponenten

mit ein und ist damit umfassender (41). Für das vorliegende Dossier wird daher als klinisch relevante Veränderung die MID herangezogen, die unter Bezug auf den FACT-G ermittelt wurde.

Der PedsQL (Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (42, 43). Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtwert, Total summary score; Summenwert zur physischen Gesundheit, Physical health summary score; Summenwert zur psychosozialen Gesundheit, Psychosocial summary score). Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. In der Studie **ELIANA** wurden nur die Patienten selbst befragt. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogen angegeben (43).

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (25). Gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt dabei in der Nutzenbewertung das Augenmerk auf einer Auswahl unerwünschter Ereignisse, die sich aus bisherigen Erkenntnissen zum Arzneimittel ergeben (25). Im vorliegenden Dossier werden unerwünschte Ereignisse (UE), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sowie zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse als Gesamtrate sowie getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3 und 4 dargestellt. Der Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse ist aufgrund der Einmalgabe von Tisagenlecleucel zwar nicht aussagekräftig, wird aber, den Anforderungen der Verfo entsprechend, dennoch dargestellt.

Weiter werden für die Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach Organsystemen (System Organ Class; SOC) und Einzelereignissen (Preferred Terms; PT) abgebildet, falls

- UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
- $SUE \geq$ CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
- für alle Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Zudem wird für Tisagenlecleucel die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest; AESI) berichtet.

Auswertungspopulationen

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Basis des Safety Set, das in den berichteten Studien mit dem FAS identisch ist. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse vor Beginn der Behandlung wurde für alle eingeschlossenen Patienten (enrolled set, ITT-Population) erfasst.

Die **ELIANA**-Studie war die erste internationale, multizentrische CAR-T Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL. Sie wurde in insgesamt 23 Studienzentren in 11 Ländern durchgeführt.

In der **ELIANA** und **ENSIGN** wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und eine Planungsunsicherheiten

Unter anderem aufgrund dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. In der Routine können jedoch, anders als in der **ELIANA** und **ENSIGN**, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant in den Behandlungsalgorithmus des r/r pädiatrischen ALL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **ELIANA** und **ENSIGN** die Versorgungsrealität adäquater wider.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Zusammen mit dem am 14. September 2018 zur Nutzenbewertung eingereichten Dossier wurden dem G-BA umfangreiche historische bzw. MAIC-Vergleiche vorgelegt. Diese Vergleiche wurden mit den Daten der seitens des G-BA gewünschten Datenschnitte für **ELIANA** und **ENSIGN** aktualisiert und auch für die ITT-Population erstellt. Zusammen mit dem vorliegenden Dossier werden diese Auswertungen für den Vergleich mit der ITT und FAS als separate Berichte eingereicht (13, 14).

Im vorliegenden Modul 4A werden die MAICs explizit beschrieben und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (13, 14), bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde (6). Folgende MAICs sind Bestandteil des vorliegenden Moduls 4A:

- Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab (Studie MT103-205):
 - Von Stackelberg et al. 2016 (15)
 - Gore et al. 2018 (16)

- Nutzenbewertung Blinatumomab Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) G-BA 2019 (17, 18)
- Tisagenlecleucel vs. CEC:
 - Hijiya et al. 2011 (19)

Mit Blinatumomab konnten Fortschritte in der Therapie bei der Behandlung von Kindern mit ALL erzielt werden. In der Behandlung von Rezidiven und Chemotherapie-refraktären Rezidiven der B-Vorläufer-ALL als Brückentherapie zur alloSZT zeigen sich, verglichen mit Standardchemotherapien, signifikant bessere Ergebnisse. Die Rate an kompletten Remissionen, als Voraussetzung für eine erfolgreiche alloSZT, konnte mit Blinatumomab erhöht werden. Dennoch bleibt der Anteil an Patienten, die eine komplette Remission erreichen – wie in Modul 3A dargestellt - mit 39% niedrig. Für refraktäre Patienten, die nicht mit einer kompletten Remission auf eine Rezidivtherapie ansprechen ist eine Kuration nicht mehr möglich. Diese Patienten konnten bislang nurmehr palliativ behandelt werden. Demgegenüber ist die Therapie mit Tisagenlecleucel keine Brückentherapie, um Patienten der möglichen Heilung durch eine alloSZT zuzuführen, sondern eine eigenständige Therapieoption mit kurativem Anspruch.

Neben der Aktualisierung des MAIC mit Blinatumomab wird dieser Vergleich neu durch die Berücksichtigung patientenindividueller Daten (PID) ergänzt. (20).

Die vorgelegten MAICs beruhen auf einer systematischen Literatursuche und wurden grundsätzlich sowohl für das FAS wie auch für die eingeschlossenen Patienten (ITT) durchgeführt. Für die Vergleiche gegen CEC sowie gegen Blinatumomab erfolgten zum einen naive Vergleiche. Zum anderen wurden die Studienpopulationen aus ELIANA und ENSIGN als Index-Population auf die Studienpopulationen der verfügbaren Quellen für den jeweiligen Komparator angepasst (Matching) und somit eine Effective Sample Size (ESS) auf Basis der patientenindividuellen Daten aus ELIANA und ENSIGN berechnet. Die Adjustierungsfaktoren schließen unter anderem Geschlecht, Alter, Anzahl Rezidive, Zeit seit letztem Rezidiv, Anzahl Blasten und und das Vorausgegehen von Stammzelltransplantation ein (Vergleich gegen Blinatumomab) bzw. Geschlecht und das Vorausgegehen von Stammzelltransplantation ein (Vergleich gegen CEC) Details zu Auswahl und Gewichtung sowie den Adjustierungsfaktoren sind in den jeweiligen Berichten beschrieben (13, 14).

Für den Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten wurde für Blinatumomab die Arbeit von Gore et al. herangezogen (16). Auch dieser Vergleich erfolgte für die FAS- und die ITT-Population jeweils nicht-adjustiert (univariates Cox Proportional Hazards Model) und adjustiert (multivariates Cox Regressionsmodell).). Es wurden für folgende Confounder adjustiert: Alter, alloSZT und Anzahl Rezidive sowie Refraktärität. Das Vorgehen wird detailliert in dem entsprechenden Bericht dargestellt (20).

Im vorliegenden Modul werden jeweils die adjustierten Vergleiche für die FAS- und die ITT-Population beschrieben.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung¹⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{17, 15} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei

¹⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

¹⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegen mehrere Studien zu Tisagenlecleucel im hier relevanten Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse war mit Einschränkungen möglich. So konnten die pivotale Studie **ELIANA** und die in den USA durchgeführte Studie **ENSIGN** gepoolt ausgewertet werden. Die gemeinsame Auswertung beider Studien erfolgte auf Basis der Rohdatensätze auf Basis patientenindividueller Daten.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel

eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen¹⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)²⁰ und Rücker (2012)²¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist²².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{23, 24, 25}

¹⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

²¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

²² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

²³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

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

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

Nicht zutreffend.

²⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

²⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-8: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt | Therapiearme |
|-----------------------|----------------------------|-------------------|--|---|--|
| OBERON NCT03628053 | nein | ja | Geplant | Beginn: 02.04.2020 bis geplant: 08.10.2025 | Arm A: Tisagenlecleucel Arm B: Blinatumomab oder Inotuzumab |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle hat den Stand vom 16. Dezember 2019

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-9: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|-----------------------|---|
| OBERON NCT03628053 | Es liegen noch keine Ergebnisse vor |

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

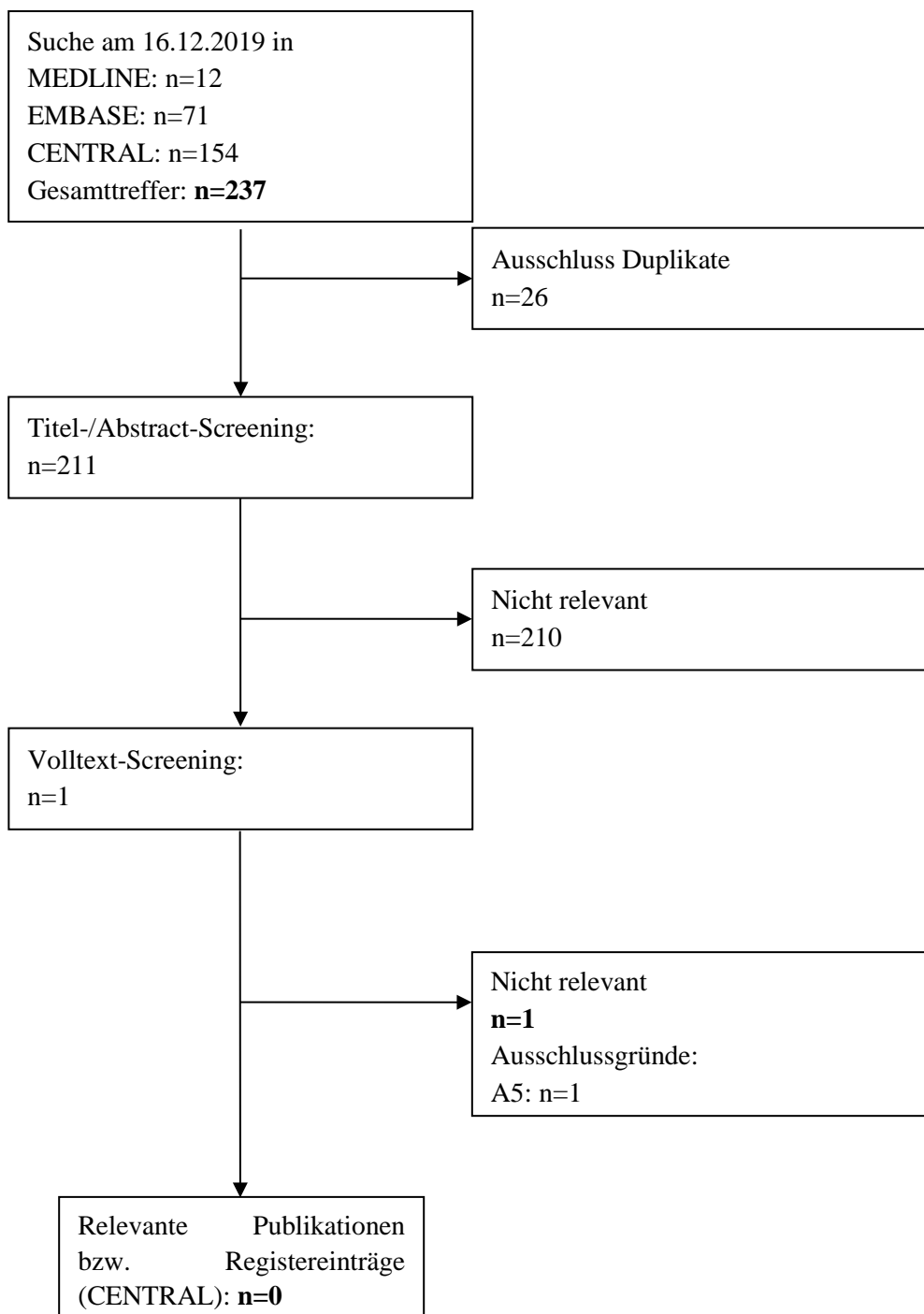


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D1.

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

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

Tabelle 4-10: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|---|--|---|---|--|
| Keine | | | | |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche erfolgte am 16. Dezember 2019.

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

Über das Suchportal der European Medicines Agency oder der AMIS Datenbank konnten bei der Suche am 13.01.2020 bzw. 14. Januar 2020 keine RCT identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht zutreffend | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es konnte keine bewertungsrelevante RCT identifiziert werden. Stand der Tabelle: 14. Januar 2020.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Es konnte keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | < Gruppe 1> | < Gruppe 2> | <i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i> |
|------------------|-------------|-------------|---|
| Nicht zutreffend | | | |

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie Gruppe | N | Alter (Jahre) | Geschlecht w/m (%) | <i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i> |
|------------------|---|------------------|-----------------------|---|
| Nicht zutreffend | | | | |

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-16: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-17: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von < Endpunkt xxx>

| Studie | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend | |

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für < Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4 -21 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | < Effekt-modifikator-a> | < Effekt-modifikator-b> | < Effekt-modifikator-c> | < Effekt-modifikator-d> |
|---|-------|------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| <Endpunkt 2> | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. | | | | | | |

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-22 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-22: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

| Endpunkt Studie | Alter | Geschlecht | < Effekt-modifikator-a> | < Effekt-modifikator-b> | < Effekt-modifikator-c> | < Effekt-modifikator-d> |
|---------------------------|------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Gesamtmortalität | | | | | | |
| Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| <Endpunkt 2> | | | | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | |
| k. A.: keine Angabe. | | | | | | |

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte

besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-23: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-24: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von < Endpunkt xxx >

| Studie | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend | |

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Nicht zutreffend | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei

an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-29: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie | <Mortalität> | <Gesundheitsbezogene Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------------|--------------|--------------------------------------|------------|------------|------------|
| Nicht zutreffend | | | | | |

4.3.2.2.3.1 < Endpunkt xxx > – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von < Endpunkt xxx >

| Studie | Operationalisierung |
|------------------|---------------------|
| Nicht zutreffend | |

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

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

Tabelle 4-31: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie | Verblindung Endpunkterhe- ber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunab- hängige Berichterstatt- ung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------------|-------------------------------------|---|--|-------------------------------|
| Nicht zutreffend | | | | |

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-32: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) | Studiendauer | Therapiearme |
|-------------------------|----------------------------|-------------------|--|----------------------------------|------------------|
| CCTL019B2202 (ELIANA) | Ja | Ja | Laufend | 4/2015 – voraussichtlich 11/2022 | Tisagenlecleucel |
| CCTL019B2205J (ENSIGN) | Ja | Ja | Beendet | 8/2014 – 05/2019 | Tisagenlecleucel |
| CCTL019B2101J (PEDICAR) | Ja | Nein | Beendet | 8/2011 – 10/2018 | Tisagenlecleucel |
| CCTL019B2001X | Nein | Ja | Laufend | 4/2017 – voraussichtlich 12/2020 | Tisagenlecleucel |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 15. Januar 2020 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-8 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-33: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|-------------------------|--|
| CCTL019B2101J (PEDICAR) | Wurde, dem Vorgehen des G-BA bei Nutzenbewertung mit Beschluss vom 7. März 2019 folgend, für die Nutzenbewertung nach Fristablauf nicht weiter berücksichtigt. |
| CCTL019B2001X | Bridging-Studie, um Patienten zwischen Ende der Zulassungsstudien und der Zulassung behandeln zu können; keine Ergebnisse vorhanden. |

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

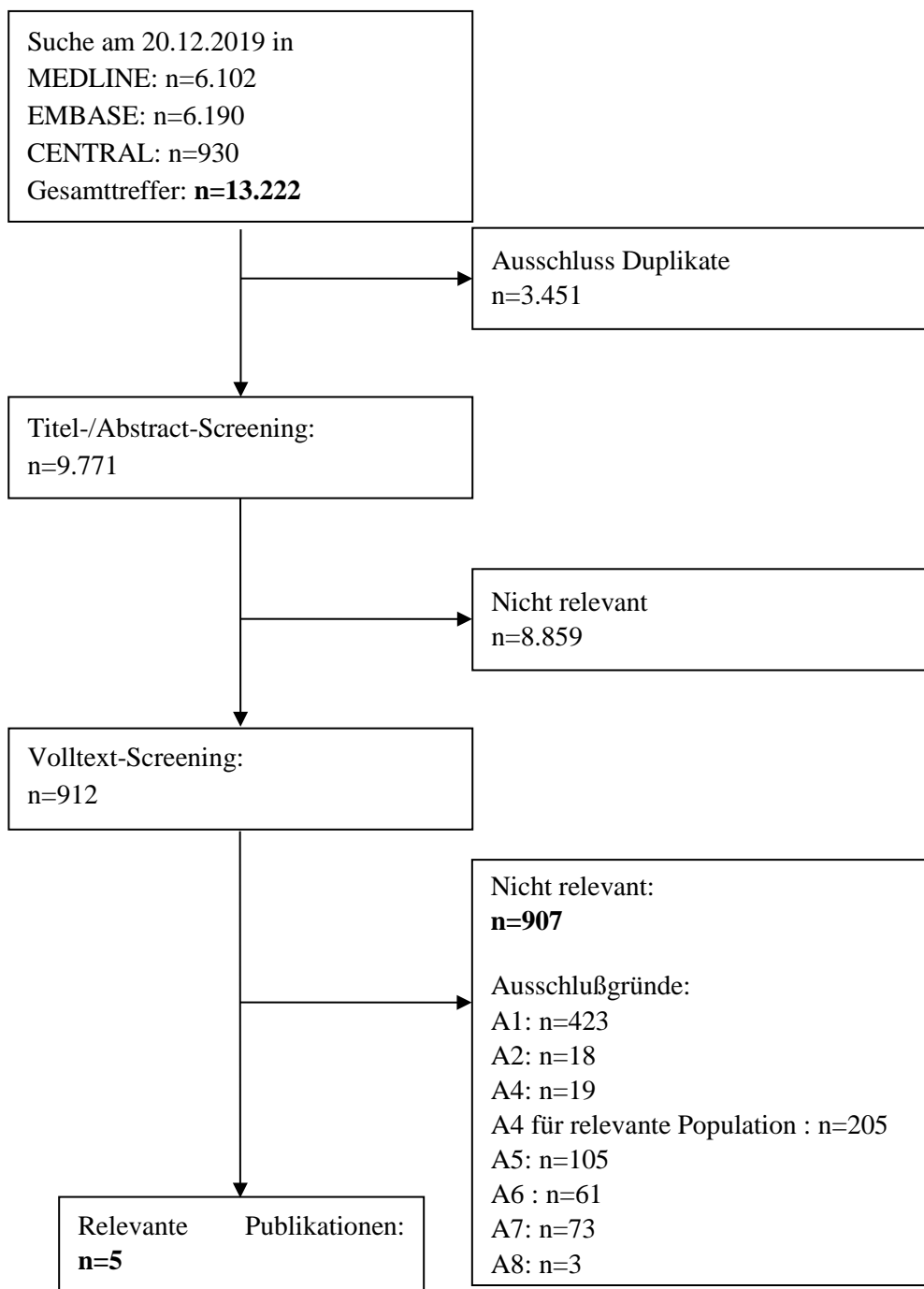


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-34: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und mit bisherigen Therapieoptionen

| Studie | Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a) | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) |
|---|--|---|---|--|
| Studien zu Tisagenlecleucel | | | | |
| CCTL019B2202 (ELIANA) | Clinicaltrials.gov (44) ICTRP (45) EU CTR (46) | Ja | Ja (33, 47) | Laufend |
| CCTL019B2205J (ENSIGN) | Clinicaltrials.gov (48) ICTRP (49, 50) EU-CTR (51) | Ja | Nein | Abgeschlossen |
| Studien zu bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen | | | | |
| MT103-205 (Blinatumomab) | Clinicaltrials.gov (52) ICTRP (53) EU-CTR (54) | Nein | Ja (15, 16) | Abgeschlossen |
| CLO21800205 (CEC) | Clinicaltrials.gov (55) EU-CTR (56) | Nein | Ja (19) | Abgeschlossen |
| EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-34 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 20. Dezember 2019 wieder.

Über das Suchportal der European Medicines Agency bzw. der AMIS Datenbank konnten bei der Suche am 13. Januar 2020 bzw. 14. Januar 2020 keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikationen, oder die Studienberichte identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-8) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|--------------------------------|---|---|---|
| Nicht zutreffend | | | | |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA | | | | |

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien für einen historischen Vergleich

| Studie | Relevante Quellen ^a | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein) |
|---|---|---|---|--|
| MT103-205 (Blinatumomab) | G-BA Vorgangsnummer 2019-02-15-D-397 Modul 4 (17) Nutzenbewertung (18) Beschlusstext (57) Tragende Gründe (58) | Ja | Ja | Ja |
| <p>a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IQWiG: Unabhängiges Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</p> | | | | |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 14. Januar 2020 ergab keine Studienergebnisse oder zusätzlichen Dokumente für die bewertungsrelevanten Datenschnitte der zuvor als relevant identifizierten Studien (**ELIANA**, **ENSIGN**).

Durch die Suche auf der Internetseite des G-BA am 14. Januar 2020 konnte für die Studie MT103-205 zusätzliche Information identifiziert werden (siehe Tabelle 4-36).

4.3.2.3.1.5 Studien aus der Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel: Weitere Untersuchungen

Im Rahmen der Befristungsaufgaben sollten gem. G-BA geprüft werden, „...inwieweit für die erneute Nutzenbewertung eine über die zulassungsbegründende Studie hinausgehende Evidenz vorliegt, z. B. auch aus Beobachtungsstudien, die zu einem relevanten weitergehenden Erkenntnisgewinn für die Nutzenbewertung beitragen könnte (6).“

Zur Abbildung der realen Versorgung bzw. der Wirksamkeit und Sicherheit außerhalb klinischer Studien erfolgte eine fokussierte Suche nach Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel. Die Recherche wurde am 26. November 2019 ohne generelle Einschränkungen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, COCHRANE Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Biosis und Health Technology Assessment durchgeführt. Zusätzlich erfolgte am 27.11. eine Freihandsuche im Internet via Google sowie eine Recherche auf den Internetseiten verschiedener hämatologischer Kongresse (34).

Die Suche ergab folgenden Treffer:

- Grupp et al. 2019 (11): Grupp, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Keating, A., Pulsipher, M. A. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry - ASH 2019 Poster. 2019

4.3.2.3.1.6 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen

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

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

Tabelle 4-37: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel bzw. mit bisherigen Therapieoptionen

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| Studien mit Tisagenlecleucel | | | | | | |
| CCTL019B2202 ELIANA | Ja | Ja | Nein | Ja (7) | Ja (44-46) | Ja (33, 47) |
| CCTL019B2205J ENSIGN | Ja | Ja | Nein | Ja (8) | Ja (48-51) | Nein |
| Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel (CIBMTR Registers) | | | | | | |
| Grupp et al. 2019 | Nein | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja (11) |
| Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen | | | | | | |
| Blinatumomab (Studie MT103-205) | | | | | | |
| Von Stackelberg et al. 2016 | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja (52-54) | Ja (15) |
| Gore et al. 2018 | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja (52-54) | Ja (16) |
| CEC (Studie CLO21800205) | | | | | | |
| Hijiy et al. 2011 | Nein | Nein | Ja | Nein | Ja (55, 56) | Ja (19) |
| a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. | | | | | | |

| Studie | Studienkategorie | | | verfügbare Quellen ^a | | |
|--|---|---|--------------------------|----------------------------------|--|-------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie ^b (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienbericht (ja/nein [Zitat]) | Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat]) | Publikation (ja/nein [Zitat]) |
| b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. | | | | | | |
| c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. | | | | | | |

Im Zulassungsverfahren wurde den zuständigen Behörden ein Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen vorgelegt. Die Recherche erfolgte systematisch. Um die Vollständigkeit des Studienpools sicherzustellen, erfolgten für das Dossier zusätzliche Recherchen. Es wurden hierbei keine weiteren Studien identifiziert.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|--------------------------------|---------------|---|--|---|--|---|
| CCTL019B2202 ELIANA | Einarmig | Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von 3 bis 21 Jahren, die primär- oder chemo-refraktär waren, ein Rezidiv nach allo-gener SZT zeigten oder für eine allogene SZT nicht geeignet waren. | Tisagenlecleucel N = 97 (Datenschnitt 01. Juli 2019) | Mediane Follow-Up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt: 38,4 Monate | Australien, Europa, Kanada, Japan, USA 4/2015 – laufend | Ansprechrates Minimale Resterkrankung Remissionsdauer Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse |
| CCTL019B2205J ENSIGN | Einarmig | Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom im Alter von 3 bis 21 Jahren, die primär- oder chemo-refraktär waren, ein Rezidiv nach allo-gener SZT zeigten oder für eine allogene SZT nicht geeignet waren. | Tisagenlecleucel N = 75 (Datenschnitt 24. Mai 2019) | Mediane Follow-Up-Zeit zum aktuellsten Datenschnitt: 36,5 Monate | USA 8/2014 – 5/2019 | Ansprechrates Minimale Resterkrankung Remissionsdauer Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse |

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

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit bisherigen Therapieoptionen

| Studie | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte |
|----------------------------|---------------|---|--|---|-----------------------------------|---|
| Beobachtungsstudien | | | | | | |
| CIBMTR Register Analyse | Einarmig | Pädiatrische oder junge Erwachsene mit r/r B-cell ALL | Tisagenlecleucel (N = 146; Efficacy Set) | 31. Mai 2019, mediane Nachbeobachtungszeit 5,8 Monate (2,6 bis 16,9 Monate) | USA (CIBMTR), 2019 | Gesamtüberleben Minimale Resterkrankung Ereignisfreies Überleben Therapieansprechen Verträglichkeit |
| Blinatumomab | | | | | | |
| MT103-205 | Einarmig | Patienten mit B-Zell-ALL im Alter von 2 bis 17 Jahren (primärrefraktär, mit erstem Rezidiv nach Salvage-Induktion, mit zweitem oder späterem Rezidiv, oder Rezidiv nach allogener SZT). | Blinatumomab mit oder ohne SZT (N = 70) | Auswertung zum Follow-Up nach zwei Jahren | Europa, USA 01/2012 – 06/2014 | Ansprechrate Unerwünschte Ereignisse Anteil der Patienten mit alloSZT Rezidivfreies Überleben Gesamtüberleben |
| CEC | | | | | | |
| CLO21800205 | Einarmig | Patienten mit ALL (84 % B-Zell-ALL) im Alter von 1 bis 21 Jahren (refraktär oder rezidiert; ≤3 Induktionsregime) | Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid mit oder ohne SZT (CEC) (N = 25) | Keine Angabe | Keine Angabe | Ansprechrate Remissionsdauer Ereignisfreies Überleben Gesamtüberleben Unerwünschte Ereignisse |

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

| Studie | Intervention | Vergleichsgruppe | Vorbehandlung |
|--|------------------------------------|-------------------------|--|
| Studien mit Tisagenlecleucel | | | |
| CCTL019B2202 ELIANA | Tisagenlecleucel i.v., einmalig | Nicht zutreffend | Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion |
| CCTL019B2205J ENSIGN | Tisagenlecleucel i.v., einmalig | Nicht zutreffend | Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion |
| Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel | | | |
| CIBMTR Register Analyse | Tisagenlecleucel i.v., einmalig | Nicht zutreffend | Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusio |
| Studien mit bisherigen Therapieoptionen für einen Vergleich mit historischen Kontrollen | | | |
| <i>Blinatumomab</i> | | | |
| MT103-205 | Blinatumomab mit oder ohne SZT | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |
| <i>CEC</i> | | | |
| CLO21800205 | CEC mit oder ohne SZT | Nicht zutreffend | Nicht zutreffend |

Tabelle 4-41: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 79 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 97 |
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| Alter (Jahre) | | |
| n | 79 | 97 |
| Mittelwert (SD) | 12,0 (5,4) | 12,0 (5,5) |
| Median (Min; Max) | 11,0 (3; 24) | 11,0 (3; 27) |
| Alterskategorien – n (%) | | |
| < 10 Jahre | 32 (40,5) | 40 (41,2) |
| ≥ 10 bis < 18 Jahre | 33 (41,8) | 40 (41,2) |
| ≥ 18 Jahre | 14 (17,7) | 17 (17,5) |
| Geschlecht – n (%) | | |
| Weiblich | 34 (43,0) | 43 (44,3) |
| Männlich | 45 (57,0) | 54 (55,7) |
| Rasse – n (%) | | |
| Weiß | 58 (73,4) | 69 (71,1) |
| Asiatisch | 10 (12,7) | 15 (15,5) |
| Sonstige | 11 (13,9) | 13 (13,4) |
| Ethnie – n (%) | | |
| Hispano oder Latino | 15 (19,0) | 18 (18,6) |
| Sonstige | 64 (81,0) | 79 (81,4) |
| Zur Herstellung von Tisagenlecleucel relevantes Körpergewicht (kg) | | |
| n | 79 | 85 |
| Mittelwert (SD) | 41,9 (23,3) | 41,7 (23,4) |
| Median (Min; Max) | 35,1 (14,4; 137,0) | 35,1 (14,4; 137,0) |
| Karnofsky-Index – n (%) | | |
| 100 | 30 (38,0) | 30 (30,9) |
| 90 | 23 (29,1) | 23 (23,7) |
| 80 | 13 (16,5) | 13 (13,4) |
| 70 | 8 (10,1) | 8 (8,2) |
| 60 | 2 (2,5) | 2 (2,1) |
| 50 | 3 (3,8) | 3 (3,1) |
| < 50 | 0 | 0 |
| Fehlende Werte | 0 | 18 (18,6) |
| MRD im Knochenmark (%) | | |
| n | 74 | 92 |
| Mittelwert (SD) | 52,3 (30,8) | 54,4 (31,5) |
| Median (Min; Max) | 62,7 (0,2; 97,4) | 63,0 (0,2; 97,4) |
| Morphologische Blastenzahl im Knochenmark (%) | | |
| n | 79 | 97 |
| Mittelwert (SD) | 63,5 (30,52) | 65,3 (30,0) |
| Median (Min; Max) | 74,0 (5,0; 98,5) | 75,0 (5,0; 99,6) |

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 79 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 97 |
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| Klassifizierung des ZNS-Status – n (%) | | |
| ZNS-1 | 67 (84,8) | 84 (86,6) |
| ZNS-2 | 10 (12,7) | 10 (10,3) |
| ZNS-3 | 1 (1,3) | 1 (1,0) |
| Unbekannt | 1 (1,3) | 2 (2,1) |
| Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%) | | |
| Ja | 11 (13,9) | 11 (11,3) |
| Nein | 68 (86,1) | 86 (88,7) |
| Unbekannt | 0 | 0 |
| Krankheitsdiagnose – n (%) | | |
| B-Zell-ALL | 79 (100) | 97 (100,0) |
| Alter bei Erstdiagnose (Jahre) | | |
| n | 79 | 97 |
| Mittelwert (SD) | 7,5 (5,0) | 7,8 (5,1) |
| Median (Min; Max) | 6,0 (0; 21) | 6,0 (0; 21) |
| Alterskategorie bei Erstdiagnose – n (%) | | |
| < 10 Jahre | 54 (68,4) | 64 (66,0) |
| ≥ 10 Jahre | 25 (31,6) | 33 (34,0) |
| Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%) | | |
| 0 | 31 (39,2) | 39 (40,2) |
| 1 | 42 (53,2) | 50 (51,5) |
| 2 | 6 (7,6) | 8 (8,2) |
| Krankheitsstatus – n (%) | | |
| Primär refraktär ^a | 6 (7,6) | 8 (8,2) |
| Rezidiert ^b | 73 (92,4) | 89 (91,8) |
| Anzahl vorheriger Therapielinien | | |
| n | 79 | 97 |
| Mittelwert (SD) | 3,5 (1,6) | 3,4 (1,7) |
| Median (Min; Max) | 3,0 (1; 8) | 3,0 (1; 8) |
| Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate) | | |
| n | 73 | 89 |
| Mittelwert (SD) | 32,9 (16,6) | 31,8 (15,8) |
| Median (Min; Max) | 32,9 (1,0; 70,0) | 30,0 (1,0; 70,0) |
| Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%) | | |
| < 18 Monate | 16 (21,9) | 20 (22,5) |
| ≥ 18 bis ≤ 36 Monate | 25 (34,2) | 35 (39,3) |
| > 36 Monate | 32 (43,8) | 34 (38,2) |
| Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate) | | |
| n | 73 | 73 |
| Mittelwert (SD) | 4,2 (2,7) | 4,2 (2,7) |
| Median (Min; Max) | 3,5 (1,5; 13,8) | 3,5 (1,5; 13,8) |
| ALL: Akute Lymphatische Leukämie; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); k. A.: keine Angabe; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>];* n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; ZNS: Zentrales Nervensystem. | | |
| a: Vor der Studie wurde zu keiner Zeit eine Komplettremission erreicht | | |
| Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.1-4.1, Tabelle 14.1-4.4, Zusatzanalysen 2020 Tabelle 14 | | |

Tabelle 4-42: **Charakterisierung der Studienpopulationen** für die Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|---|--|
| ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019 | Alle Patienten FAS (infused) N = 64 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75 |
| Klassifizierung des ZNS-Status – n (%) | | |
| ZNS-1 | 56 (87,5) | 56 (74,7) |
| ZNS-2 | 7 (10,9) | 7 (9,3) |
| ZNS-3 | 1 (1,6) | 1 (1,3) |
| Unbekannt | 0 | 11 |
| Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%) | | |
| Ja | 5 (7,8) | 5 (6,7) |
| Nein | 59 (92,2) | 59 (78,7) |
| Unbekannt | 0 | 11 (14,6) |
| Krankheitsdiagnose – n (%) | | |
| B-Zell-ALL | 64 (100) | 75 (100) |
| Alter bei Erstdiagnose (Jahre) | | |
| n | 64 | 75 |
| Mittelwert (SD) | 8,6 (5,3) | 9,1 (5,6) |
| Median (Min; Max) | 8,0 (1; 19) | 8,0 (1; 22) |
| Alterskategorie bei Erstdiagnose – n (%) | | |
| < 10 Jahre | 36 (56,3) | 40 (53,3) |
| ≥ 10 Jahre | 28 (43,8) | 35 (46,7) |
| Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%) | | |
| 0 | 36 (56,3) | 43 (57,3) |
| 1 | 26 (40,6) | 30 (40,0) |
| 2 | 2 (3,1) | 2 (2,7) |
| Krankheitsstatus – n (%) | | |
| Primär refraktär ^a | 7 (10,9) | 8 (10,7) |
| Rezidiert ^b | 57 (89,1) | 67 (89,3) |
| Anzahl vorheriger Therapielinien | | |
| n | 64 | 75 |
| Mittelwert (SD) | 2,9 (1,5) | 3,0 (1,5) |
| Median (Min; Max) | 3,0 (1; 9) | 3,0 (1; 9) |
| Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate) | | |
| n | 56 | 66 |
| Mittelwert (SD) | 33,6 (23,8) | 33,1 (23,0) |
| Median (Min; Max) | 27,6 (1,0; 108,0) | 29,7 (1,0; 108,0) |
| Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%) | | |
| < 18 Monate | 16 (28,1) | 19 (28,4) |
| ≥ 18 bis ≤ 36 Monate | 18 (31,6) | 21 (31,3) |
| > 36 Monate | 22 (38,6) | 26 (38,8) |
| Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate) | | |
| n | 57 | 57 |
| Mittelwert (SD) | 3,1 (1,7) | 3,1 (1,7) |
| Median (Min; Max) | 2,6 (1,3; 9,8) | 2,6 (1,3; 9,8) |
| ALL: Akute Lymphatische Leukämie; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); k. A.: keine Angabe; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; ZNS: Zentrales Nervensystem. | | |
| a: Vor der Studie wurde zu keiner Zeit eine Komplettremission erreicht. | | |
| b: Mindestens ein Rezidiv vor der Studie und nicht für eine Chemotherapie qualifiziert. | | |
| Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.1-4.1, Tabelle 14.1-4.4, Zusatzanalysen 2020 Tabelle 14 | | |

Tabelle 4-43: **Charakterisierung der Studienpopulationen für die gepoolten Studien ELIANA (Juli 2019) + ENSIGN (Mai 2019) mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|---|
| | Alle Patienten Full analysis set (infused) N = 143 | Alle Patienten Enrolled set (ITT) N = 172 |
| gepoolt ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Alter (Jahre) | | |
| n | 143 | 172 |
| Mittelwert (SD) | 12,2 (5,3) | 12,4 (5,4) |
| Median (Min; Max) | 12,0 (3,0; 25,0) | 12,0 (3,0; 27,0) |
| Alterskategorien – n (%) | | |
| < 10 Jahre | 52 (36,4) | 62 (36,0) |
| ≥ 10 bis < 18 Jahre | 67 (46,9) | 79 (45,9) |
| ≥ 18 Jahre | 24 (16,8) | 31 (18,0) |
| Geschlecht – n (%) | | |
| Weiblich | 68 (47,6) | 78 (45,3) |
| Männlich | 75 (52,4) | 94 (54,7) |
| Rasse – n (%) | | |
| Weiß | 110 (76,9) | 129 (75,0) |
| Asiatisch | 15 (10,5) | 21 (12,2) |
| Sonstige | 18 (12,6) | 22 (12,8) |
| Ethnie – n (%) | | |
| Hispano oder Latino | 40 (28,0) | 48 (27,9) |
| Sonstige | 103 (72,0) | 124 (72,1) |
| Zur Herstellung von Tisagenlecleucel relevantes Körpergewicht (kg) | | |
| n | 143 | 155 |
| Mittelwert (SD) | 42,7 (21,9) | 44,2 (24,3) |
| Median (Min; Max) | 40,5 (14,4; 137,0) | 40,9 (14,4; 157,8) |
| Karnofsky-Index – n (%) | | |
| 100 | 48 (33,6) | 48 (27,9) |
| 90 | 51 (35,7) | 51 (29,7) |
| 80 | 26 (18,2) | 26 (15,1) |
| 70 | 10 (7,0) | 10 (5,8) |
| 60 | 3 (2,1) | 3 (1,7) |
| 50 | 5 (3,5) | 5 (2,9) |
| < 50 | 0 | 0 |
| Fehlende Werte | 0 | 29 (16,9) |
| MRD im Knochenmark (%) | | |
| n | 134 | 152 |
| Mittelwert (SD) | 49,2 (32,3) | 50,8 (32,6) |
| Median (Min; Max) | 57,4 (0; 99,0) | 58,4 (0; 99,0) |
| Morphologische Blastenzahl im Knochenmark (%) | | |
| n | 143 | 161 |
| Mittelwert (SD) | 62,2 (30,3) | 63,4 (30,0) |
| Median (Min; Max) | 72,8 (5,0; 98,5) | 74 (5,0; 99,6) |
| Klassifizierung des ZNS-Status – n (%) | | |
| ZNS-1 | 123 (86,0) | 140 (81,4) |
| ZNS-2 | 17 (11,9) | 17 (9,9) |
| ZNS-3 | 2 (1,4) | 2 (1,2) |
| Unbekannt | 1 (0,7) | 2 (1,2) |

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|---|
| | Alle Patienten Full analysis set (infused) N = 143 | Alle Patienten Enrolled set (ITT) N = 172 |
| gepoolt | | |
| ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Extramedulläre Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung – n (%) | | |
| Ja | 16 (11,2) | 16 (9,3) |
| Nein | 127 (88,8) | 145 (84,3) |
| Unbekannt | 0 | 11 (6,4) |
| Krankheitsdiagnose – n (%) | | |
| B-Zell-ALL | 143 (100) | 172 (100) |
| Alter bei Erstdiagnose (Jahre) | | |
| n | 143 | 172 |
| Mittelwert (SD) | 8,0 (5,1; 7,0) | 8,3 (5,4) |
| Median (Min; Max) | 7,0 (0; 21) | 7,5 (0; 22) |
| Alterskategorie bei Erstdiagnose – n (%) | | |
| < 10 Jahre | 90 (62,9) | 104 (60,5) |
| ≥ 10 Jahre | 53 (37,1) | 68 (39,5) |
| Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%) | | |
| 0 | 67 (46,9) | 82 (47,7) |
| 1 | 68 (47,6) | 80 (46,5) |
| 2 | 8 (5,6) | 10 (5,8) |
| Krankheitsstatus – n (%) | | |
| Primär refraktär ^a | 13 (9,1) | 16 (9,3) |
| Rezidiert ^b | 130 (90,9) | 156 (90,7) |
| Anzahl vorheriger Therapielinien | | |
| n | 143 | 172 |
| Mittelwert (SD) | 3,2 (1,5) | 3,2 (1,6) |
| Median (Min; Max) | 3,0 (1; 9) | 3,0 (1; 9) |
| Zeit von Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv (Monate) | | |
| n | 129 | 155 |
| Mittelwert (SD) | 33,2 (19,9) | 32,4 (19,1) |
| Median (Min; Max) | 32,0 (1,0; 108,0) | 30,0 (1,0; 108,0) |
| Zeitkategorie seit Erstdiagnose bis zum ersten Rezidiv – n (%) | | |
| < 18 Monate | 32 (24,6) | 39 (25,0) |
| ≥ 18 bis ≤ 36 Monate | 43 (33,1) | 56 (35,9) |
| > 36 Monate | 54 (41,5) | 60 (38,5) |
| Zeit seit dem jüngsten Rezidiv bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate) | | |
| n | 130 | 130 |
| Mittelwert (SD) | 3,8 (2,3) | 3,8 (2,3) |
| Median (Min; Max) | 3,2 (1,3; 13,8) | 3,2 (1,3; 13,8) |
| ALL: Akute Lymphatische Leukämie; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; ZNS: Zentrales Nervensystem. | | |
| a: Vor der Studie wurde zu keiner Zeit eine Komplettremission erreicht. | | |
| b: Mindestens ein Rezidiv vor der Studie und nicht für eine Chemotherapie qualifiziert. | | |
| Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J 2019 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 12, Tabelle 13, Tabelle 14 | | |

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

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen für Studien zu bisherigen Therapieoptionen

| | Blinatumomab Studie MT103-205^a | CEC Studie CLO21800205^b |
|--|--|---|
| | N = 70 | N = 25 |
| Alter (Jahre) | | |
| Median (Min; Max) | 8 (< 1; 17) | 14 (1; 21) |
| Geschlecht – n (%) | | |
| Weiblich | 23 (33) | 9 (36) |
| Männlich | 47 (67) | 16 (64) |
| Krankheitsdiagnose – n (%) | | |
| B-Zell-ALL | 70 (100,0) | 21 (84) |
| T-Zell-ALL | 0 | 1 (4) |
| Andere/Unbekannt | 0 | 3 (12) |
| Vorausgegangene alloSZT – n (%) | | |
| Ja | 40 (57) | 4 (16) |
| Nein | 30 (43) | 21 (84) |
| Krankheitsstatus – n (%) | | |
| Refraktär | 39 (56) | 15 (60) |
| Rezidiert | 68 (97) | k. A. |
| Kein Rezidiv | 2 (3) | k. A. |
| Anzahl vorheriger Therapielinien – n (%) | | |
| 1 | k. A. | 4 (16) |
| 2 | k. A. | 14 (56) |
| ≥3 | k. A. | 7 (28) |
| ALL: Akute Lymphatische Leukämie; k. A.: keine Angabe; N: Patienten gesamt; n: Anzahl der Patienten mit entsprechendem Merkmal; SZT: Stammzelltransplantation. | | |
| a: Daten der Studie MT103-205 aus von Stackelberg et al. 2016 (15), Gore et al. 2018 (16) bzw. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (17) | | |
| b: Daten der Studie CLO21800205 aus Hijiya et al. 2011 (19) | | |
| Quelle: Von Stackelberg et al. 2016 (15); Hijiya et al. 2011 (19) | | |

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

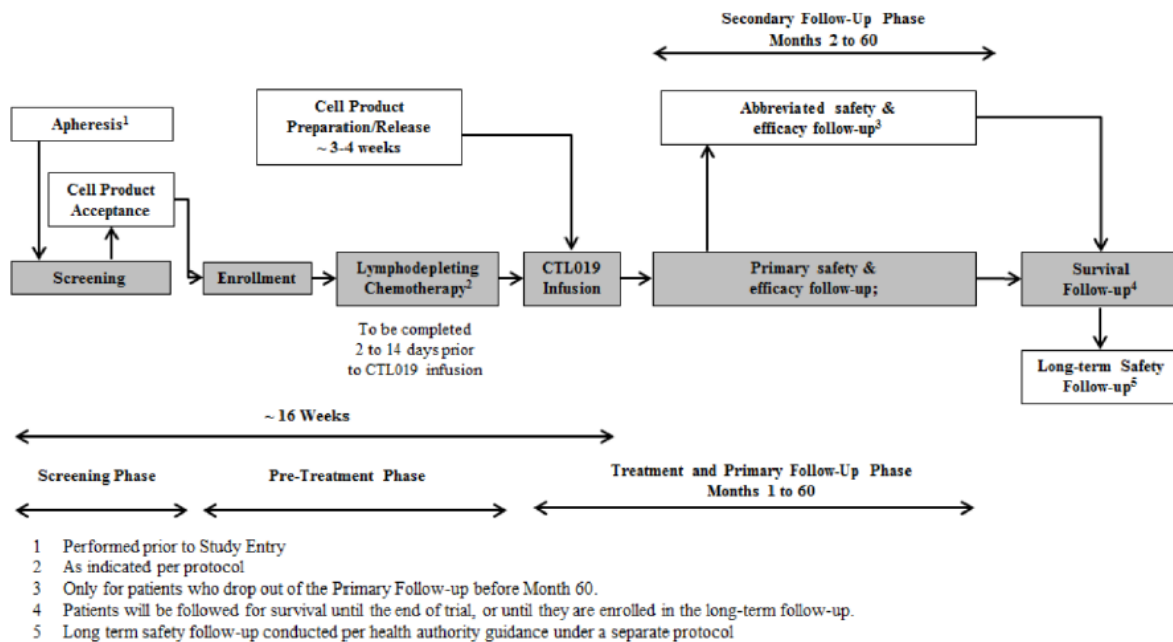
Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign und Durchführung

Studien zu Tisagenlecleucel

Bei beiden Studien zu Tisagenlecleucel handelt es sich um einarmige, multizentrische Phase-II-Studien zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Zell-ALL (**ELIANA**, **ENSIGN**) und lymphoblastischem Lymphom (**ENSIGN**). Das einarmige Design wurde aus folgendem Grund gewählt: Die Patienten im relevanten Anwendungsgebiet wurden größtenteils bereits mehrfach erfolglos behandelt. Für diese Patienten stehen bis dato keine etablierten Standardtherapien mit guten Erfolgsraten zur Verfügung. Mit jedem Rezidiv sinkt die Wahrscheinlichkeit ein Ansprechen zu erreichen deutlich (27). Die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven liegt unter 10 % (59). Die Daten zum Therapieansprechen und Überleben zeigen, dass mit den bisher verfügbaren Therapieoptionen bei Patienten innerhalb des Anwendungsgebiets von Tisagenlecleucel kein ausreichender Therapieerfolg erreicht werden kann und die Heilungsaussichten für die Patienten äußerst gering sind. Tisagenlecleucel ist eine neuartige Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der alloSZT. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Auf einen Kontrollarm wurde daher verzichtet.

Die Studie **ELIANA** wurde in elf Ländern in den USA, Kanada, Europa, Australien und Japan durchgeführt. Der erste Patient wurde im April 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist derzeit noch aktiv, die Rekrutierung ist aber abgeschlossen. Für die Studie wurden bereits Datenschnitte analysiert. Per Protokoll definiert war der erste Datenschnitt im August 2016 und die noch anstehende finale Analyse und entsprechender klinischer Studienbericht wird auf August 2023 geschätzt. Weitere Datenschnitte wurden aufgrund der Anforderung verschiedener Zulassungsbehörden analysiert. Der hier dargestellte Datenschnitt entspricht dem vom G-BA geforderten Datenschnitt vom 01. Juli 2019.

Abbildung 3: Studiendesign der Studien **ELIANA** und **ENSIGN**

Vor dem Hintergrund des aktuellen Datenschnitts der Studie **ELIANA** vom 01. Juli 2019 lag die mediane Beobachtungsdauer (Datum Infusion – aktueller Datenschnitt) für das Full Analysis Set (FAS, N = 79) bei 38,8 Monaten (Spanne: 19,1 bis 49,7 Monate); die mediane Gesamtdauer der Nachbeobachtungszeit (Datum Infusion – aktueller Datenschnitt, Studienabbruch bzw. Studienabschluss) bei 28,3 Monaten (Spanne: 0,4 bis 49,0 Monate). In der ITT-Population (N = 97) lag die mediane Beobachtungsdauer (Datum Einschluss – Datum letzte Visite) bei 40,5 Monaten; die mediane Gesamtdauer der Nachbeobachtungszeit (Datum Einschluss – Datum letzte Visite, Studienabbruch bzw. Studienabschluss) bei 28,3 Monaten (Tabelle 4-46).

Eingeschlossen werden konnten Kinder und junge Erwachsene mit B-Zell-ALL im Alter von 3 bis 21 Jahren zum Zeitpunkt der Diagnose, die refraktär waren (bereits ab der ersten Therapielinie oder ab späteren Linien), ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) zeigten oder nicht für eine allogene SZT geeignet waren. Weitere Einschlusskriterien waren: Knochenmark mit $\geq 5\%$ Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening, Lebenserwartung > 12 Wochen, angemessene Organfunktion, Performance-Status ≥ 50 bei Screening (Karnofsky im Alter ≥ 16 Jahre; Lansky im Alter < 16 Jahre). Für jeden Patienten musste das Leukapherese-Produkt in der Fertigungsstätte eingegangen sein und die Eignung der entnommenen T-Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel bestätigt worden sein. Während der Herstellungszeit konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie).

Tabelle 4-45: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|---|
| | Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 79 | Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 97 |
| ELIANA Datenschnitt 01. Juli 2019 | | |
| Bridging-Chemotherapie n (%) | 69 (87,3) | 82 (84,5) |
| LD-Chemotherapie n (%) | 76 (96,2) | 77 (79,4) |
| Bridging-Chemotherapie und/oder LD-Chemotherapie n (%) | 78 (98,7) | 91 (93,8) |
| Art LD-Chemotherapie n (%) | | |
| n | 76 (96,2) | 77 (79,4) |
| Fludarabin-basiert | 75 (94,9) | 76 (78,4) |
| Nicht-Fludarabin-basiert | 1 (1,3) | 1 (1,0) |
| No LD-Chemotherapy | 3 (3,8) | 20 (20,6) |
| Antineoplastische Wirkstoffe LD-Chemotherapie n (%) | | |
| Cyclophosphamid | 75 (94,9) | 76 (78,4) |
| Fludarabin | 69 (87,3) | 70 (72,2) |
| Fludarabin Phosphat | 6 (7,6) | 6 (6,2) |
| Cytarabin | 1 (1,3) | 1 (1,0) |
| Etoposid | 1 (1,3) | 1 (1,0) |
| ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; LD: Lymphozytendepletion; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>] | | |
| Quellen: CCTL019B2202, Studienbericht 2019 Tabelle 14.3-3.1; Zusatzanalysen 2020 Tabelle 8, Tabelle 19, Tabelle 71; Tabelle 192; Tabelle 193 | | |

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden dem Patienten der Studie **ELIANA** mononukleäre Zellen inkl. T-Zellen mittels Apherese entnommen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig und unbeeinflusst vom Herstellungszeitpunkt. Mitunter kam es zwischen Studieneinschluss und Infusion zu längeren Wartezeiten bis zur Herstellung. Im Median lag die Wartezeit für die Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bei 45 Tagen. Während der Warte- bzw. Herstellungszeit konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie; Tabelle 4-45).

Eine Bridging-Chemotherapie erhielten 82 der 97 (84,5 %) eingeschlossenen Patienten bzw. 69 der 79 (87,3 %) infundierten Patienten (Tabelle 4-45). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 77 der 97 eingeschlossenen Patienten bzw. 76 der 79 infundierten Patienten, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Von den Tisagenlecleucel-infundierten Patienten erhielten 3 der 79 Patienten (3,8 %) vor Infusion keine lymphodepletierende Chemotherapie. Insgesamt erhielten 91 der 97 eingeschlossenen Patienten eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Von den

18 Patienten, die zwar in die Studie eingeschlossen, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel infundiert wurden, erhielten 13 Studienteilnehmer entweder eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides (9).

Andere Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 78 der 79 Patienten (98,7 %) in Form von Begleitmedikationen, darunter Paracetamol (78,5 %), Serotonin-Antagonisten (48,1 %), Mehrfachmedikationen (hauptsächlich Vancomycin: 48,1 %), Sulfonamide (43,0 %) und Interleukin-Inhibitoren (hauptsächlich Tocilizumab: 43,0 %), Carbapeneme (39,2 %), Kombinationen aus Penicillin (36,7 %), Kombinationen aus Sulfonamiden und Trimethoprim (39,2 %), Opium-Alkaloide (44,3 %), adrenerge und dopaminerge Substanzen (44,3 %), primäre Immunglobuline (36,7 %), humane Immunglobuline (40,5 %), Vollnarkotika (45,6 %; hauptsächlich Propofol: 35,4 %) und Triazolinderivate (35,4 %; CSR Tabelle 14.3-3.3) (7).

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten dagegen 41 der 79 Patienten (51,9 %). Von den 61 Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom erhielten 31 (50,8 %) wenigstens eine Art anti-Zytokintherapie (7).

Die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel wurde anhand des primären Endpunkts der Gesamtansprechrates durch IRC-Bewertung (CR und CRi) innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel bewertet. Die Kriterien orientieren sich dabei an den Publikationen der NCCN-Leitlinie (60), Cheson et al. 2003 (61) und Appelbaum et al. 2007 (62) und basieren hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von drei bzw. 6 Monaten erreicht wurde. Das Ansprechen wurde zu Screening, Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 nach Infusion erhoben.

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

Insgesamt gab es 24 (30,4 %) Patienten mit Protokollverletzungen im FAS bzw. 25 (25,8 %) in der ITT-Population. Darunter war lediglich ein Patient mit schwerer Protokollverletzung und 24 (30,4) Patienten im FAS bzw. bzw. 25 (25,8 %) Patienten in der ITT-Population mit minderschweren Protokollverletzungen. Unter den minderschweren Protokollverletzungen wurden am häufigsten „Good Clinical Practice“ nicht befolgt oder eine fehlende Einverständniserklärung (7, 9).

Tabelle 4-46: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|---|
| | Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 79 | Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 97 |
| ELIANA Datenschnitt 01. Juli 2019 | | |
| Mediane Dauer... | | |
| ... zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch | 2,6 Monate | 2,6 Monate |
| ... zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch | 1,5 Monate | 1,5 Monate |
| ... der Nachbeobachtung ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss | 38,8 Monate ^a | 40,5 Monate ^b |
| ... der Behandlung und der primären Nachbeobachtung | 9,5 Monate | n. b. |
| ... der Überlebensnachbeobachtung | 17,1 Monate | n. b. |
| Endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer des/der... | | |
| ... Gesamtüberleben | 30,2 Monate | 24,9 Monate |
| ... Remissionsdauer | 10,6 Monate | n. b. |
| ... ereignisfreies Überleben | 9,1 Monate | 7,0 Monate |
| ... Nachbeobachtung unerwünschter Ereignisse | k. a. | n. b. |
| ITT: Intention to treat; k. a.: keine Angabe; n. b.: nicht bestimmbar a: Dauer zwischen Infusion und Datenschnitt b: Dauer zwischen Studieneinschluss und letzter Patientenvsiste Quellen: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.3-1.2; 14.2-10.1; CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 7; Tabelle 9, Tabelle 10 | | |

Die Studie **ENSIGN** wurde in den USA durchgeführt. Der erste Patient wurde im August 2014 eingeschlossen. Die Studie ist abgeschlossen. Für die Studie wurden bereits zwei Datenschnitte analysiert. Es wurden insgesamt drei Datenschnitte ausgewertet. Per Protokoll spezifiziert war der erste Datenschnitt (Februar 2016) und der zweite Datenschnitt (Oktober 2017). Der hier dargestellte dritte Datenschnitt entspricht dem vom G-BA geforderten Datenschnitt und ist wegen des Studienendes zum 24.05.2019 begründet.

Vor dem Hintergrund des aktuellen Datenschnitts vom 24. Mai 2019 lag die mediane Beobachtungsdauer (Datum Infusion–Datum letzte Visite) für das Full Analysis Set (FAS, N = 64) bei 31,7 Monaten (Spanne: 17,6 bis 56 Monate); die mediane Gesamtdauer der Nachbeobachtungszeit (Datum Infusion – letzte Visite, Studienabbruch bzw. Studienabschluss) bei 12,2 Monaten (Spanne: 0,4 bis 49,3 Monate). In der ITT-Population (N = 75) lag die mediane Beobachtungsdauer (Datum Einschluss– Datum letzte Visite) bei 34 Monaten (Spanne: 18,9 bis 57,2 Monate); die mediane Gesamtdauer der Nachbeobachtungszeit (Datum Einschluss– Datum letzte Visite, Studienabbruch bzw. Studienabschluss) bei 12,2 Monaten (Spanne: 0,4 bis 49,3 Monate) (Tabelle 4-53).

Eingeschlossen werden konnten Kinder und junge Erwachsene mit CD19-positiver B-Zell-ALL im Alter von 3 bis 21 Jahren, die primär- oder chemorefraktär waren, ein Rezidiv nach allogener Stammzelltransplantation (SZT) zeigten oder nicht für eine allogene SZT geeignet waren. Weitere Einschlusskriterien waren analog der **ELIANA**-Studie: Knochenmark mit $\geq 5\%$ Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening, Lebenserwartung > 12 Wochen, angemessene Organfunktion, Performance-Status ≥ 50 bei Screening (Karnofsky im Alter ≥ 16 Jahre; Lansky im Alter < 16 Jahre). Für jeden Patienten musste das Leukapherese-Produkt in der Fertigungsstätte eingegangen sein und die Eignung der entnommenen T-Zellen für die Herstellung von Tisagenlecleucel bestätigt worden sein. Während der Herstellungszeit konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel war eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vorgesehen.

Tabelle 4-47: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|---|
| | Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 64 | Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 75 |
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | |
| Bridging-Chemotherapie n (%) | 57 (89,1) | 66 (88,0) |
| LD-Chemotherapie n (%) | 60 (93,8) | 61 (81,3) |
| Bridging-Chemotherapie und/oder LD-Chemotherapie n (%) | 64 (100) | 73 (97,3) |
| Art LD-Chemotherapie n (%) | | |
| n | 60 (93,8) | 61 (81,3) |
| Fludarabin-basiert | 59 (92,2) | 60 (80,0) |
| Nicht-Fludarabin-basiert | 1 (1,6) | 1 (1,3) |
| No LD-Chemotherapy | 4 (6,3) | 14 (18,7) |
| Antineoplastische Wirkstoffe zur LD-Chemotherapie n(%) | | |
| Cyclophosphamid | 59 (92,2) | 60 (80,0) |
| Fludarabin | 59 (92,2) | 60 (80,0) |
| Cytarabin | 2 (3,1) | 2 (2,7) |
| Etoposid | 2 (3,1) | 2 (2,7) |
| ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; LD: Lymphozytendepletion; MW: Mittelwert; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>] | | |
| Quellen: CCTL019B2205 Studienbericht 2019 Tabelle 14.3-3.1; CCTL019B2205 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 8, Tabelle 11, Tabelle 19, Tabelle 47; Tabelle 168; Tabelle 169 | | |

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden den Patienten der Studie **ENSIGN** mononukleäre Zellen inkl. T-Zellen mittels Apherese entnommen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig und unbeeinflusst vom Herstellungszeitpunkt. Mitunter kam es zwischen Studieneinschluss und Infusion zu längeren Wartezeiten bis zur Herstellung. Im Median lag die Wartezeit für die Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bei 36,5 Tagen (1,2 Monate). Während der Warte- bzw. Herstellungsdauer konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie) (Tabelle 4-48).

Eine Bridging-Chemotherapie erhielten 57 der 64 (89,1 %) infundierten Patienten (FAS) bzw. 66 der 75 (88,0 %) eingeschlossenen Patienten (ITT). (Tabelle 4-47). Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 61 der 75 eingeschlossenen Patienten bzw. 60 der 64 infundierten Patienten, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Insgesamt erhielten 73 der 75 eingeschlossenen Patienten eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Dagegen erhielten alle von den mit Tisagenlecleucel infundierten Patienten eine Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides. Von den 11 Patienten, die zwar in die Studie eingeschlossen, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel

infundiert wurden, erhielten 9 Studienteilnehmer entweder eine Bridging-Chemotherapie, eine Lymphozytendepletion oder beides (10).

Andere Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 63 der 64 Patienten (98,4 %) in Form von Begleitmedikationen, darunter Paracetamol (76,6 %), Cephalosporine der 4. Generation (54,7 %), natürliche Opium-Alkaloide (51,6 %) und Immunglobuline (59,4 %; CSR Tabelle 14.3-3.3) (8).

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

Die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel wurde anhand des primären Endpunkts der Gesamtansprechrate durch IRC-Bewertung (einschließlich CR und CRi) innerhalb von sechs Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel bewertet. Die Kriterien orientieren sich dabei an den Publikationen der NCCN-Leitlinie (60), Cheson et al. 2003 (61) und Appelbaum et al. 2007 (62) und basieren hauptsächlich auf Untersuchungen des Blutes und des Knochenmarks. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von drei bzw. 6 Monaten erreicht wurde. Das Ansprechen wurde zu Screening, Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 nach Infusion erhoben.

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

Insgesamt gab es 12 (18,8 %) Patienten mit Protokollverletzungen im FAS bzw. 13 (17,3 %) in der ITT-Population. Darunter waren keine Patienten mit schweren Protokollverletzungen und 12 (18,8 %) Patienten im FAS bzw. bzw. 13 (17,3 %) Patienten in der ITT-Population mit minderschwere Protokollverletzungen. Unter den minderschweren Protokollverletzungen wurden am häufigsten eine fehlende Wiederholung der Herz-Untersuchungen vor Infusion (8, 10).

Tabelle 4-48: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|---|
| | Alle Patienten Full Analysis Set (infused) N = 64 | Alle Patienten Enrolled Set (ITT) N = 75 |
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | |
| Mediane Dauer... | | |
| ... zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch | 1,8 Monate | 1,7 Monate |
| ... zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studienabbruch | 1,2 Monate | 1,2 Monate |
| ... der Nachbeobachtung ab Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss | 31,7 Monate ^a | 34,0 Monate ^b |
| ... der Behandlung und der primären Nachbeobachtung | 6,3 Monate | n. b. |
| ... der Überlebensnachbeobachtung | 4,3 Monate | n. b. |
| Endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer des/der... | | |
| ... Gesamtüberleben | 15,1 Monate | 13,6 Monate |
| ... Remissionsdauer | 11,0 Monate | n. b. |
| ... ereignisfreies Überleben | 5,8 Monate | 6,0 Monate |
| ... Nachbeobachtung unerwünschter Ereignisse | k. a. | n. b. |
| ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; n. b.: nicht bestimmbar a: Dauer zwischen Infusion und Datenschnitt b: Dauer zwischen Studieneinschluss und letzter Patientenvisite Quellen: CCTL019B2205, Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-10.1; Tabelle 14.3-1.2, Zusatzanalysen 2020 Tabelle 7; Tabelle 9, Tabelle 10 | | |

Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel

Grupp et al. (2019) berichten eine Auswertung von Daten eines spezifischen Tisagenlecleucel-Registers innerhalb des Zelltherapieregisters des CIBMTR (*Center for International Blood & Marrow Transplant Research*). Das genannte Zelltherapieregister wurde spezifisch geschaffen, um Langzeitdaten für mit CAR-T behandelte Patienten zu generieren und zu dokumentieren. Zum Zeitpunkt der aktuellen Berichterstattung waren 1.603 mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten erfasst. Ziel ist es, 2.500 mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten über 15 Jahre nachzuverfolgen.

Studien zu bisherigen Therapieoptionen

Die Studie MT103-205 (Blinatumomab) durch von Stackelberg et al. 2016 (15), Gore et al. 2018 (16) und in der Nutzenbewertung zu Blinatumomab (Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) (17) publizierte Studie war eine einarmige Studie zur Dosisfindung (Phase I) sowie zur Wirksamkeit und Sicherheit (Phase II) von Blinatumomab. Patienten mit einer Komplettremission nach Blinatumomab-Behandlung konnten nach ärztlichem Ermessen eine alloSZT erhalten, die dann auch bei 34 % der Patienten erfolgte (24 von 70 Patienten). In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht daher auch in relevantem Umfang die Wirksamkeit der Stammzelltransplantation ein. Eingeschlossen wurden Kinder (unter 18 Jahren) mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL (primärrefraktär, mit erstem Rezidiv nach Salvage-Induktion, mit zweitem oder späterem Rezidiv, oder Rezidiv nach allogener SZT). Die Studienbehandlung erfolgte im Zeitraum von Januar 2012 bis Juni 2014. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer fehlen. Zum Zeitpunkt der Analysen hatten alle Patienten das Zweijahres-Follow-Up abgeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten handelt es sich wie bei den Studien zu Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet gemäß ihres zytogenetischen Profils, der Behandlungshistorie und der Tumorlast um Hochrisikopatienten. 53 % der Patienten waren therapierefraktär. 35 % der Patienten hatten ein Erstrezidiv, 47 % wurden mit zweitem Rezidiv in die Studie eingeschlossen und 14 % hatten bereits drei oder mehr Rezidive. Die Patienten waren im Median etwas jünger als in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN**, die Geschlechtsverteilung entsprach den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42, Tabelle 4-44). Insgesamt ist die Studie von Stackelbergs als historische Kontrolle geeignet. Gore et al. (2018) (16) berichten Resultate zur gleichen Auswertung über die identische Patientenpopulation wie von Stackelberg et al. (2016). Beide Publikationen unterscheiden sich im Detailgrad der Berichterstattung für den Endpunkt Gesamtüberleben, welcher bei Von Stackelberg et al. (2016) in Form aggregierter Daten dargestellt wurde, während bei Gore et al. die Ergebnisse auf disaggregierter, patientenindividueller Ebene vorliegen.

Die Studie CLO21800205, publiziert von Hijiya et al. 2011 (19), war eine einarmige Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin in Kombination mit Cyclophosphamid und Etoposid. Auch in dieser Studie konnten die Patienten nach der Behandlung mit CEC eine alloSZT erhalten. Insgesamt erhielten 10 von 25 Patienten eine alloSZT. In die Ergebnisse zur Wirksamkeit geht damit auch der Effekt der Stammzelltransplantation in relevantem Umfang ein. Angaben zur medianen Beobachtungsdauer fehlten auch für diese Studie. Eingeschlossen

wurden Patienten mit refraktärer oder rezidivierter ALL im Alter von 1 bis 21 Jahren (≤ 3 Induktionsregime in der Vorbehandlung), wovon 84 % eine B-Zell-ALL hatten. Die Patienten können aufgrund ihrer Behandlungshistorie als Hochrisikopatienten eingestuft werden. 60 % der Patienten waren refraktär auf die letzte Therapie vor der Studie. 56 % der Patienten hatten bereits zwei Therapieregime durchlaufen, 28 % sogar drei Therapieregime. Eine alloSZT hatten 16 % der Patienten erhalten. Der Performance-Status nach Karnofsky / Lansky entspricht etwa dem in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Die Alters- und Geschlechtsverteilung entsprach ebenfalls den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Tabelle 4-41, Tabelle 4-42, Tabelle 4-44). Die Studie von Hijiya et al. ist damit als historische Kontrolle geeignet.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

Die Beobachtungsstudie von Grupp et al. (2019) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext liefern die verfügbaren Quellen keine vollständig hinreichenden Informationen, es fehlen vor allem hinreichende Angaben zu Rasse, Ethnizität und weiteren Patientencharakteristika. Angesichts der klar strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Diese Annahme wird im Zuge der Endpunktdarstellung für jeden Endpunkt nochmals überprüft.

Da die Studien, die in den historischen Vergleich eingehen, auch in Europa durchgeführt wurden und in Deutschland relevante Komparatoren untersuchen, wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-49: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|------------------|---|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patient | Behandelnde Personen | | | |
| Nicht zutreffend | | | | | | | |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse sind potenziell hoch verzerrt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und dem Vergleich mit historischen Kontrollen sowie aus Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben. Dabei werden die klinischen Studien **ELIANA** und **ENSIGN** immer auch getrennt aufgeführt, da **ELIANA** die für die Zulassung maßgebliche klinische Studie darstellt. **ENSIGN**, als in den USA durchgeführte Studie, bildet eine unterstützende Evidenzquelle.

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie | Gesamt- überleben (OS) | Ansprech- rate (ORR) | Minimale Resterkrankung (MRD) | Remissions- dauer (DOR) | Ereignisfreies Überleben (EFS) | EQ- 5D VAS | PedsQL | Unerwünschte Ereignisse (UE) | schwer- wiegende UE (SUE) | UE von besonderem Interesse (AESI) |
|--|------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------------------|--------|------------------------------------|------------------------------------|---|
| ELIANA | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja |
| ENSIGN | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Ja | Ja | Ja |
| CIBMTR Register Analyse (Grupp et al. 2019) | Ja | Ja | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Studie MT103-205 (v. Stackelberg et al. 2016) | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja | Ja | Nein |
| Studie MT103-205 (Gore et al. 2018) | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| CLO21800205 (Hijiyah et al. 2011) | Ja | Ja | Nein | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| AESI: Adverse events of special interest [<i>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</i>]; DOR: Duration of response [<i>Remissionsdauer</i>]; EFS: Event-free survival [<i>ereignisfreies Überleben</i>]; ORR: Overall response rate [<i>Gesamtansprechrage</i>]; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>]; PFS: Progression-free survival [<i>Progressionsfreies Überleben</i>]; SUE: Scherwiegende Unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse | | | | | | | | | | |

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von **Gesamtüberleben** – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------|--|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>In der ITT-Population war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten werden nach Durchführung einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Infusion mit Tisagenlecleucel hinsichtlich OS nachbeobachtet, aber nicht zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p>Die Nachbeobachtung erfolgte im Rahmen der Studienvisiten während der primären Nachbeobachtungsphase. In der sekundären Nachbeobachtungsphase und in der Nachbeobachtungsphase bzgl. OS konnte die Erhebung telefonisch erfolgen. Patienten, bei denen keine Nachbeobachtung möglich war (Lost to Follow-Up), wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 im Rahmen der Studienvisiten.</p> <p>Sekundäre Nachbeobachtung: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich.</p> <p>Nachbeobachtungsphase bzgl. OS: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS, die ITT-Population, sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben, berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9; 12; 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 und 48 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS, ITT sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben.</p> <p>Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten des FAS definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten des FAS bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| CCTL019B2205J ENSIGN | <p><u>Analyse des Gesamtüberlebens (OS):</u></p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| | <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u></p> <p>Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>In der ITT-Population war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten werden nach Durchführung einer Stammzelltransplantation (SZT) nach Infusion mit Tisagenlecleucel hinsichtlich OS nachbeobachtet, aber nicht zum Zeitpunkt der SZT zensiert.</p> <p>Die Nachbeobachtung erfolgte im Rahmen der Studienvisiten während der primären Nachbeobachtungsphase. In der sekundären Nachbeobachtungsphase und in der Nachbeobachtungsphase bzgl. OS konnte die Erhebung telefonisch erfolgen. Patienten, bei denen keine Nachbeobachtung möglich war (Lost to Follow-Up), wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 im Rahmen der Studienvisiten.</p> <p>Sekundäre Nachbeobachtung: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich.</p> <p>Nachbeobachtungsphase bzgl. OS: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in Langzeitnachbeobachtung; Erhebung telefonisch möglich.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS, die ITT-Population, sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben, berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 3; 6; 9; 12; 15; 18; 21; 24; 27, 30, 33, 36, 39, 42, 45 und 48 Monaten sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS, ITT sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben.</p> <p>Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten des FAS definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten des FAS bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p> |
| Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel | |
| Grupp et al. 2019 | Berichtet wird die Überlebensrate ab Infusion von Tisagenlecleucel. Weitere Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. |
| Studien zu historischen Vergleichen | |
| Von Stackelberg et al. 2016 | <p>Das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten.</p> <p>Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| | Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zum <i>Gesamtüberleben</i> herangezogen werden. |
| Gore et al. 2018 | Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten. Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zum <i>Gesamtüberleben</i> herangezogen werden. |
| Hijiya et al. 2011 | Angaben zur Definition des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) waren der Publikation nicht zu entnehmen. Im Dossier dargestellt wird die mediane Überlebenszeit sowie der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben nach 12 Monaten. Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zum <i>Gesamtüberleben</i> herangezogen werden. |
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; SZT: Stammzelltransplantation. Für die Auswertung der historischen Vergleiche wurde die Charakteristika der Tisagenlecleucel-Studienpopulationen denen der historischen Vergleiche angepasst. | |

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

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt. Da der Endpunkt des Gesamtüberlebens eindeutig zu bestimmen ist, wird für diesen Endpunkt in allen Studien keine Verzerrung angenommen.

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

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ELIANA** (01. Juli 2019) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (Full Analysis Set [FAS] N = 79), insgesamt 28 Todesfälle auf (35,4 % der Patienten; siehe Tabelle 4-52).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 77,1 % [66,1; 84,9], nach 24 Monaten 67,7 % [56,0; 76,9] und nach 39 Monaten 62,8 % [50,7; 72,7]. Dabei auffällig sind der nurmehr geringe Rückgang der Überlebenswahrscheinlichkeit ab Monat 24 (siehe Abbildung 4) und das stabile Plateau, welches ab Monat 33 bis zum letzten Erhebungszeitpunkt unverändert bei 62,8 % blieb. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der FAS wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **ELIANA** nicht erreicht.

Die Auswertung aller in die Studie **ELIANA** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set [ITT] N = 97) ergab zum Datenschnitt (01. Juli 2019) insgesamt 44 Todesfälle (45,4 %; siehe Tabelle 4-52). Die prozentuale Überlebensrate nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 69,5 % [59,2; 77,7], 57,5 % [46,9; 66,8] bzw. 52,1 % [41,3; 61,9]. Die Dauer des medianen Gesamtüberleben der ITT wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **ELIANA** nicht erreicht.

Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der ITT-Population zeichnete sich analog der des FAS ein Plateau bei über 50 % ab (siehe Abbildung 5). Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der des FAS.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 79 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 97 |
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 28 (35,4) | 44 (45,4) |
| Zensierungen – n (%) | 51 (64,6) ^a | 53 (54,6) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 48,9 | 49,8 |
| Median | 30,2 | 24,9 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 92,4 [83,9; 96,5] | 87,5 [79,0; 92,7] |
| Monat 6 | 88,6 [79,3; 93,9] | 77,0 [67,1; 84,2] |
| Monat 9 | 84,8 [74,7; 91,1] | 73,8 [63,7; 81,5] |
| Monat 12 | 77,1 [66,1; 84,9] | 69,5 [59,2; 77,7] |
| Monat 15 | 74,5 [63,3; 82,7] | 64,2 [53,7; 72,9] |
| Monat 18 | 70,5 [59,0; 79,3] | 60,9 [50,3; 69,9] |
| Monat 21 | 69,1 [57,5; 78,1] | 58,7 [48,1; 67,9] |
| Monat 24 | 67,7 [56,0; 76,9] | 57,5 [46,9; 66,8] |
| Monat 27 | 67,7 [56,0; 76,9] | 56,4 [45,7; 65,7] |
| Monat 30 | 64,6 [52,7; 74,3] | 55,1 [44,4; 64,6] |
| Monat 33 | 62,8 [50,7; 72,7] | 53,7 [43,0; 63,3] |
| Monat 36 | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| Monat 39 | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| Monat 42 | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| Monat 45 | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| Monat 48 | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar. | | |
| a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 37; keine Nachbeobachtung möglich n = 14. | | |
| b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 37; keine Nachbeobachtung möglich n = 16. | | |
| Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-9.1, Tabelle 14.2-9.3, Tabelle 14.2-10.05, CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 46 | | |

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten des FAS sowie der ITT-Population ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 01JUL2019

Figure 11-4 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set

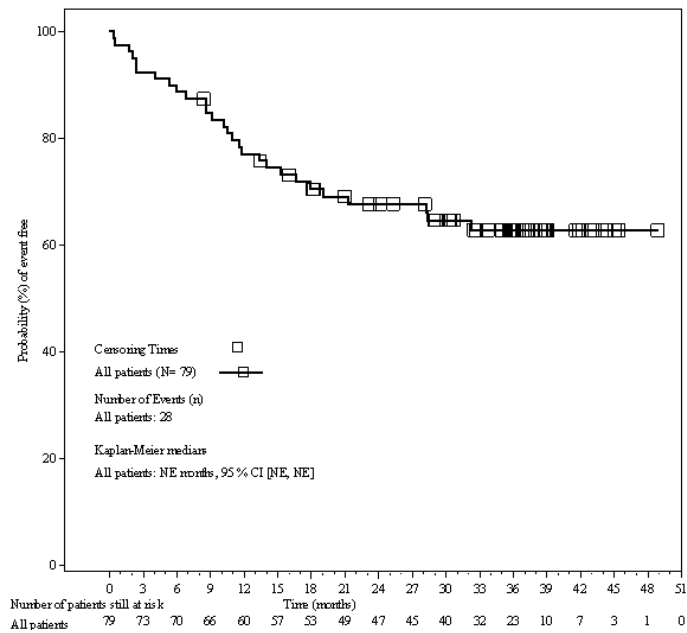


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]; OS: Overall Survival [Gesamtüberleben]

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 01JUL2019

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

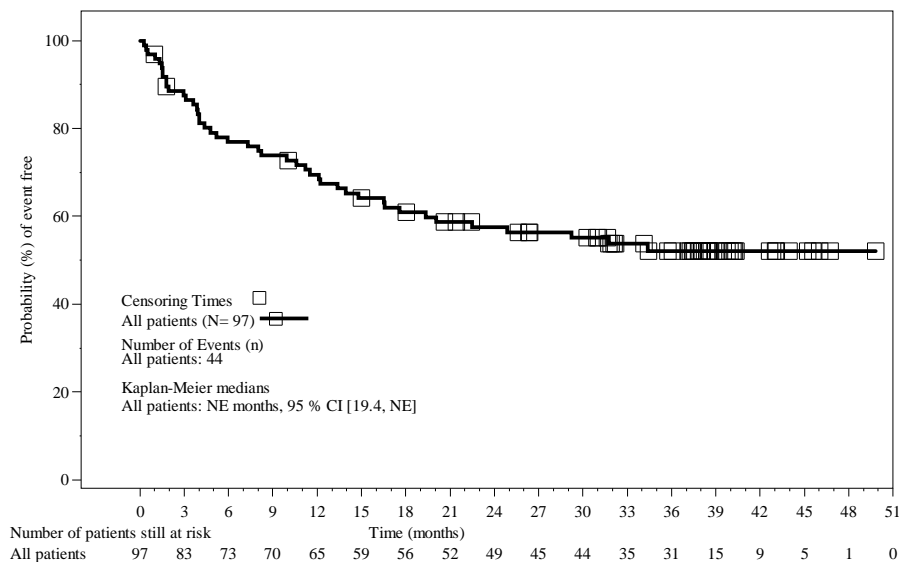


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ELIANA (ITT)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]; OS: Overall Survival [Gesamtüberleben]

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 64 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75 |
| ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 30 (46,9) | 36 (48,0) |
| Zensierungen – n (%) | 34 (53,1) ^a | 39 (52,0) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 49,3 | 50,2 |
| Median | 15,1 | 13,6 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | 29,9 [15,1; 42,4] | 25,9 [10,2; 37,7] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 92,2 [82,2; 96,7] | 88,7 [78,6; 94,2] |
| Monat 6 | 84,4 [72,9; 91,3] | 78,7 [67,1; 86,5] |
| Monat 9 | 67,0 [54,0; 77,1] | 68,6 [56,3; 78,1] |
| Monat 12 | 65,4 [52,4; 75,7] | 59,9 [47,4; 70,3] |
| Monat 15 | 63,6 [50,4; 74,1] | 59,9 [47,4; 70,3] |
| Monat 18 | 61,6 [48,2; 72,4] | 56,5 [43,9; 67,3] |
| Monat 21 | 61,6 [48,2; 72,4] | 56,5 [43,9; 67,3] |
| Monat 24 | 54,7 [39,8; 67,4] | 56,5 [43,9; 67,3] |
| Monat 27 | 54,7 [39,8; 67,4] | 49,8 [35,7; 62,4] |
| Monat 30 | 48,6 [31,2; 64,0] | 49,8 [35,7; 62,4] |
| Monat 33 | 48,6 [31,2; 64,0] | 44,3 [28,3; 59,1] |
| Monat 36 | 40,5 [20,9; 59,4] | 36,9 [19,1; 54,8] |
| Monat 39 | 32,4 [13,2; 53,5] | 29,5 [12,1; 49,4] |
| Monat 42 | 32,4 [13,2; 53,5] | 29,5 [12,1; 49,4] |
| Monat 45 | 24,3 [7,3; 46,6] | 22,1 [6,7; 43,0] |
| Monat 48 | 24,3 [7,3; 46,6] | 22,1 [6,7; 43,0] |
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar. | | |
| a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 19; keine Nachbeobachtung möglich n = 15 | | |
| b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 19; keine Nachbeobachtung möglich n = 20 | | |
| Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-9.1, Tabelle 14.2-9.3, Tabelle 14.2-10.5.1, CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 46 | | |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS N = 64), insgesamt 30 Todesfälle auf (46,9 % der Patienten; siehe Tabelle 4-53).

Die 1-Jahres-Überlebensrate für das FAS betrug 65,4 % [52,4; 75,7]. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 54,7 % [39,8; 67,4] und nach 39 Monaten 32,4 % [13,2; 53,5].

Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens des FAS betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **ENSIGN** 29,9 Monate [15,1; 42,4].

Die Auswertung aller in die Studie **ENSIGN** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set [ITT] N = 75) ergab zum Datenschnitt (24. Mai 2019) insgesamt 36 Todesfälle (48,0 %; siehe Tabelle 4-53).

Die prozentuale Überlebensrate der ITT-Population nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 59,9 % [47,4; 70,3], 56,5 % [43,9; 67,3] bzw. 29,5 % [12,1; 49,4]. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der ITT betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes der Studie **ENSIGN** 25,9 Monate [10,2; 37,7]. Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der des FAS.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten des FAS bzw. der ITT sind nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-9.1 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set

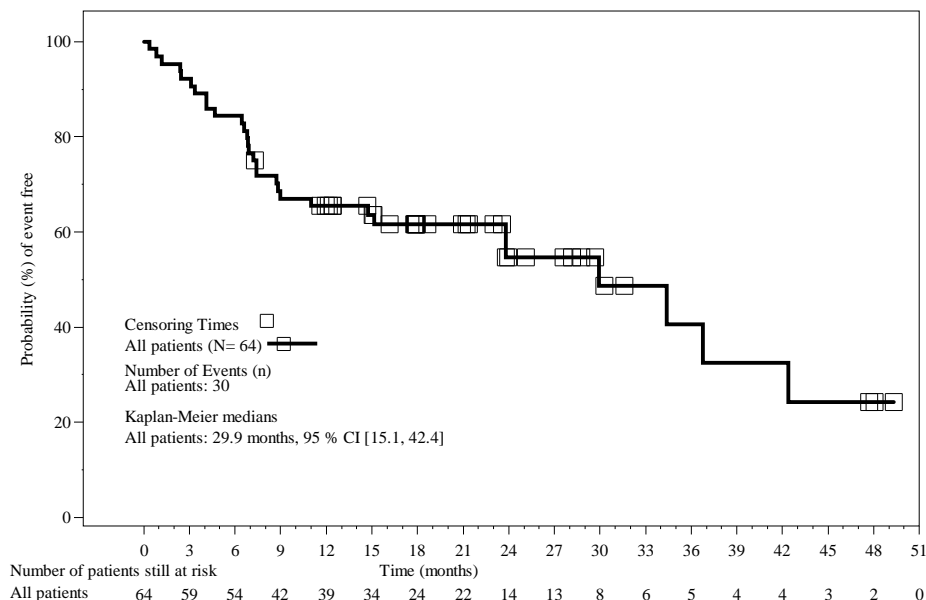


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ENSIGN (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; OS: Overall Survival [Gesamtüberleben]

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

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

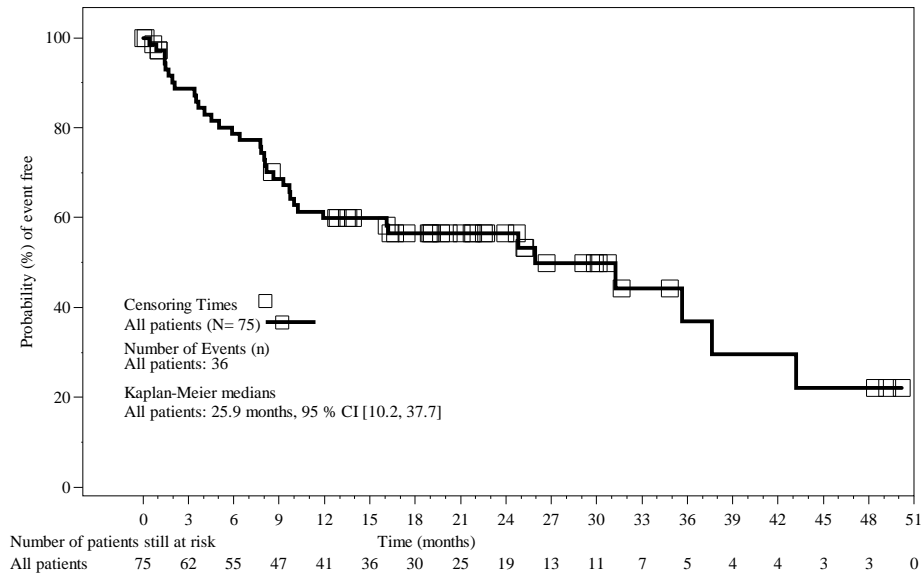


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus Studie **ENSIGN (ITT)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; OS: Overall Survival [Gesamtüberleben]

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|---|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 143 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 172 |
| gepoolt | | |
| ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 58 (40,6) | 80 (46,5) |
| Zensierungen – n (%) | 85 (59,4) ^a | 92 (53,5) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 49,3 | 50,2 |
| Median | 21,0 | 17,8 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 92,3 [86,5; 95,7] | 88,0 [82,0; 92,1] |
| Monat 6 | 86,7 [80,0; 91,3] | 77,7 [70,5; 83,3] |
| Monat 9 | 76,8 [69,0; 82,9] | 71,6 [64,1; 77,8] |
| Monat 12 | 71,9 [63,7; 78,5] | 65,5 [57,7; 72,2] |
| Monat 15 | 69,6 [61,3; 76,5] | 62,3 [54,4; 69,2] |
| Monat 18 | 66,4 [57,9; 73,6] | 59,0 [51,0; 66,1] |
| Monat 21 | 65,5 [56,9; 72,8] | 57,5 [49,5; 64,7] |
| Monat 24 | 62,6 [53,7; 70,2] | 56,7 [48,6; 64,0] |
| Monat 27 | 62,6 [53,7; 70,2] | 54,1 [45,9; 61,6] |
| Monat 30 | 59,1 [49,8; 67,2] | 53,2 [44,9; 60,8] |
| Monat 33 | 57,6 [48,2; 66,0] | 51,0 [42,5; 58,8] |
| Monat 36 | 56,1 [46,4; 64,7] | 48,5 [39,7; 56,6] |
| Monat 39 | 53,6 [43,2; 63,0] | 46,8 [37,8; 55,3] |
| Monat 42 | 53,6 [43,2; 63,0] | 46,8 [37,8; 55,3] |
| Monat 45 | 48,3 [34,4; 60,8] | 42,2 [30,3; 53,5] |
| Monat 48 | 48,3 [34,4; 60,8] | 42,2 [30,3; 53,5] |
| <p>FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar.</p> <p>a: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 56; keine Nachbeobachtung möglich n = 29</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 56; keine Nachbeobachtung möglich n = 36</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J 2020 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 41, Tabelle 43, Tabelle 45, Tabelle 46</p> | | |

In der Auswertung der Daten aus den **gepoolten Studien ELIANA** und **ENSIGN** (Datenschnitt: 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019), traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS; N = 143), insgesamt 58 Todesfälle auf (40,6 % der Patienten; siehe Tabelle 4-54).

Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens der beiden **gepoolten Studien** betrug 42,4 Monate [29,9; n. b.].

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 71,9 % [63,7; 78,5]. Nach 24 Monaten 62,6 % [53,7; 70,2] und nach 39 Monaten 53,6 % [43,2; 63,0]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken der Überlebenswahrscheinlichkeit ab Monat 24 (siehe Abbildung 8; Abbildung 9) und die Konstanz der Überlebensraten ab Monat 42.

Die Auswertung der Daten aller eingeschlossenen Patienten (ITT) aus den gepoolten Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Datenschnitt: 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019) ergab insgesamt 80 Todesfälle (46,5 % der Patienten; siehe Tabelle 4-54).

Die prozentuale Überlebensrate der ITT der **gepoolten Studien** nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 65,5 % [57,7; 72,2], 56,7 % [48,6; 64,0] bzw. 46,8 % [37,8; 55,3]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 34,4 Monate [20,1; n. b.].

Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der ITT-Population ist eine Plateaubildung analog des FAS zu erkennen sowie konstante Überlebensraten ab Monat 42 (siehe Abbildung 9; Tabelle 4-54). Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten des FAS.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Patienten des FAS bzw. der ITT sind nachfolgend dargestellt.

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date B2202: 01July2019 B2205:24May2019

Figure 5 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS)
Full analysis set

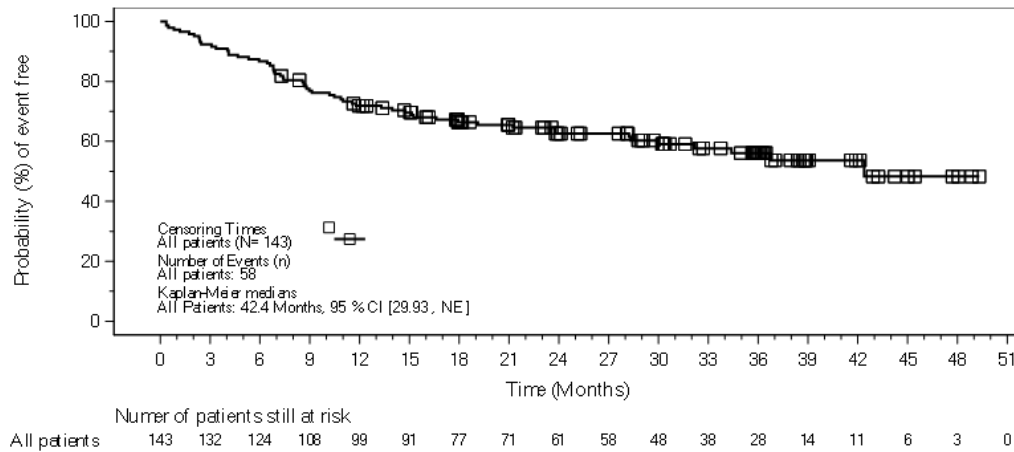


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus **gepoolten Studien (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01 Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019)

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]; OS: Overall Survival [Gesamtüberleben]

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date B2202: 01July2019 B2205:24May2019

Figure 7 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment
Enrolled set

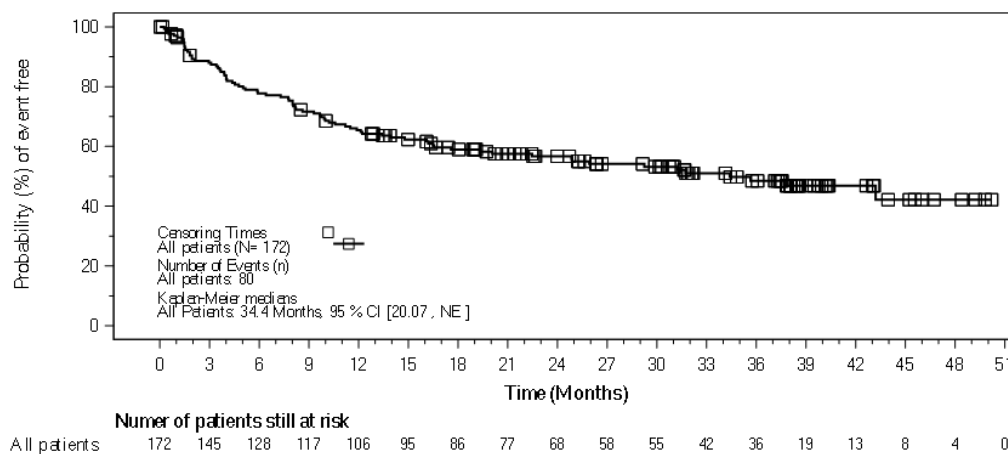


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** aus **gepoolten Studien (ITT)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019)

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]; OS: Overall Survival [Gesamtüberleben]

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|---|
| | Patienten mit CR / CRi FAS (infused) N' = 65 | Patienten mit CR / CRi ITT (enrolled) N' = 65 |
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) ^a | 18 (27,7) | 18 (27,7) |
| Zensierungen – n (%) | 47 (72,3) ^b | 47 (72,3) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 48,9 | 49,8 |
| Median | 32,2 | 34,4 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [n. b.; n. b.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 100 [100; 100] | 100 [100; 100] |
| Monat 6 | 100 [100; 100] | 100 [100; 100] |
| Monat 9 | 95,4 [86,4; 98,5] | 98,5 [89,6; 99,8] |
| Monat 12 | 87,7 [76,9; 93,6] | 92,3 [82,5; 96,7] |
| Monat 15 | 84,6 [73,2; 91,4] | 86,2 [75,1; 92,5] |
| Monat 18 | 79,8 [67,8; 87,8] | 81,5 [69,7; 89,0] |
| Monat 21 | 78,2 [65,9; 86,5] | 78,3 [66,1; 86,5] |
| Monat 24 | 76,5 [64,0; 85,1] | 76,6 [64,1; 85,2] |
| Monat 27 | 76,5 [64,0; 85,1] | 76,6 [64,1; 85,2] |
| Monat 30 | 72,8 [59,9; 82,2] | 74,8 [62,1; 83,7] |
| Monat 33 | 70,6 [57,3; 80,5] | 72,8 [59,8; 82,2] |
| Monat 36 | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| Monat 39 | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| Monat 42 | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| Monat 45 | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| Monat 48 | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]</p> <p>a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder CRi.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 35; keine Nachbeobachtung möglich n = 12.</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 42, Tabelle 44, Tabelle 179, Tabelle 180</p> | | |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ELIANA** (01. Juli 2019) trat unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben und eine Komplettremission mit

vollständiger oder unvollständiger Erholung der Blutwerte erreicht haben (FAS mit CR / CRi; N' = 65), 18 Todesfälle auf (27,7 %; siehe Tabelle 4-55).

Für die Patienten der Studie **ELIANA** wurde das mediane Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht.

Die 1-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Komplettremission betrug 87,7 % [76,9; 93,6], nach 24 Monaten 76,5 [64,0; 85,1] und nach 39 Monaten 70,6 [57,3; 80,5]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken ab Monat 18 (siehe Abbildung 10) und ein sich Plateau stabiler Überlebensraten ab Monat 33, welches bis zum letzten Erhebungszeitpunkt unverändert bei 70,6 % blieb.

Die Anzahl aller in die Studie **ELIANA** eingeschlossenen Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben (ITT mit CR / CRi), sind zwischen FAS und ITT identisch. (N' = 65; siehe Tabelle 4-55).

Die prozentuale Überlebensrate der ITT-Population nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 92,3 % [82,5; 96,7], 76,6 % [64,1; 85,2] bzw. 70,6 % [57,2; 80,5]. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes noch nicht erreicht.

Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten des FAS inklusive der zum FAS analogen Plateaubildung bei den Überlebensraten (70,6 % ab Monat 36).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patienten des FAS bzw. der ITT mit CR / CRi sind nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 01JUL2019

Figure 14.2-9.3 (Page 1 of 1)

Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) in patients who achieved BOR of CR or CRi within 3 month
Full analysis set

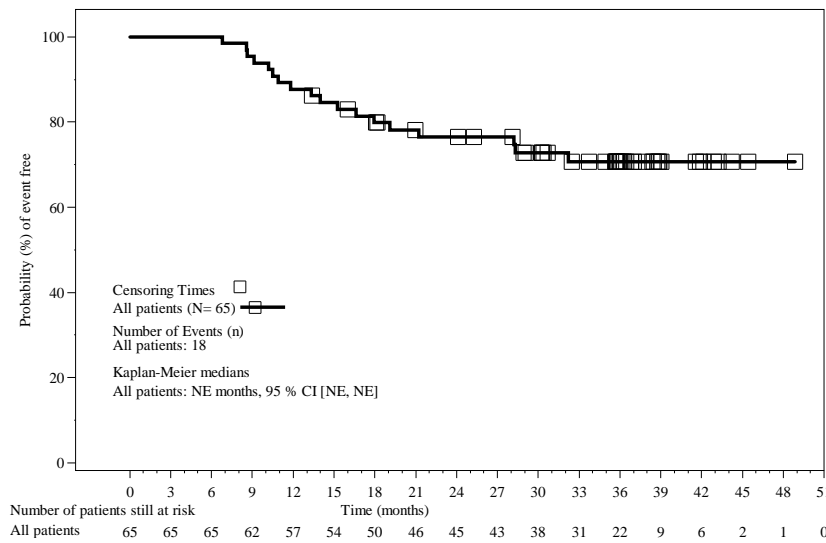


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus Studie **ELIANA (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019

BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

CCTL019B2202 GermanDossier - Analysis cut-off date: 01-July-2019

Figure 8 (Page 1 of 1)

Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment
Enrolled Set - Patients with BOR of CR or CRi

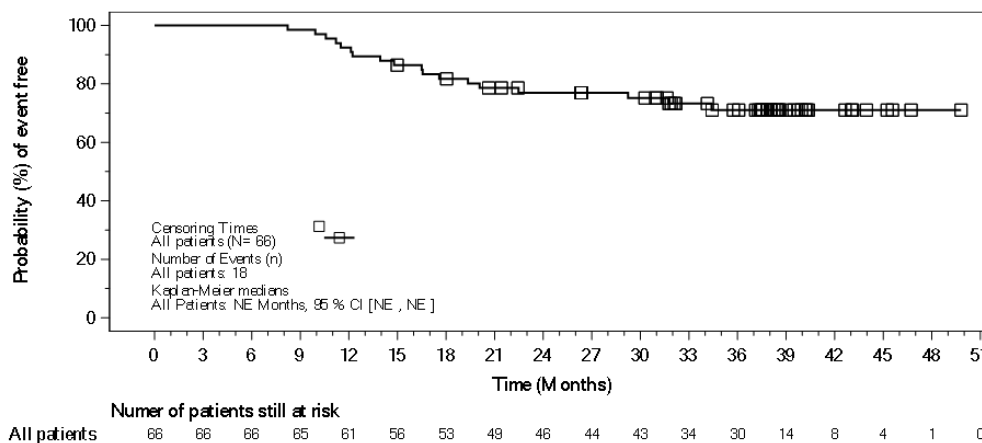


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus Studie **ELIANA (ITT)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019

BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; ITT: Intention to Treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|---|
| | Patienten mit CR / CRi FAS (infused) N' = 45 | Patienten mit CR / CRi ITT (enrolled) N' = 45 |
| ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 13 (28,9) ^a | 13 (28,9) ^a |
| Zensierungen – n (%) | 32 (71,1) ^c | 32 (71,1) ^c |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 49,3 | 50,2 |
| Median | 17,9 | 20,2 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | 36,8 [29,9; n. b.] | 37,7 [31,2; n. b.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 100 [100; 100] | 100 [100; 100] |
| Monat 6 | 95,6 [83,4; 98,9] | 95,6 [83,4; 98,9] |
| Monat 9 | 86,6 [72,6; 93,8] | 88,9 [75,3; 95,2] |
| Monat 12 | 84,3 [69,9; 92,2] | 84,3 [69,9; 92,2] |
| Monat 15 | 81,6 [66,5; 90,4] | 84,3 [69,9; 92,2] |
| Monat 18 | 78,7 [62,8; 88,4] | 79,0 [63,3; 88,5] |
| Monat 21 | 78,7 [62,8; 88,4] | 79,0 [63,3; 88,5] |
| Monat 24 | 78,7 [62,8; 88,4] | 79,0 [63,3; 88,5] |
| Monat 27 | 78,7 [62,8; 88,4] | 79,0 [63,3; 88,5] |
| Monat 30 | 70,0 [45,7; 84,9] | 79,0 [63,3; 88,5] |
| Monat 33 | 70,0 [45,7; 84,9] | 70,2 [45,9; 85,1] |
| Monat 36 | 58,3 [28,6; 79,3] | 58,5 [28,7; 79,4] |
| Monat 39 | 46,6 [17,5; 71,6] | 46,8 [17,5; 71,8] |
| Monat 42 | 46,6 [17,5; 71,6] | 46,8 [17,5; 71,8] |
| Monat 45 | 35,0 [9,5; 62,6] | 35,1 [9,5; 62,7] |
| Monat 48 | 35,0 [9,5; 62,6] | 35,1 [9,5; 62,7] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]</p> <p>a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder CRi.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 18; keine Nachbeobachtung möglich n = 14.</p> <p>c: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 18; keine Nachbeobachtung möglich n = 14.</p> <p>Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-9.1.a, Tabelle 14.2-9.3.a; CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 155, Tabelle 156</p> | | |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) trat unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten und eine komplette Remission erreicht haben (FAS mit CR / CRi; N' = 45), 13 Todesfälle auf (28,9 %; siehe Tabelle 4-56).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 84,3 % [69,9; 92,2]. Nach 24 Monaten betrug die Überlebensrate 78,7 % [62,8; 88,4] und nach 39 Monaten 46,6 % [17,5; 71,6].

Für die Patienten des FAS mit Komplettremission der Studie **ENSIGN** betrug die Dauer des medianen Gesamtüberlebens 36,8 Monate [29,9; n. b.].

Die Anzahl aller in die Studie **ENSIGN** eingeschlossenen Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben (ITT mit CR / CRi), sind zwischen FAS und ITT identisch. (N' = 45; siehe Tabelle 4-56).

Die prozentuale Überlebensrate von Patienten mit Komplettremission der ITT-Population nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 84,3 % [69,9; 92,2], 79,0 % [63,3; 88,5] bzw. 46,8 % [17,5; 71,8]. Das mediane Gesamtüberleben betrug zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes 37,7 Monate [31,2; n. b.].

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patienten des FAS bzw. der ITT mit CR / CRi sind nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

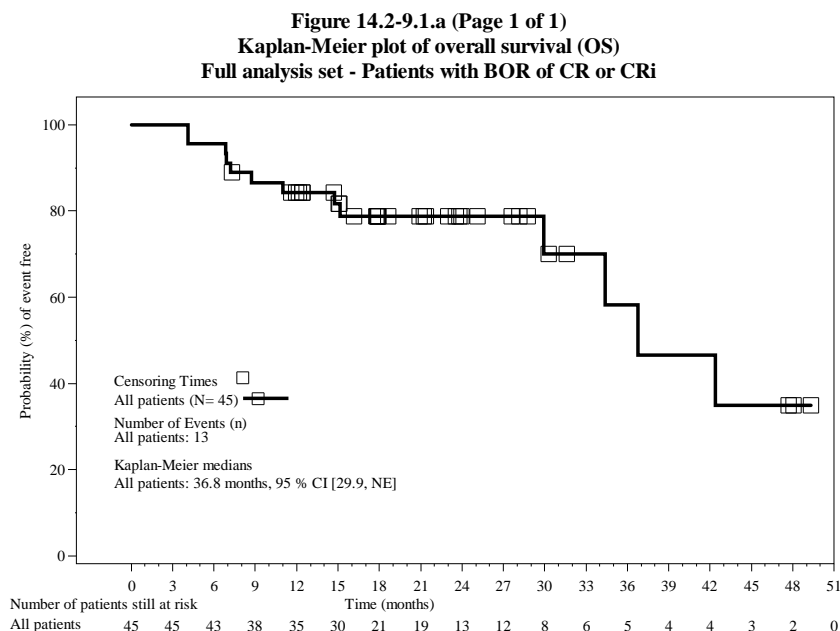


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019

BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-9.3.a (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment
Enrolled set - Patients with BOR of CR or CRi

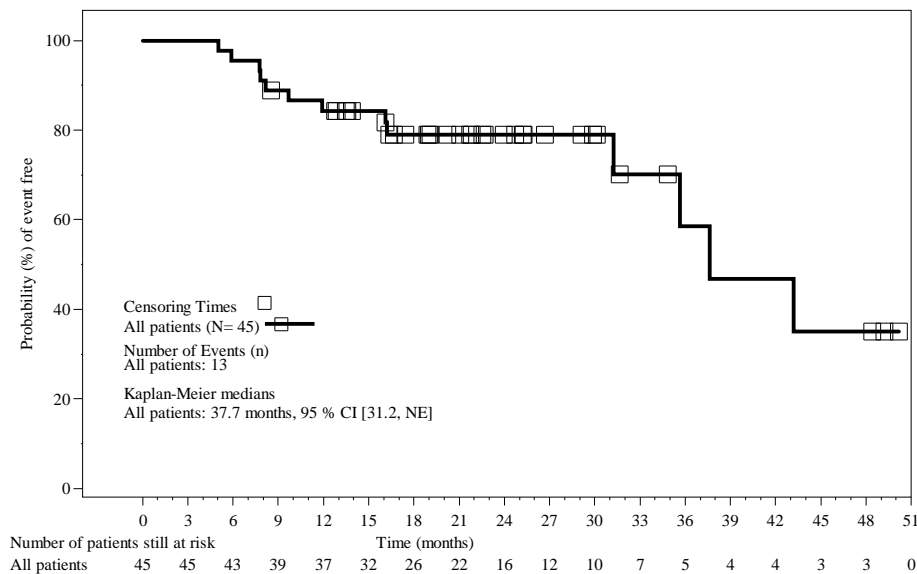


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019

BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; ITT: Intention to Treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

Tabelle 4-57: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|---|--|
| | Patienten mit CR / CRi FAS (infused) N' = 110 | Patienten mit CR / CRi ITT (enrolled) N' = 110 |
| gepoolt ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 31 (28,2) ^a | 31 (28,2) ^a |
| Zensierungen – n (%) | 79 (71,8) ^b | 79 (71,8) ^c |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 49,3 | 50,2 |
| Median | 26,5 | 27,9 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | n. b. [42,4; n. b.] | n. b. [43,2; n. b.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 100 [100; 100] | 100 [100; 100] |
| Monat 6 | 98,2 [92,9; 99,5] | 98,2 [92,9; 99,5] |
| Monat 9 | 91,8 [84,8; 95,6] | 94,5 [88,3; 97,5] |
| Monat 12 | 86,3 [78,3; 91,5] | 89,0 [81,5; 93,6] |
| Monat 15 | 83,3 [74,8; 89,2] | 85,3 [77,1; 90,7] |
| Monat 18 | 79,2 [70,0; 85,8] | 80,3 [71,3; 86,7] |
| Monat 21 | 78,0 [68,7; 84,8] | 78,1 [68,8; 84,9] |
| Monat 24 | 76,8 [67,3; 83,9] | 76,9 [67,4; 83,9] |
| Monat 27 | 76,8 [67,3; 83,9] | 76,9 [67,4; 83,9] |
| Monat 30 | 72,3 [61,9; 80,3] | 75,5 [65,7; 82,8] |
| Monat 33 | 70,4 [59,6; 78,9] | 72,2 [61,8; 80,3] |
| Monat 36 | 68,5 [57,1; 77,4] | 68,5 [57,3; 77,4] |
| Monat 39 | 65,3 [52,7; 75,4] | 66,2 [54,2; 75,7] |
| Monat 42 | 65,3 [52,7; 75,4] | 66,2 [54,2; 75,7] |
| Monat 45 | 58,1 [39,7; 72,7] | 58,8 [40,5; 73,2] |
| Monat 49 | 58,1 [39,7; 72,7] | 58,8 [40,5; 73,2] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]</p> <p>a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder CRi.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 53; keine Nachbeobachtung möglich n = 26.</p> <p>c: Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben n = 53; keine Nachbeobachtung möglich n = 26.</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 42, Tabelle 44, Tabelle 155, Tabelle 156</p> | | |

In der Auswertung der Daten aus den **gepoolten Studien ELIANA** (Datenschnitt: 01. Juli 2019) und **ENSIGN** (Datenschnitt: 24. Mai 2019) trat unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten und eine komplette Remission erreicht haben (FAS mit CR / CRi; N' = 110), 31 Todesfälle auf (28,2 %; siehe Tabelle 4-57).

Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 86,3 % [78,3; 91,5]. Nach 24 Monaten betrug diese 76,8 % [67,3; 83,9] und nach 39 Monaten 65,3 % [52,7; 75,4]. Für die **gepoolten** Daten der beiden Studien **ELIANA** und **ENSIGN** war die Dauer des medianen Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht bestimmbar.

Die Anzahl aller in die **gepoolten Studien** eingeschlossenen Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben (ITT mit CR / CRi), sind zwischen FAS und ITT identisch. (N' = 110; siehe Tabelle 4-57).

Die prozentuale Überlebensrate von Patienten mit erreichter Komplettremission der ITT-Population nach 12, 24 bzw. 39 Monaten betrug 89,0 % [81,5; 93,6], 76,9 % [67,4; 83,9] bzw. 66,2 % [54,2; 75,7]. Das mediane Gesamtüberleben wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes noch nicht erreicht. Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der des FAS.

Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben von Patienten des FAS bzw. der ITT mit CR / CRi sind nachfolgend dargestellt.

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date B2202: 01July2019 B2205:24May2019

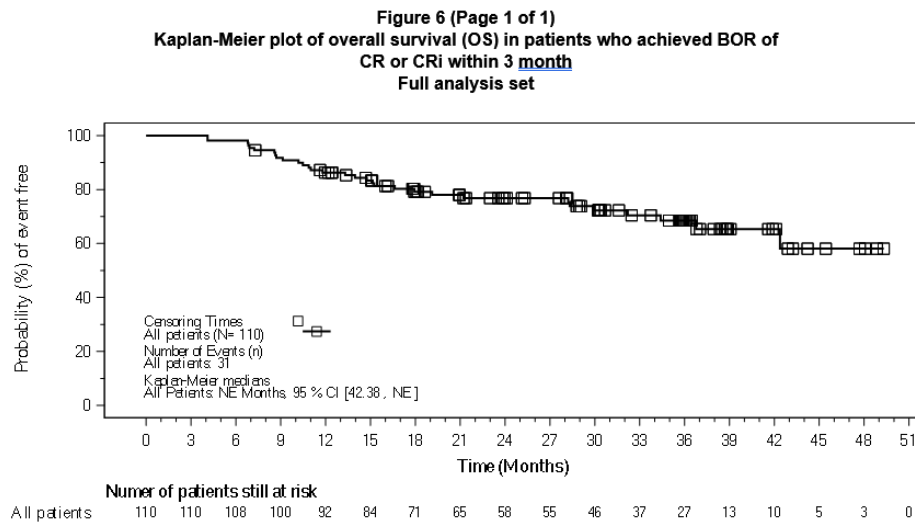


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus den **gepoolten Studien (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt. 24. Mai 2019)
 BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date B2202: 01July2019 B2205:24May2019

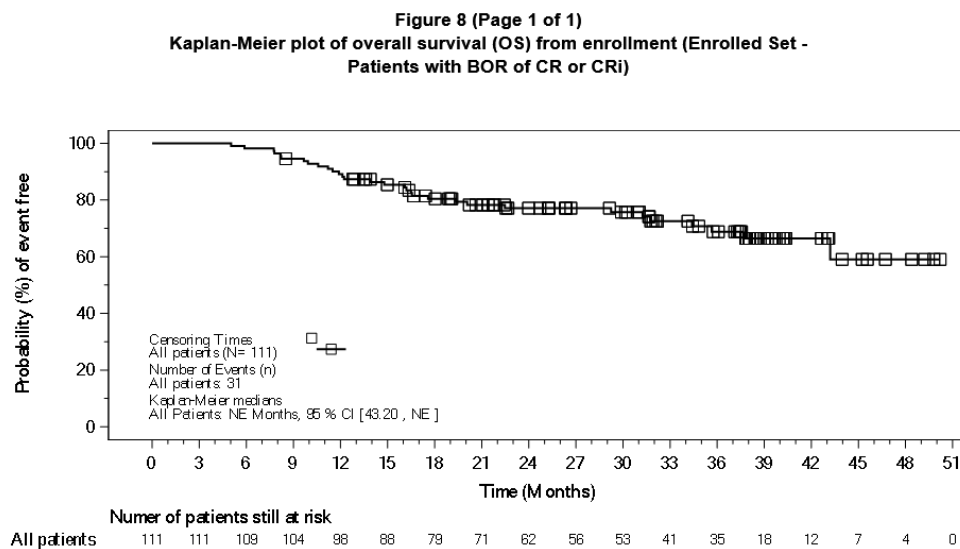


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus den **gepoolten Studien (ITT)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt. 24. Mai 2019)
 BOR: Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]; CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; ITT: Intention to Treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Grupp et al. (2019) (11) berichten in ihrer Analyse der CIBMTR Registerdaten nach 6 Monaten ein Gesamtüberleben von 87,2 %. Diese Beobachtung stützt die in **ELIANA** berichteten Überlebensraten von 88,6 % nach 6 Monaten für Patienten des FAS (ITT: 77,0 %). bzw. 86,7 % für die Patienten des FAS der **gepoolten Studien** (ITT: 77,7 %)

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettre-mission)** aus **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Gesamtüberlebensrate (OS) [%] | CIBMTR Registeranalyse (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | gepoolt (FAS) |
|-------------------------------|---|--------------|---------------|
| 6 Monate | 87,2 % | 88,6 % | 86,7 % |

FAS: Full Analysis Set [*Gesamtauswertungspopulation*]; OS: Overall survival [*Gesamtüberleben*]

Vergleich mit historischen KontrollenTabelle 4-59: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** für den Endpunkt **Gesamtüberleben** gegenüber **Blinatumomab +/- SZT**; (von Stackelberg et al. 2016)

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel^a | | Blinatumomab (mit oder ohne nachfolgende alloSZT) |
|--|--|--|--|
| ELIANA vs. Von Stackelberg et al. 2016 | ELIANA FAS (infused) N' = 45,0 | ELIANA ITT (enrolled) N' = 53,4 | von Stackelberg et al. FAS N = 70 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | | |
| Median | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 6 | 90,4 [82,2; 99,4] | 78,0 [67,6; 89,9] | 54,5 [43,1; 68,9] |
| Monat 12 | 75,5 [64,0; 89,2] | 69,6 [58,2; 83,1] | 36,9 [26,3; 51,7] |
| Monat 24 | 62,5 [49,6; 78,8] | 53,8 [41,9; 69,2] | 25,9 [16,7; 40,3] |
| Monat 30 | 61,5 [48,5; 78,0] | 52,1 [40,1; 67,8] | k. A. ^b |
| Monat 36 | 61,0 [48,0; 77,6] | 51,3 [39,2; 67,0] | k. A. ^b |
| Monat 38 | 61,0 [48,0; 77,6] | 51,3 [39,2; 67,0] | k. A. ^b |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – HR [95 %-KI]; p-Wert | 0,31 [0,18; 0,55]; p = 0,0001 | 0,44 [0,27; 0,72] p = 0,0012 | |
| Gepoolt (ELIANA + ENSIGN) vs. Von Stackelberg et al. 2016 | Gepoolt FAS (infused) N' = 87,7 | Gepoolt ITT (enrolled) N' = 100,0 | von Stackelberg et al. FAS N = 70 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | | |
| Median | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 6 | 87,9 [81,4; 95,0] | 79,0 [71,3; 87,5] | 54,5 [43,1; 68,9] |
| Monat 12 | 70,1 [61,1; 80,4] | 65,2 [56,4; 75,4] | 36,9 [26,3; 51,7] |
| Monat 24 | 56,5 [46,4; 68,7] | 52,0 [42,6; 63,5] | 25,9 [16,7; 40,3] |
| Monat 30 | 55,3 [45,2; 67,7] | 49,6 [40,1; 61,4] | k. A. ^b |
| Monat 36 | 53,2 [42,8; 66,2] | 47,1 [37,4; 59,4] | k. A. ^b |
| Monat 38 | 47,8 [36,3; 63,0] | 43,3 [33,1; 56,7] | k. A. ^b |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – HR [95 %-KI]; p-Wert | 0,38 [0,24; 0,59] p < 0,0001 | 0,45 [0,30; 0,69] p = 0,0002 | |
| alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Adjustierte Patientenzahl; HR: Hazard Ratio | | | |
| a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Daten der Studien ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt: 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019) | | | |
| b: In der Publikation wurden keine weiteren Zeitpunkte berichtet. | | | |
| Quelle: (13, 14) | | | |

Vergleich mit Blinatumomab

Unter Tisagenlecleucel war die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten des FAS in der Studie **ELIANA** bzw. der **gepoolten Studien** nach zwölf Monaten mit 75,5 % bzw. 70,1 % deutlich höher gegenüber 36,9 % unter Blinatumomab mit oder ohne SZT (von Stackelberg et al. 2016). Für die ITT-Population liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Studie **ELIANA** bzw. der **gepoolten Studien** ELIANA+ENSGN bei 69,6 % bzw. 65,2 % gegenüber 36,9 % unter Blinatumomab.

Das Mortalitätsrisiko ist für Patienten des FAS unter Tisagenlecleucel um 69 % (**ELIANA**: HR = 0,31; p = 0,0001) bzw. 62 % (**gepoolte Studien**: HR = 0,38; p < 0,0001) reduziert. Für die ITT-Population ergibt sich im Vergleich eine Reduktion um 56 % (**ELIANA**: HR = 0,44; p = 0,0012) bzw. 55 % (**gepoolte Studien**: HR = 0,45; p = 0,0002).

Unter Tisagenlecleucel wurde in der **ELIANA** das mediane Gesamtüberleben nach drei Jahren weder in das FAS noch in der ITT erreicht. Dagegen ist das mediane Gesamtüberleben von Blinatumomab (+/- SCT) lediglich 7,5 Monate. In den gepoolten Studien ergibt sich in der FAS eine Verffünfachung (FAS: 42,4 vs. 7,5 Monate) bzw. Vervierfachung (ITT: 34,3 vs. 7,5 Monate) des medianen Gesamtüberlebens.

Tabelle 4-60: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** für den Endpunkt **Gesamtüberleben** gegenüber **Blinatumomab +/-SZT anhand Patientenindividueller Daten** (Gore et al. 2018)

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel^a | | Blinatumomab (mit oder ohne nachfolgende alloSZT) |
|---|--|---|--|
| ELIANA vs. Gore et al. 2018 | ELIANA FAS (infused) N = 79 | ELIANA ITT (enrolled) N = 97 | Gore et al. 2018 FAS N = 70 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | | |
| Median | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 6 | 91,1 [85,1; 97,6] | 77,0 [69,0; 85,9] | 54,2 [43,3; 67,7] |
| Monat 12 | 82,2 [74,2; 91,1] | 69,5 [60,9; 79,4] | 36,8 [26,7; 50,7] |
| Monat 18 | 71,9 [62,6; 82,6] | 60,9 [51,8; 71,6] | 26,3 [17,3; 40,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – HR [95 %-KI]; p-Wert | 0,25 [0,15; 0,43]; p < 0,001 | 0,41 [0,26; 0,65]; p < 0,001 | |
| Gepoolt (ELIANA + ENSIGN) vs. Gore et al. 2018 | Gepoolt FAS (infused) N = 143 | Gepoolt ITT (enrolled) N = 172 | Gore et al. 2018 FAS N = 70 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | | |
| Median | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 6 | 88,8 [83,8; 94,1] | 77,7 [71,6; 84,3] | 54,2 [43,3; 67,7] |
| Monat 12 | 74,7 [67,9; 82,2] | 65,5 [58,6; 73,1] | 36,8 [26,7; 50,7] |
| Monat 18 | 67,2 [59,9; 75,5] | 59,0 [51,8; 67,0] | 26,3 [17,3; 40,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – HR [95 %-KI]; p-Wert | 0,32 [0,21; 0,48]; p < 0,001 | 0,43 [0,29; 0,64]; p < 0,001 | |
| <p>alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Adjustierte Patientenzahl; HR: Hazard Ratio</p> <p>a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Daten der Studien ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt: 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019).</p> <p>Quelle: (13, 14)</p> | | | |

Vergleich mit Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten

Der Vergleich der Patientenindividuellen Daten ergibt wie bei dem oben gezeigten Vergleich ein identisches Bild zugunsten von Tisagenlecleucel.

Unter Tisagenlecleucel war die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten des FAS in der Studie **ELIANA** bzw. der **gepoolten Studien** ELIANA+ENSIGN nach zwölf Monaten mit 82,2 % bzw. 74,7 % deutlich höher gegenüber 36,8 % unter Blinatumomab mit oder ohne SZT (Gore et al. 2018). Für die ITT-Population liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit in der Studie **ELIANA** bzw. der **gepoolten Studien** ELIANA+ENSIGN bei 69,5 % bzw. 65,5 % gegenüber 36,8 % unter Blinatumomab.

Das Mortalitätsrisiko ist für Patienten des FAS unter Tisagenlecleucel um 75 % (**ELIANA**: HR = 0,25; p < 0,001) bzw. 68 % (**gepoolte Studien**: HR = 0,32; p < 0,001) reduziert. Für die ITT-Population ergibt sich im Vergleich eine Reduktion um 59 % (**ELIANA**: HR = 0,41; p < 0,001) bzw. 57 % (**gepoolte Studien**: HR = 0,43; p < 0,001).

Auch unter den Patientenindividuellen Daten ergibt ein medianes Gesamtüberleben von 7,5 Monat bei Blinatumoab. Unter Tisagenlecleucel in der **ELIANA** wurde das mediane Gesamtüberleben nach drei Jahren weder in das FAS noch in der ITT erreicht. Dagegen ist auch unter den patientenindividuellen Daten das mediane Gesamtüberleben von Blinatumomab (+/- SCT) lediglich 7,5 Monate. In den gepoolten Studien ergibt sich somit weiterhin in der FAS eine Verffünfachung (FAS: 42,4 vs. 7,5 Monate) bzw. Vervierfachung (ITT: 34,3 vs. 7,5 Monate) des medianen Gesamtüberlebens.

Tabelle 4-61: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** für den Endpunkt **Gesamtüberleben** gegenüber **CEC** (Hijiya et al. 2011)

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel^a | | CEC |
|---|--|--|--|
| ELIANA vs. Hijiya et al. 2011 | ELIANA FAS (infused) N' = 42,9 | ELIANA ITT (enrolled) N' = 54 | Hijiya et al. 2011 FAS N = 25 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | | |
| Median | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 2,7 [k. A.; k. A.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 6 | 82,7 [72,2; 94,9] | 69,4 [58,1; 82,9] | 34,3 [18,9; 62,2] |
| Monat 12 | 75,0 [63,1; 89,1] | 65,6 [54,0; 79,6] | 29,4 [15,1; 57,3] |
| Monat 24 | 65,1 [52,2; 81,2] | 54,7 [42,8; 69,8] | 14,7 [3,2; 68,4] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC – HR [95 %-KI]; p-Wert | 0,24 [0,11; 0,51] p = 0,0002 | 0,36 [0,19; 0,70] p = 0,0024 | |
| Gepoolt (ELIANA + ENSIGN) vs. Hijiya et al. 2011 | Gepoolt FAS (infused) N' = 92,0 | Gepoolt ITT (enrolled) N' = 112,5 | Hijiya et al. 2011 FAS N = 25 |
| Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI] | | | |
| Median | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 2,7 [k. A.; k. A.] |
| Gesamtüberleben zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 6 | 83,5 [76,2; 91,4] | 73,7 [65,8; 82,5] | 34,3 [18,9; 62,2] |
| Monat 12 | 68,5 [59,6; 78,7] | 61,8 [53,3; 71,8] | 29,4 [15,1; 57,3] |
| Monat 24 | 60,3 [50,7; 71,7] | 54,9 [46,1; 65,4] | 14,7 [3,2; 68,4] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC HR [95 %-KI]; p-Wert | 0,27 [0,14; 0,49] p < 0,0001 | 0,35 [0,20; 0,62] p = 0,0004 | |
| <p>alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Adjustierte Patientenzahl; HR: Hazard Ratio</p> <p>a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Daten der Studien ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt: 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019).</p> <p>Quelle: (13, 14)</p> | | | |

Vergleich mit Clofarabin, Etoposid und Cyclophosphamid

Der Vergleich mit Clofarabin, Etoposid und Cyclophosphamid (Hijiya et al. 2011) zeigt eine Überlebenswahrscheinlichkeit nach zwölf Monaten unter CEC von 29,4 %. Die Überlebenswahrscheinlichkeit lag damit deutlich unter der des FAS von **ELIANA** von 75,0 % (ITT: 65,6 %) bzw. der gepoolten Studien von 68,5 % (ITT: 61,8 %). Das Mortalitätsrisiko ist gegenüber CEC unter Tisagenlecleucel um 76 % (**ELIANA**: HR = 0,24; p = 0,0002) bzw. 73 % (**gepoolte** Studien: HR = 0,27; p < 0,0001) reduziert (ITT: 64 % bzw. 65 %).

Unter Tisagenlecleucel betrug das mediane Gesamtüberleben der FAS in der Auswertung der **gepoolten** Studien 42,4 Monate (ITT: 34,4 Monate) und betrug damit das 15-fache (ITT: 12-fache) verglichen mit der berichteten Dauer unter CEC von 2,7 Monate (Hijiya et al. 2011).

Dies spricht für eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit durch Tisagenlecleucel. Die Therapien der Vergleichsstudien umfassten in relevantem Umfang auch nachfolgende alloSZT, so dass der Behandlungsvergleich mit Tisagenlecleucel auch den kurativen Ansatz der alloSZT abdeckt.

Nachfolgend dargestellt sind die Kaplan-Meier Kurven für die historischen Vergleiche.

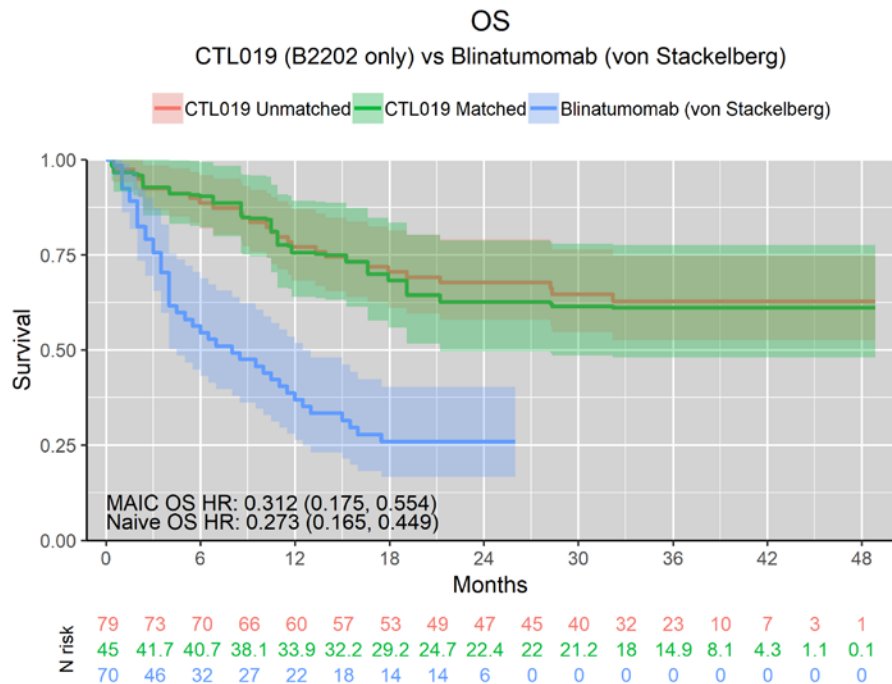


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen Studie **ELIANA** mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Full Analysis Set (FAS)

CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

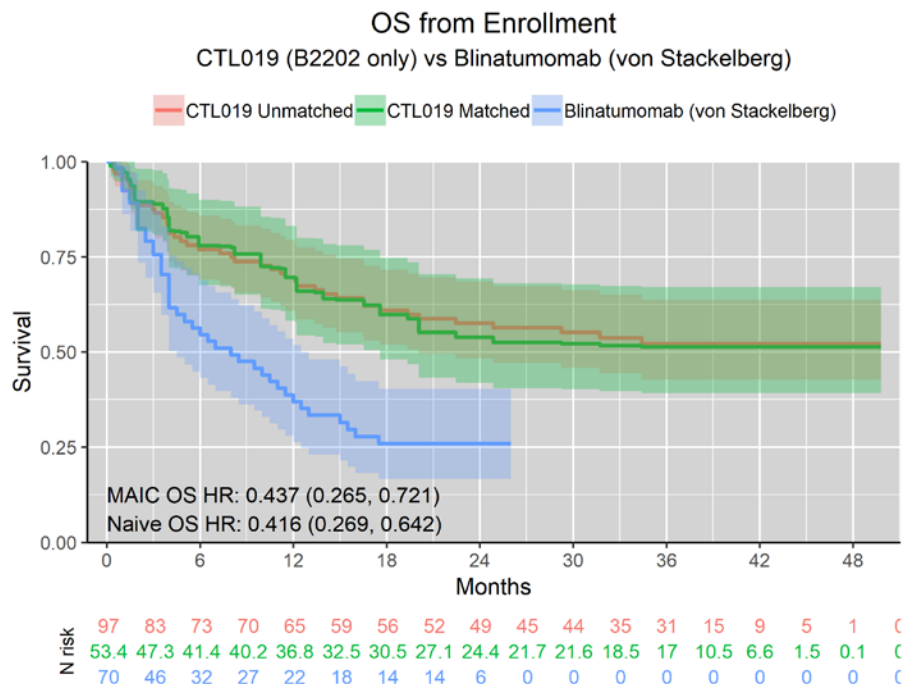


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen Studie **ELIANA** mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Enrolled Set (ITT)

CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

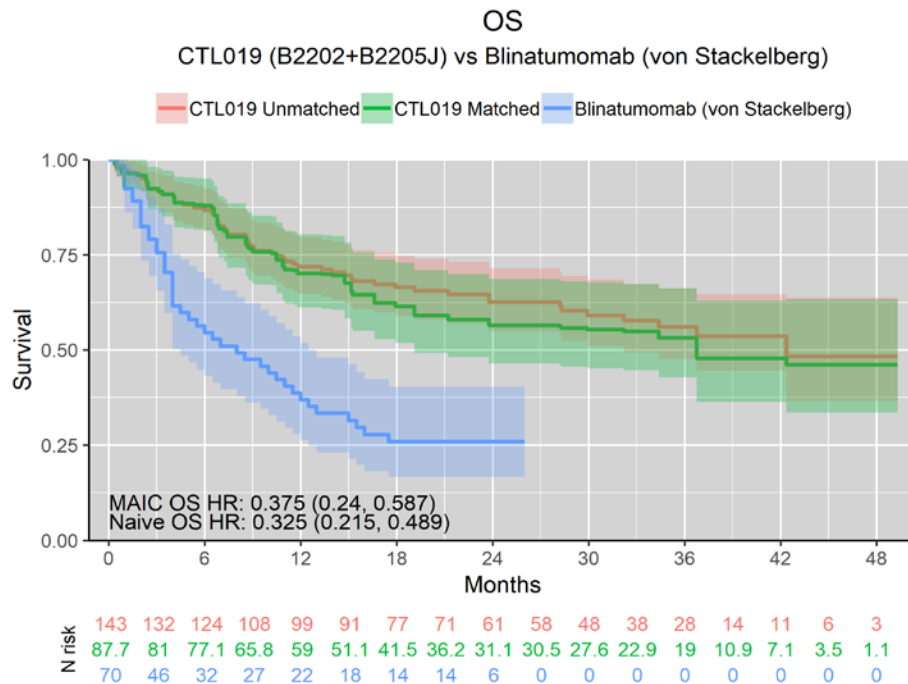


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen den **gepoolten Studien** mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Full Analysis Set (FAS)

CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

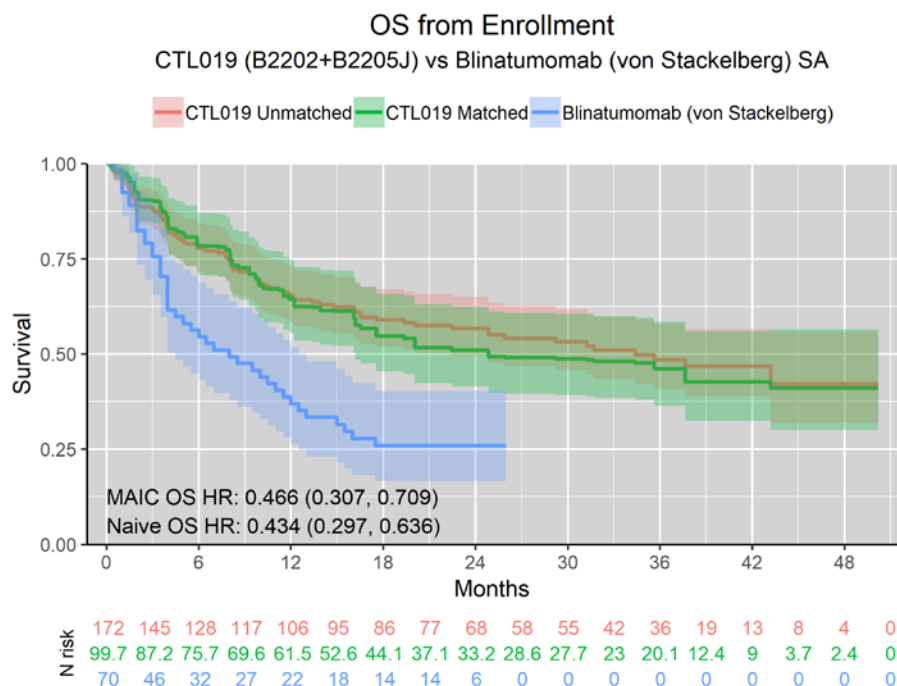
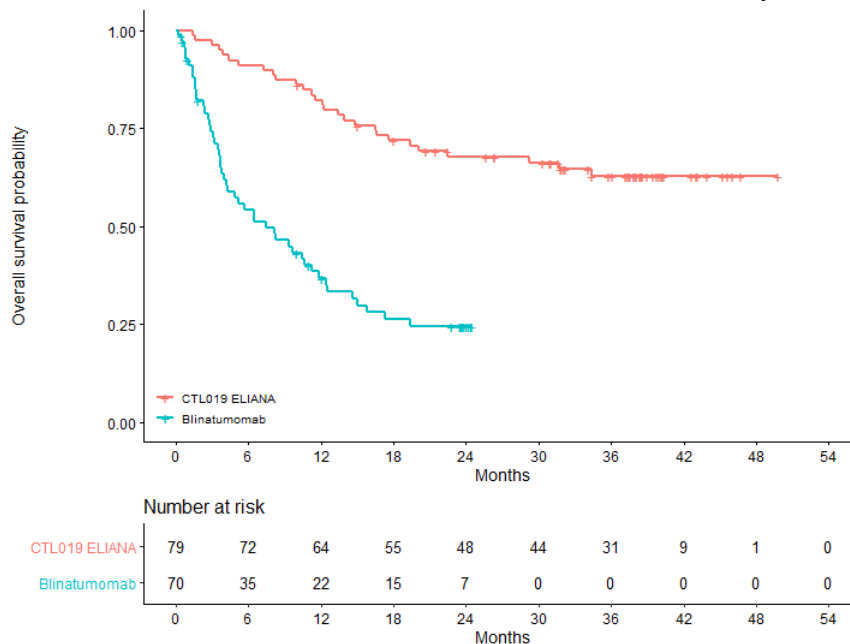


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen den **gepoolten Studien** mit Tisagenlecleucel und Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) – Enrolled Set (ITT)

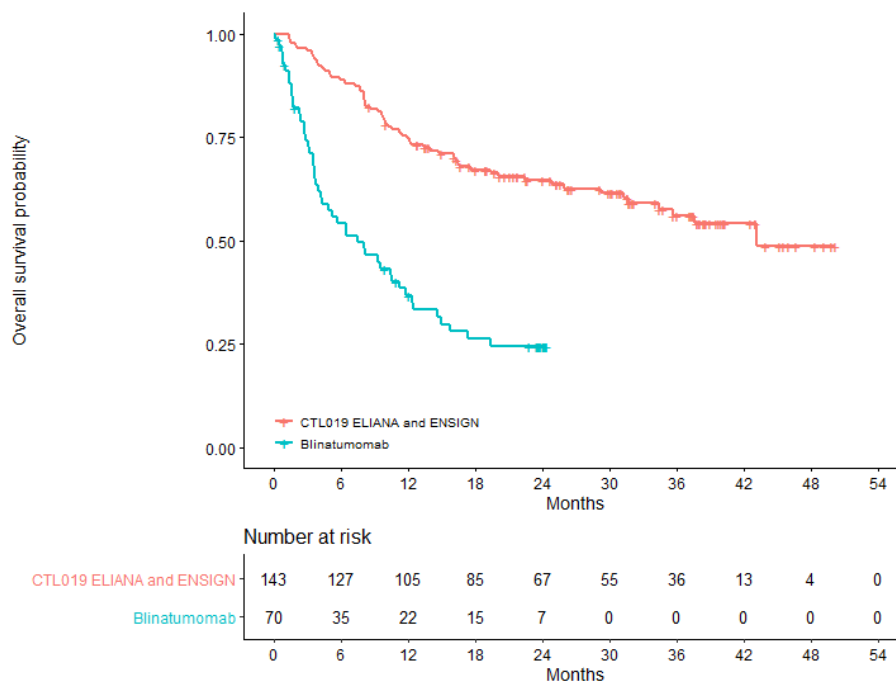
CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des **historischen Vergleichs** zwischen **ELIANA** mit Tisagenlecleucel und **Blinatumomab** anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Full Analysis Set (FAS)



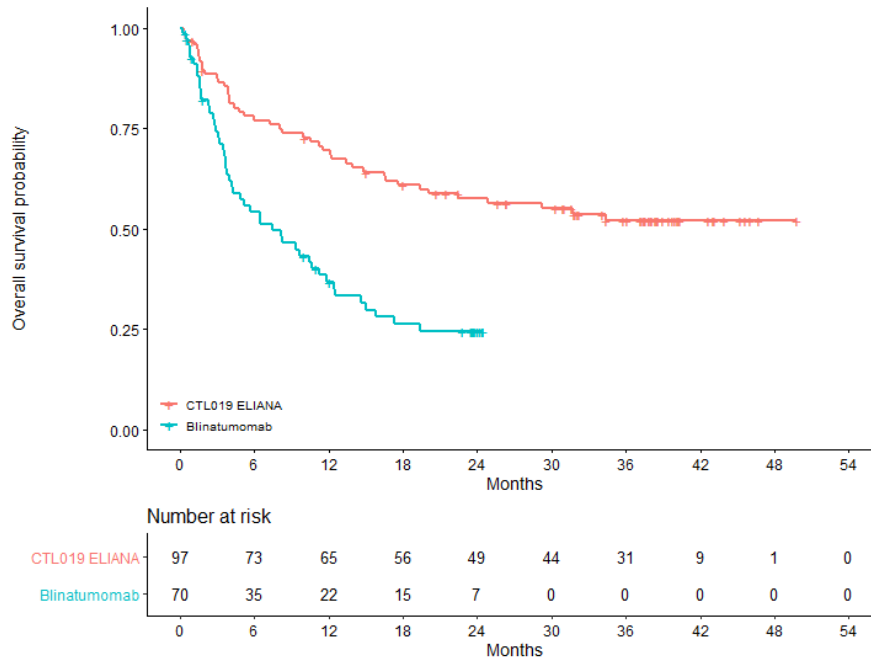
CTL019: Tisagenlecleucel

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des **historischen Vergleichs** zwischen den **gepoolten Studien** mit Tisagenlecleucel und **Blinatumomab** anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Full Analysis Set (FAS)



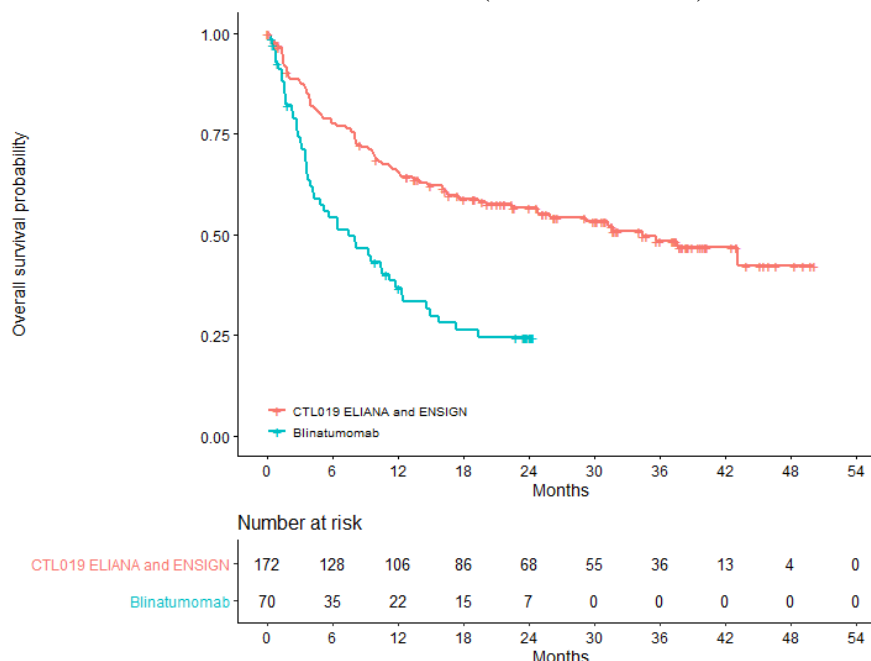
CTL019: Tisagenlecleucel

Abbildung 22: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des **historischen Vergleichs** zwischen **ELIANA** mit Tisagenlecleucel und **Blinatumomab** anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Enrolled Set (ITT)



CTL019: Tisagenlecleucel

Abbildung 23: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des **historischen Vergleichs** zwischen den **gepoolten Studien** mit Tisagenlecleucel und **Blinatumomab** anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) – Enrolled Set (ITT)



CTL019: Tisagenlecleucel

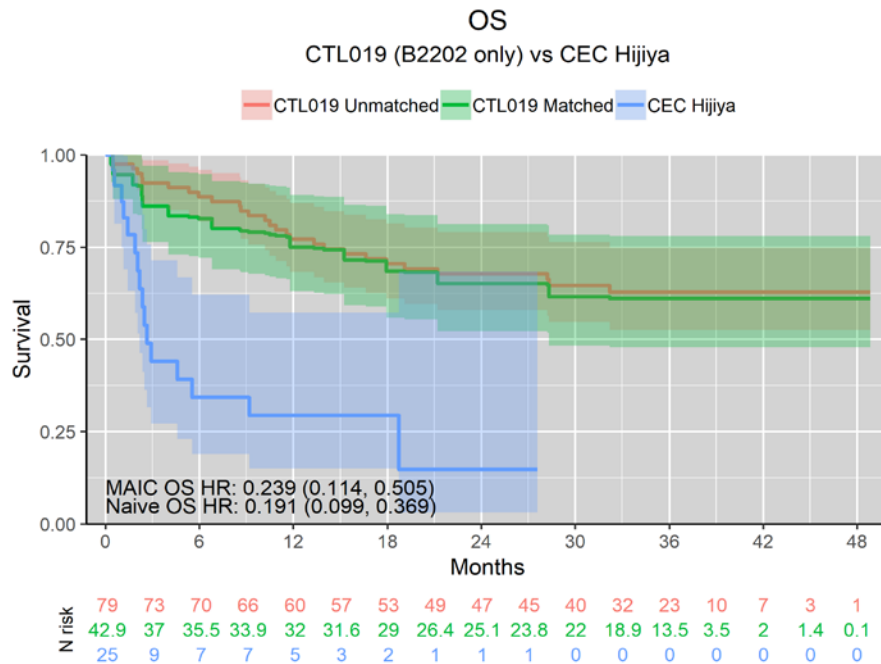


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen der Studie **ELIANA** mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijiya et al. 2011) – Full Analysis Set (FAS)

CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

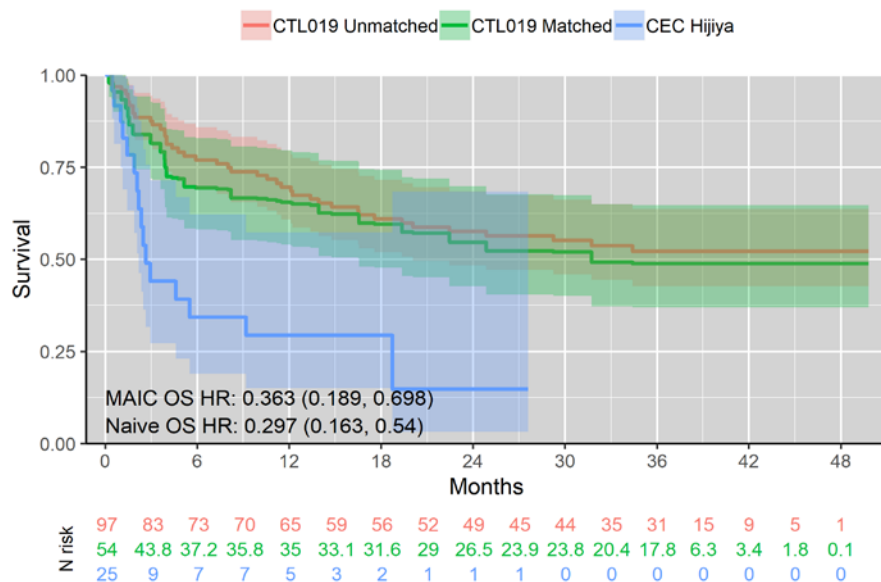


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen der Studie **ELIANA** mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijiya et al. 2011) – Enrolled Set (ITT)

CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

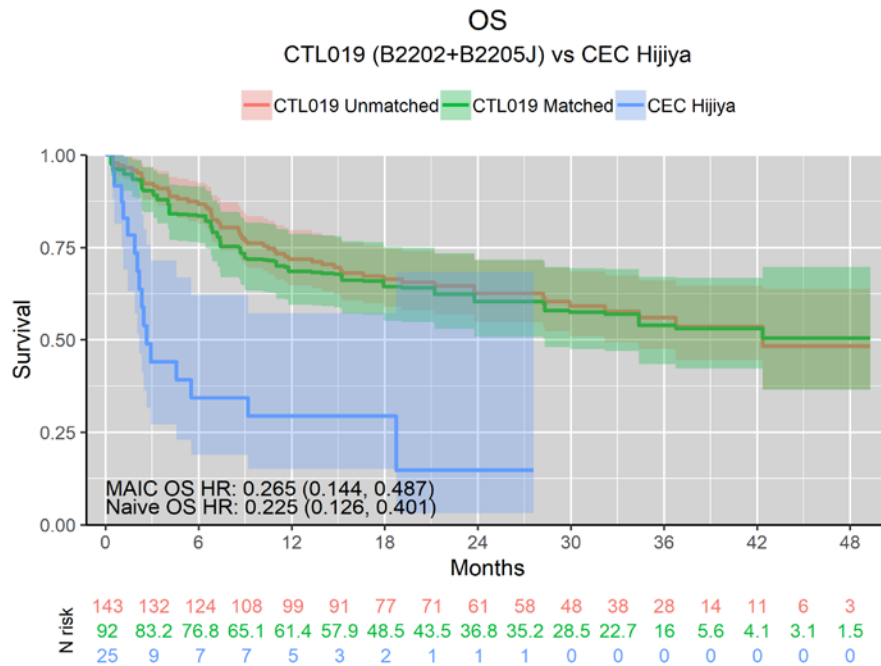


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen den **gepoolten Studien** mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijiya et al. 2011) – Full Analysis Set (FAS)

CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

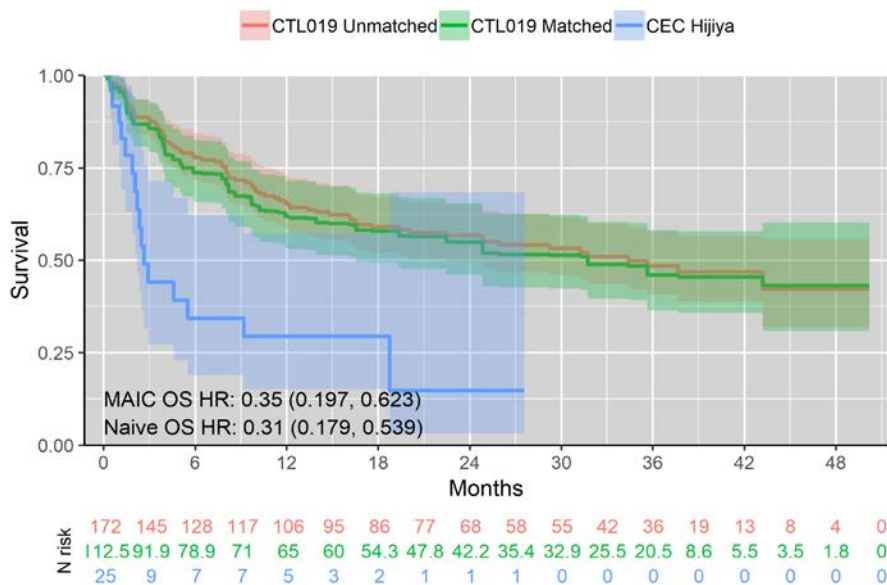


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Gesamtüberleben** des historischen Vergleichs zwischen den **gepoolten Studien** mit Tisagenlecleucel und CEC (Hijiya et al. 2011) – Enrolled Set (ITT)

CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; CTL019: Tisagenlecleucel; HR: Hazard Ratio; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N risk: Patienten unter Risiko; OS: Overall Survival [*Gesamtüberleben*]

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Beobachtungsstudie von Grupp et al. (2019) (11) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Zudem stellt das Gesamtüberleben einen harten Endpunkt dar.

Die Auswertungen von Stackelberg et al. (2016) bzw. Gore et al. (2018) beruhen auf Daten von 26 europäischen und US-amerikanischen Zentren. Dabei stammten 69 % (n = 48/70) der Patienten aus der Europäischen Union (EU). Damit wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Hijjiya et al. (2012) berichten Ergebnisse für US-amerikanische Patienten, wobei knapp die Hälfte der Patienten (48 %; n = 12/25) als „white“ bezeichnet wird. Auch für diese Betrachtung von für Deutschland relevanten Komparatoren wird damit von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.2 Ansprechrates – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung von **Ansprechrates** – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|------------------------|--|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>Analyse der Ansprechrates:</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von drei bzw. 6 Monaten erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die Messung der Neutrophilen-, Thrombozytenzahl und der zirkulierenden Blasten erfolgte im peripheren Blut.</p> <p>Die fehlende klinisch feststellbare extramedulläre Manifestation erfolgte durch eine körperliche Untersuchung und – sofern geeignet – über bildgebende Verfahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der ZNS-Beteiligung: Zerebrospinalflüssigkeit / Lumbarpunktion und anhand dieser Messungen Einteilung des ZNS-Status in ZNS-1 (keine Lymphoblasten in Zerebrospinalflüssigkeit, unabhängig von der Leukozytenzahl), ZNS-2 (Leukozytenzahl < 5/mcL und Vorhandensein von Lymphoblasten) und ZNS-3 (Leukozytenzahl ≥ 5/mcL und Vorhandensein von Lymphoblasten). Eine Remission des ZNS-Status war definiert als ein ZNS-1-Status, wenn zu Screening ZNS-2- oder ZNS-3-Status vorlag. ZNS-Rezidiv war definiert als die Entwicklung eines ZNS-3-Status oder Entwicklung klinischer Symptome einer Leukämie mit ZNS-Beteiligung, welche über CT oder MRI des Gehirns oder andere relevante Diagnostik (z. B. Biopsie, Lumbarpunktion) bestätigt werden mussten. • Hepatomegalie, Splenomegalie, Infiltration der Haut und des Zahnfleisches, Hodenmasse: Einschätzung erfolgt bei körperlicher Untersuchung und das Ergebnis wird in folgenden Kategorien festgehalten: a) normal, b) Abweichungen mit keinem oder geringem Verdacht auf leukämische Beteiligung, c) Abweichungen mit großem Verdacht auf leukämische Beteiligung; CR / CRi kann nur vorliegen, wenn als Ergebnis der körperlichen Untersuchung Kategorie a) oder b) zutrifft. • Lymphknotengröße: größer als 1,5 cm wird als Abweichung eingeschätzt <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrates als Patienten mit unbekanntem Ansprechen imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening 16 bis 12 Wochen vor Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten das Ansprechen nicht bewertet. Die Anzahl der Patienten der ITT-Population mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Monat 1 eine Remission beim Patienten (CR / CRi) vorlag. Wurde eine Remission zu Monat 1 festgestellt, erfolgte die Erhebung zu o. g. Zeitpunkten. Lag keine Remission zu Monat 1 vor, erfolgte die Erhebung zu dem Zeitpunkt, wenn Remission über die Diagnostik des peripheren Bluts und Bewertung zum Vorliegen der extramedullären Erkrankung vorlag.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------------------|---|
| | <p>und im weiteren Verlauf der Studie je nach klinischer Indikation.</p> <p>Zur Bewertung des Ansprechen wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit „unbekanntem Ansprechen“ bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und für die ITT-Population berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten</p> <p>Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.</p> <p>Zusätzlich wird für die ORR das 95 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| <p>CCTL019B2205J ENSIGN</p> | <p><u>Analyse der Ansprechrates:</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS):</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung. Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Wiederherstellung des Blutbildes) innerhalb von drei Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel. Das Erreichen einer CR oder CRi wurde nur gewertet, wenn über mindestens 28 Tage kein Rezidiv auftrat. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen berichtet, das innerhalb von drei bzw. 6 Monaten erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapieansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2).</p> <p>Die Messung der Neutrophilen-, Thrombozytenzahl und der zirkulierenden Blasten erfolgte im peripheren Blut.</p> <p>Die fehlende klinisch feststellbare extramedulläre Manifestation erfolgte durch eine körperliche Untersuchung und – sofern geeignet – über bildgebende Verfahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhebung der ZNS-Beteiligung: Zerebrospinalflüssigkeit/Lumbarpunktion und anhand dieser Messungen Einteilung des ZNS-Status in ZNS-1 (keine Lymphoblasten in Zerebrospinalflüssigkeit, unabhängig von der Leukozytenzahl), ZNS-2 (Leukozytenzahl < 5/mcL und Vorhandensein von Lymphoblasten) und ZNS-3 (Leukozytenzahl ≥ 5/mcL und Vorhandensein von Lymphoblasten). Eine Remission des ZNS-Status war definiert als ein ZNS-1-Status, wenn zu Screening ZNS-2- oder ZNS-3-Status vorlag. ZNS-Rezidiv war definiert als die Entwicklung eines ZNS-3-Status oder Entwicklung klinischer Symptome einer Leukämie mit ZNS-Beteiligung, welche über CT oder MRI des Gehirns oder andere relevante Diagnostik (z. B. Biopsie, Lumbarpunktion) bestätigt werden mussten. • Hepatomegalie, Splenomegalie, Infiltration der Haut und des Zahnfleisches, Hodenmasse: Einschätzung erfolgt bei körperlicher Untersuchung und das Ergebnis wird in folgenden Kategorien festgehalten: a) normal, b) Abweichungen mit keinem oder geringem Verdacht auf leukämische Beteiligung, c) Abweichungen mit großem Verdacht auf leukämische Beteiligung; CR / CRi kann nur vorliegen, wenn als Ergebnis der körperlichen Untersuchung Kategorie a) oder b) zutrifft. • Lymphknotengröße: größer als 1,5 cm wird als Abweichung eingeschätzt <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Patienten der ITT-Population wurden sowohl bei der Analyse des ORR als auch beim besten Gesamtansprechen als Patienten mit unbekanntem Ansprechen imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening 16 bis 12 Wochen vor Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten das Ansprechen nicht bewertet. Die Anzahl der Patienten der ITT-</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--|---|
| | <p>Population mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Monat 1 eine Remission beim Patienten (CR/CRi) vorlag. Wurde eine Remission zu Monat 1 festgestellt, erfolgte die Erhebung zu o. g. Zeitpunkten. Lag keine Remission zu Monat 1 vor, erfolgte die Erhebung zu dem Zeitpunkt, wenn Remission über die Diagnostik des peripheren Bluts und Bewertung zum Vorliegen der extramedullären Erkrankung vorlag, und im weiteren Verlauf der Studie je nach klinischer Indikation.</p> <p>Zur Bewertung des Ansprechen wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit „unbekanntem Ansprechen“ bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und für die ITT-Population berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für die ORR das 95 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p> |
| Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel | |
| Grupp et al. 2019 | Berichtet wird das Erreichen einer Komplettremission ab Infusion von Tisagenlecleucel. Weitere Angaben zur Definition des Ansprechens waren der Publikation nicht zu entnehmen. |
| Studien zu historischen Vergleichen | |
| Von Stackelberg et al. 2016 | <p>Berichtet wird die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRi.</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.</p> <p>Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zur <i>Ansprechrates</i> herangezogen werden.</p> |
| Gore et al. 2018 | Nicht zutreffend. |
| Hijiya et al. 2011 | <p>Berichtet wird die Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR). Diese war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder CRp.</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent.</p> <p>Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zur <i>Ansprechrates</i> herangezogen werden.</p> |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; CRp: Complete Remission without platelet recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Thrombozyten</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrates</i>]; ZNS: Zentrales Nervensystem.</p> <p>Für die Auswertung der historischen Vergleiche wurde die Charakteristika der Tisagenlecleucel-Studienpopulationen denen der historischen Vergleiche angepasst.</p> | |

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt. Der Endpunkt der Ansprechrate ist durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien für das Therapieansprechen definiert. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurde das Therapieansprechen zudem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestimmt. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Ansprechrate keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt **Ansprechrate** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 79 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 97 |
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 62 (78,5) [67,8; 86,9] | 62 (63,9) [53,5; 73,4] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 24 (30,4) | 24 (24,7) |
| CRi | 38 (48,1) | 38 (39,2) |
| Kein Ansprechen | 6 (7,6) | 6 (6,2) |
| Unbekannt | 11 (13,9) | 29 (29,9) ^a |
| in 3 Monaten | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 65 (82,3) [72,1; 90,0] | 65 (67,0) [56,7; 76,2] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 49 (62,0) | 49 (50,5) |
| CRi | 16 (20,3) | 16 (16,5) |
| Kein Ansprechen | 7 (8,9) | 7 (7,2) |
| Unbekannt | 7 (8,9) | 25 (25,8) ^a |
| in 6 Monaten | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 66 (83,5) [73,5; 90,9] | 66 (68,0) [57,8; 77,1] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 55 (69,6) | 55 (56,7) |
| CRi | 11 (13,9) | 11 (11,3) |
| Kein Ansprechen | 7 (8,9) | 7 (7,2) |
| Unbekannt | 6 (7,6) | 24 (24,7) ^a |
| CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrate</i>] | | |
| a: Nichtinfundierte Patienten wurden als unbekannt gewertet. | | |
| Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-1.1, Tabelle 14.2-1.5; CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 26, Tabelle 28, Tabelle 29, Tabelle 30 | | |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ELIANA** (01. Juli 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (**FAS**; N = 79), 65 Patienten (82,3 % [72,1; 90,0]) innerhalb von **drei Monaten** ein Ansprechen (CR/CRi) (IRC-Bewertung; siehe Tabelle 4-63). Dagegen zeigten 7 Patienten (8,9 %) kein Ansprechen, da die Patienten entweder keine Remission erreichten (5 Patienten), oder bei ihnen trotz erreichter Remission innerhalb von 28 Tagen ein Rezidiv diagnostiziert wurde (2 Patienten). Als „unbekannt“ wurden 7 Patienten (8,9 %) bewertet, entweder aufgrund ihres unbestimmbaren Ansprechens (3 Patienten), Tod vor bzw. unmittelbar nach dem 28 Tage Bewertungszeitpunkt (2 bzw. 1 Patient[en]) oder aufgrund eines Therapiewechsels (1 Patient).

Bei der Bewertung der Ansprechrates nach **sechs Monaten** stieg die Zahl der Patienten mit Ansprechen auf 66 (83,5 % [73,5; 90,9]), während die Anzahl von 7 Patienten (8,9 %) ohne Ansprechen mit den Ansprechrates von innerhalb drei Monaten identisch war. Ein Patient, dessen Ansprechen innerhalb von drei Monaten nicht bewertet werden konnte, erreichte innerhalb von sechs Monaten eine Komplettremission, wodurch lediglich 6 Patienten (7,6 %) als unbekannt gewertet wurden.

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 62 Patienten (78,5 % [67,8; 86,9]) ein Ansprechen. Bei 6 Patienten (7,6 %) wurde kein Ansprechen festgestellt, während eine Bewertung des Ansprechens zu diesem Zeitpunkt bei 11 Patienten (13,9 %) nicht möglich war.

Bei der Betrachtung des Anteils von Patienten mit Komplettremission (CR) nach Bewertung zu Tag 28 oder innerhalb 3 bzw. 6 Monaten ist ein kontinuierlicher Anstieg von 30,4 % auf 62,0 % bzw. 69,6 % zu beobachten. Dagegen fällt der Anteil an Patienten mit vollständiger Remission, aber nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi) innerhalb der gleichen Zeiträume, von 48,1 % auf 20,3 % bzw. 13,9 %.

Für die **ITT**-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrates als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS und die Ansprechrates zu Tage 28, innerhalb 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 63,9 %, 67,0 % bzw. 68,0 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt **Ansprechrate** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 64 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75 |
| ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 52 (81,3) [69,5; 89,9] | 52 (69,3) [57,6; 79,5] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 16 (25,0) | 16 (21,3) |
| CRi | 36 (56,3) | 36 (48,0) |
| Kein Ansprechen | 6 (9,4) | 6 (8,0) |
| Unbekannt | 6 (9,4) | 17 (22,7) ^a |
| in 3 Monaten | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 45 (70,3) [57,6; 81,1] | 45 (60,0) [48,0; 71,1] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 34 (53,1) | 34 (45,3) |
| CRi | 11 (17,2) | 11 (14,7) |
| Kein Ansprechen | 13 (20,3) | 13 (17,3) |
| Unbekannt | 6 (9,4) | 17 (22,7) ^a |
| in 6 Monaten | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 45 (70,3) [57,6; 81,1] | 45 (60,0) [48,0; 71,1] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 38 (59,4) | 38 (50,7) |
| CRi | 7 (10,9) | 7 (9,3) |
| Kein Ansprechen | 13 (20,3) | 13 (17,3) |
| Unbekannt | 6 (9,4) | 17 (22,7) ^a |
| CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrate</i>] | | |
| a: Nichtinfundierte Patienten wurden als unbekannt gewertet. | | |
| Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-1.5; CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 28 Tabelle 29, Tabelle 30 | | |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS N = 64), 45 Patienten (70,3 % [57,6; 81,1]) ein Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von **drei Monaten** (siehe Tabelle 4-64). Dagegen zeigten 13 Patienten (20,3 %) kein Ansprechen, entweder aufgrund nicht erreichter Remission (8 Patienten) oder erlittenem Rezidiv innerhalb 28 Tagen nach Infusion (5 Patienten). Als „unbekannt“ wurden 6 Patienten (9,4 %) bewertet, entweder aufgrund Tod vor dem 28 Tage Bewertungszeitpunkt (2 Patienten) oder aufgrund eines Therapiewechsels (4 Patienten).

Bei der Bewertung der Ansprechrate nach **sechs Monaten** blieb die Anzahl von Patienten mit Ansprechen, ohne Ansprechen bzw. unbekanntem Ansprechen unverändert verglichen mit der Bewertung 3 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion.

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 52 Patienten (81,3 % [69,5; 89,9]) ein Ansprechen. Bei 6 Patienten (9,4 %) wurde kein Ansprechen in Form einer Komplettremission festgestellt, während eine Bewertung des Ansprechens zu diesem Zeitpunkt bei 6 Patienten (9,4 %) nicht möglich war.

Bei der Betrachtung des Anteils von Patienten mit Komplettremission (CR) nach Bewertung zu Tag 28 oder innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion ist ein kontinuierlicher Anstieg von 25,0 % auf 53,1 % bzw. 59,4 % zu beobachten. Dagegen fällt der Anteil an Patienten mit vollständiger Remission, aber nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), von 56,3 % auf 17,2 % bzw. 10,9 %.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS und die Ansprechrate zu Tage 28, innerhalb 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 69,3 %, 60,0 % bzw. 60,0 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt **Ansprechrate** aus **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|---|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 143 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 172 |
| gepoolt ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 114 (79,7) [72,2; 86,0] | 114 (66,3) [58,7; 73,3] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 40 (28,0) | 40 (23,3) |
| CRi | 74 (51,7) | 74 (43,0) |
| Kein Ansprechen | 12 (8,4) | 12 (7,0) |
| Unbekannt | 17 (11,9) | 46 (26,7) ^a |
| in 3 Monaten | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 110 (76,9) [69,1; 83,6] | 110 (64,0) [56,3; 71,1] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 83 (58,0) | 83 (48,3) |
| CRi | 27 (18,9) | 27 (15,7) |
| Kein Ansprechen | 20 (14,0) | 20 (11,6) |
| Unbekannt | 13 (9,1) | 42 (24,4) ^a |
| in 6 Monaten | | |
| ORR (CR / CRi) – n (%) [95 %-KI] | 111 (77,6) [69,9; 84,2] | 111 (64,5) [56,9; 71,7] |
| Bestes Gesamtansprechen – n (%) | | |
| CR | 93 (65,0) | 93 (54,1) |
| CRi | 18 (12,6) | 18 (10,5) |
| Kein Ansprechen | 20 (14,0) | 20 (11,6) |
| Unbekannt | 12 (8,4) | 41 (23,8) ^a |
| CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrate</i>] | | |
| a: Nichtinfundierte Patienten wurden als unbekannt gewertet. | | |
| Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 25, Tabelle 26, Tabelle 27, Tabelle 28, Tabelle 29, Tabelle 30 | | |

In der Auswertung der Daten aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt: 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019) erreichten innerhalb von **drei Monaten** von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (FAS; N = 143), insgesamt 110 Patienten (76,9 % [69,1; 83,6]) ein Ansprechen (CR/CRi) (siehe Tabelle 4-65). Kein Ansprechen wurde bei 20 Patienten (14,0 %) beobachtet, während 13 Patienten (9,1 %) als mit unbekanntem Ansprechen bewertet wurden.

Innerhalb von **sechs Monaten** stieg die Anzahl an Patienten mit Ansprechen auf insgesamt 111 (77,6 % [69,9; 84,2]), während sie für Patienten ohne Ansprechen mit 20 (14,0 %) unverändert blieb. Die Anzahl an Patienten, die mit unbekanntem Ansprechen bewertet wurden, sank auf 12 Patienten (8,4 %).

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten insgesamt 114 Patienten (79,7 % [72,2; 86,0]) ein Ansprechen. Bei 12 Patienten (8,4 %) wurde kein Ansprechen in Form einer Komplettremission festgestellt, während eine Bewertung des Ansprechens zu diesem Zeitpunkt bei 17 Patienten (11,9 %) nicht möglich war.

Bei der Betrachtung des Anteils von Patienten mit Komplettremission (CR) nach Bewertung zu Tag 28 oder innerhalb 3 bzw. 6 Monaten ist ein kontinuierlicher Anstieg von insgesamt 28,0 % auf 58,0 % bzw. 65,0 % zu beobachten. Dagegen fällt der Anteil an Patienten mit vollständiger Remission, aber nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), von 51,7 % auf 18,9 % bzw. 12,6 % ab. Insgesamt zeigen die Auswertung der FAS Population der gepoolten Studien mit über 75 % eine hohe Ansprechrate.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS und die Ansprechrate zu Tage 28, innerhalb 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 66,3 %, 64,0 % bzw. 64,5 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Bei der Gegenüberstellung von FAS und ITT bei der Bewertung des Ansprechens innerhalb von 3 Monaten, zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit erreichter Komplettremission der einzelnen Studien **ELIANA** und **ENSIGN** bzw. der gepoolten Studien **ELIANA + ENSIGN** (65 Patienten, 45 Patienten bzw. 110 Patienten). Die beobachteten Unterschiede in der Ansprechrate (**ELIANA**: 82,3 % gegenüber 67,0 %; **ENSIGN**: 70,3 % gegenüber 60,0 %; gepoolte Studien: 76,9 % gegenüber 64,0 %) sind durch den Einschluss solcher Patienten zu erklären, die die Studie vor der Tisagenlecleucel-Infusion beendet haben.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

In der Auswertung von Grupp et al. (2019) aus der CIBMTR Registeranalyse wurde eine Komplettremissionsrate von 85 % der 146 Patienten verzeichnet und stützen damit den in der Studie **ELIANA** beobachteten Anteil von 83,5 % (ITT: 68,0 %) bzw. den in den gepoolten Studien beobachteten Anteil von 77,6 % (ITT: 64,6 %) an Patienten mit Komplettremission nach 6 Monaten.

Tabelle 4-66: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt **Ansprechrate** zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] | 85 |
| | | | |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] | 85 |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Vergleich mit historischen KontrollenTabelle 4-67: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** für den Endpunkt **Ansprechrate** zu Monat 6 gegenüber **Blinatumomab** (von Stackelberg et al. 2016)

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel^a | | Blinatumomab (mit oder ohne nachfolgende alloSZT) |
|--|--|--|--|
| ELIANA vs. Von Stackelberg et al. 2016 | ELIANA FAS (infused) N' = 45,0 | ELIANA ITT (enrolled) N' = 53,4 | von Stackelberg et al. FAS N = 70 |
| Ansprechrate (6 Monate) – KM-Schätzer [95 %-KI] | 84,6 [70,7; 93,6] | 70,3 [56,2; 82,0] | 38,6 [27,2; 51,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – OR [95 %-KI]; p-Wert | 8,72 [3,41; 22,35]; p < 0,0001 | 3,77 [1,77; 8,05]; p = 0,0006 | |
| Gepoolt (ELIANA + ENSIGN) vs. Von Stackelberg et al. 2016 | Gepoolt FAS (infused) N' = 87,7 | Gepoolt ITT (enrolled) N' = 100,0 | von Stackelberg et al. FAS N = 70 |
| Ansprechrate (6 Monate) – KM-Schätzer [95 %-KI] | 76,8 [66,5; 85,1] | 65,4 [55,3; 74,7] | 38,6 [27,2; 51,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – OR [95 %-KI]; p-Wert | 5,26 [2,64; 10,49]; p < 0,0001 | 3,01 [1,60; 5,68]; p = 0,0006 | |
| alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Adjustierte Patientenzahl; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrate</i>] | | | |
| a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Analyse der Studien ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt: (Datenschnitt 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019). | | | |
| Quelle: (13, 14) | | | |

Im Vergleich zu Blinatumomab erreichen unter Tisagenlecleucel bis zu doppelt so viele Patienten ein Therapieansprechen: 84,6 % für das FAS der Studie **ELIANA** (ITT: 70,3 %) gegenüber 38,6 % für Blinatumomab bzw. für das FAS der **gepoolten Studien** von 76,8 % (ITT: 65,4 %) gegenüber 38,6 %.

Die OR liegt für **ELIANA** bei 8,72 (p < 0,0001) bzw. für die Analyse der **gepoolten Studien** bei 5,26 (p < 0,0001) für den Vergleich mit Blinatumomab. Für die ITT-Population der Studie **ELIANA** bzw. der gepoolten Studien verglichen mit Blinatumomab betrug das OR 3,77 bzw. 3,0. Die Therapien der Vergleichsstudien umfassten in relevantem Umfang auch nachfolgende alloSZT, so dass der Behandlungsvergleich mit Tisagenlecleucel auch den kurativen Ansatz der alloSZT abdeckt.

Tabelle 4-68: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** für den Endpunkt **Ansprechrate** zu Monat 6 gegenüber **CEC** (Hijjiya et al. 2011)

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel^a | | CEC (mit oder ohne nachfolgende alloSZT) |
|--|--|--|---|
| ELIANA vs. Hijjiya et al. 2011 | ELIANA FAS (infused) N' = 42,9 | ELIANA ITT (enrolled) N' = 54,0 | Hijjiya et al. 2011 FAS N = 25 |
| Ansprechrate (6 Monate) – KM-Schätzer [95 %-KI] | 79,0 [83,9; 90,9] | 63,3 [49,1; 76,0] | 44,0 [24,4; 65,1] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC – OR [95 %-KI]; p-Wert | 4,80 [1,63; 14,11]; p = 0,0044 | 2,19 [0,84; 5,75]; p = 0,1105 | |
| Gepoolt (ELIANA + ENSIGN) vs. Hijjiya et al. 2011 | Gepoolt FAS (infused) N' = 92,0 | Gepoolt ITT (enrolled) N' = 112,5 | Hijjiya et al. 2011 FAS N = 25 |
| Ansprechrate (6 Monate) – KM-Schätzer [95 %-KI] | 75,5 [65,5; 83,9] | 62,1 [52,4; 71,0] | 44,0 [24,4; 65,1] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC – OR [95 %-KI]; p-Wert | 3,93 [1,56; 9,87]; p = 0,0036 | 2,08 [0,87; 5,00]; p = 0,1011 | |
| alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Adjustierte Patientenzahl; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrate</i>] | | | |
| a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Analyse der Studien ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt: (Datenschnitt 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019). | | | |
| b: Ergebnisse des Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC) | | | |
| c: Adjustierte Patientenzahlen | | | |
| Quelle: (13, 14) | | | |

Im Vergleich zu CEC erreichen unter Tisagenlecleucel deutlich mehr Patienten ein Therapieansprechen: 79,0 % für das FAS der Studie **ELIANA** (ITT: 63,3 %) gegenüber 44,0 % für Blinatumomab bzw. für das FAS der **gepoolten Studien** von 75,5 % (ITT: 62,1 %) gegenüber 44,0 %.

Die OR liegt für das FAS der Studie **ELIANA** bei 4,80 (p = 0,0044) bzw. für die Analyse der **gepoolten Studien** bei 3,93 (p = 0,0036) für den Vergleich mit CEC. Für die ITT-Population der Studie ELIANA bzw. der gepoolten Studien verglichen mit Blinatumomab betrug das OR 2,19 bzw. 2,08. Die Therapien der Vergleichsstudien umfassten in relevantem Umfang auch nachfolgende alloSZT, so dass der Behandlungsvergleich mit Tisagenlecleucel auch den kurativen Ansatz der alloSZT abdeckt.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Auswertung von Grupp et al. (2019) (11) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Auswertung von von Stackelberg et al. (2016) beruht auf Daten von 26 europäischen und US-amerikanischen Zentren. Dabei stammten 69 % (n = 48/70) der Patienten aus der Europäischen Union (EU). Damit wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Hijiya et al. (2012) berichten Ergebnisse für US-amerikanische Patienten, wobei knapp die Hälfte der Patienten (48 %; n = 12/25) als „white“ bezeichnet wird. Auch für diese Betrachtung von für Deutschland relevanten Komparatoren wird damit von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3 Minimale Resterkrankung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung von **Minimale Resterkrankung** – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--------------------------------|---|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD)</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Bei Patienten mit CR oder CRi wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> MRD negativ: < 0,01 % Blastenanteil MRD 0,01 bis < 5 % Blastenanteil MRD \geq 5 % Blastenanteil MRD nicht verfügbar <p>Die Messung erfolgte vor dem Amendment 3 (13.04.2016) des Studienprotokolls mittels PCR und danach mittels Durchflusszytometrie.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD als Non-Responder imputiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Zur Bewertung der MRD wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit als Non-Responder imputiert</p> <p>Bestand ein Ansprechen (CR / CRi) zu Studientag 28 nach Infusion mit Tisagenlecleucel, erfolgte die Messung des MRD-Status zu Tag 28.</p> <p>Lag zu Tag 28 kein CR / CRi vor, so wurde der MRD-Status zum Zeitpunkt des Ansprechens (CR / CRi), empfohlen zu Studienmonat 3 oder 6 bestimmt.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und für die ITT-Population berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95 %- bzw. 98,8 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| CCTL019B2205J ENSIGN | <p><u>Analyse der minimalen Resterkrankung (MRD)</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Bei Patienten mit CR oder CRi wurde zusätzlich der MRD-Status ausgewertet. Folgende MRD-Kategorien waren definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> MRD negativ: < 0,01 % Blastenanteil MRD 0,01 bis < 5 % Blastenanteil MRD \geq 5 % Blastenanteil MRD nicht verfügbar <p>Die Messung erfolgte mittels Durchflusszytometrie in einem Zentrallabor.</p> |

| | |
|--|--|
| <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Patienten der ITT-Population wurden bei der Analyse der MRD als Non-Responder imputiert.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Zur Bewertung der MRD wurde Parameter zum Screening zwischen Woche -16 bis -12 und nach Infusion erhoben. Patienten, die keine Infusion erhalten haben und für die nur Information zum Zeitpunkt des Screenings vorlagen, wurden mit als Non-Responder imputiert</p> <p>Bestand ein Ansprechen (CR / CRi) zu Studientag 28 nach Infusion mit Tisagenlecleucel, erfolgte die Messung des MRD-Status zu Tag 28.</p> <p>Lag zu Tag 28 kein CR / CRi vor, so wurde der MRD-Status zum Zeitpunkt des Ansprechens (CR / CRi), empfohlen zu Studienmonat 3 oder 6 bestimmt.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und für die ITT-Population berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten</p> <p>Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent. Zusätzlich wird für den Anteil der MRD-negativen Patienten das 95 %- bzw. 98,8 %-KI angegeben.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p> | |
| <p>Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel</p> | |
| Grupp et al. 2019 | Berichtet wird die Rate MRD-negativer Patienten nach Erreichen einer Kompletremission. Weitere Angaben zur Operationalisierung waren der Publikation nicht zu entnehmen. |
| <p>Studien zu historischen Vergleichen</p> | |
| Von Stackelberg et al. 2016 | Nicht zutreffend. |
| Gore et al. 2018 | Nicht zutreffend. |
| Hijiya et al. 2011 | Nicht zutreffend. |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Kompletremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Kompletremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]</p> | |

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

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Der Endpunkt der Minimalen Resterkrankung ist durch klare und objektiv bestimmbare Kriterien für das Therapieansprechen definiert. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** wurde das Therapieansprechen außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestimmt. Es

wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Minimalen Resterkrankung keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt **Minimale Resterkrankung** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|---|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Alle Patienten FAS (infused) N = 79 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 97 |
| zu 28 (± 4) Tagen | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 62 (78,5) [67,8; 86,9] | 62 (63,9) [53,5; 73,4] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 60 (75,9) [65,0; 84,9] | 60 (61,9) [51,4; 71,5] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 0 | 0 |
| mit MRD ≥ 5 % | 0 | 0 |
| MRD nicht verfügbar | 2 (2,5) | 2 (2,1) |
| in 3 Monaten | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 65 (82,3) [72,1; 90,0] | 65 (67,0) [56,7; 76,2] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 64 (81,0) [70,6; 89,0] | 64 (66,0) [70,6; 89,0] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 0 | 0 |
| mit MRD ≥ 5 % | 0 | 0 |
| MRD nicht verfügbar | 1 (1,3) | 1 (1,0) |
| in 6 Monaten | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 66 (83,5) [73,5; 90,9] | 66 (68,0) [57,8; 77,1] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 65 (82,3) [72,1; 90,0] | 65 (67,0) [56,7; 76,2] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 0 | 0 |
| mit MRD ≥ 5 % | 0 | 0 |
| MRD nicht verfügbar | 1 (1,3) | 1 (1,0) |
| CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt | | |
| Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-3.1, Tabelle 14.2-3.3, CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 32, Tabelle 34, Tabelle 35, Tabelle 36 | | |

Von den 65 Patienten (82,3 %) des FAS der **ELIANA**-Studie (Datenschnitt: 01. Juli 2019), die innerhalb von **drei Monaten** eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht hatten, wiesen 64 Patienten (81,0 %) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ; siehe Tabelle 4-70). Für einen Patienten (1,3 %) war zu diesem Zeitpunkt keine Messung des MRD-Status verfügbar.

Von den 66 Patienten (83,5 %), die innerhalb von **sechs Monaten** eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht hatten, wiesen bis auf einen alle Patienten keine nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark (MRD negativ) auf (82,3 %).

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 62 Patienten (78,5 %) eine Komplettremission (CR oder CRi). Von diesen 62 Patienten wiederum wiesen 60 Patienten (75,9 %) keine nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Für zwei Patienten war zu Tag 28 (± 4) keine Messung des MRD-Status verfügbar.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission ist daher identisch mit der Anzahl des FAS und der Anteil von Patienten ohne MRD nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 61,9 %, 66,0 % bzw. 67,0 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Bei der Gegenüberstellung von FAS und ITT bei der Bewertung der minimalen Resterkrankung zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit erreichter Komplettremission bzw. im jeweiligen MRD-Status der Patienten für die drei Analysephasen. Die beobachteten Unterschiede der Anteile dieser Patienten am Gesamtkollektiv sind durch den Einschluss solcher Patienten zu erklären, die die Studie vor der Tisagenlecleucel-Infusion beendet haben und bei denen das Ansprechen nicht festgestellt werden konnte. Die Auswertung der der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt **Minimale Resterkrankung** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 64 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75 |
| ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 52 (81,3) [69,5; 89,9] | 52 (69,3) [69,5; 89,9] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 46 (71,9) [59,2; 82,4] | 46 (61,3) [59,2; 82,4] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 1 (1,6) | 1 (1,3) |
| mit MRD ≥ 5 % | 1 (1,6) | 1 (1,3) |
| MRD nicht verfügbar | 4 (6,3) | 4 (5,3) |
| in 3 Monaten | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 45 (70,3) [57,6; 81,1] | 45 (60,0) [57,6; 81,1] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 43 (67,2) [54,3; 78,4] | 43 (57,3) [54,3; 78,4] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 2 (3,1) | 2 (2,7) |
| mit MRD ≥ 5 % | 0 | 0 |
| MRD nicht verfügbar | 0 | 0 |
| in 6 Monaten | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 45 (70,3) [57,6; 81,1] | 45 (60,0) [57,6; 81,1] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 43 (67,2) [54,3; 78,4] | 43 (57,3) [54,3; 78,4] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 2 (3,1) | 2 (2,7) |
| mit MRD ≥ 5 % | 0 | 0 |
| MRD nicht verfügbar | 0 | 0 |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt</p> <p>Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-3.1, Tabelle 14.2-3.3; CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 31, Tabelle 32; Tabelle 34, Tabelle 36</p> | | |

Von den 45 Patienten (70,3 %) des FAS der **ENSIGN**-Studie (Datenschnitt 24. Mai 2019), die innerhalb von **drei Monaten** eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht hatten, wiesen 43 Patienten (67,2 %) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Zwei Patienten zeigten einen positiven MRD-Status von $\geq 0,01$ % bis < 5 % (siehe Tabelle 4-71).

Innerhalb von **sechs Monaten** hatten 45 Patienten (70,3 %) eine Komplettremission erreicht. Bis auf zwei Patienten (3,1 %) mit einer MRD: $\geq 0,01$ % bis < 5 % wiesen 43 Patienten (67,2 %) keine minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ).

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 52 Patienten (81,3 %) eine komplette Remission (CR oder CRi). Von diesen 52 Patienten, wiesen 46 Patienten (71,9 %) nach diesem Zeitraum keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Für vier Patienten war zu Tag 28 (± 4) keine Messung des MRD-Status verfügbar. Zwei Patienten wiesen einen positiven MRD-Status auf (ein Patient mit MRD $\geq 0,01$ % bis < 5 % und ein Patient mit MRD ≥ 5 %).

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrates als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission ist daher identisch mit der Anzahl des FAS und der Anteil von Patienten ohne MRD nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 61,3 %, 57,3 % bzw. 57,3 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Bei der Gegenüberstellung von FAS und ITT bei der Bewertung der minimalen Resterkrankung zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit erreichter Komplettremission bzw. im jeweiligen MRD-Status der Patienten für die drei Analysephasen. Die beobachteten Unterschiede der Anteile dieser Patienten am Gesamtkollektiv sind durch den Einschluss solcher Patienten zu erklären, die die Studie vor der Tisagenlecleucel-Infusion beendet haben und bei denen das Ansprechen nicht festgestellt werden konnte. Die Auswertung der der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt **Minimale Resterkrankung** aus **gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|---|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 143 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 172 |
| gepoolt ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 114 (79,7) [72,2; 86,0] | 114 (66,3) [63,1; 77,7] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 106 (74,1) [66,1; 81,1] | 106 (61,6) [58,0; 73,1] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 1 (0,7) | 1 (0,6) |
| mit MRD ≥ 5 % | 1 (0,7) | 1 (0,6) |
| MRD nicht verfügbar | 6 (4,2) | 6 (3,5) |
| in 3 Monaten | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 110 (76,9) [69,1; 83,6] | 110 (64,0) [60,5; 75,4] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 107 (74,8) [66,9; 81,7] | 107 (62,2) [58,6; 73,7] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 2 (1,4) | 2 (1,2) |
| mit MRD ≥ 5 % | 0 | 0 |
| MRD nicht verfügbar | 1 (0,7) | 1 (0,6) |
| in 6 Monaten | | |
| CR oder CRi, – n (%) [95 %-KI] | 111 (77,6) [69,9; 84,2] | 111 (64,5) [61,2; 76,0] |
| mit MRD negativ (< 0,01 %) | 108 (75,5) [67,6; 82,3] | 108 (62,8) [59,2; 74,3] |
| mit MRD ≥ 0,01 % bis < 5 % | 2 (1,4) | 2 (1,2) |
| mit MRD ≥ 5 % | 0 | 0 |
| MRD nicht verfügbar | 1 (0,7) | 1 (0,6) |
| CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt | | |
| Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 31, Tabelle 32, Tabelle 33, Tabelle 34, Tabelle 35 Tabelle 36 | | |

Von den 110 Patienten (76,9 %) des FAS der **gepoolten Studien ELIANA** und **ENSIGN** (Datenschnitt 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019), die innerhalb von **drei Monaten** eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht hatten, wiesen 107 Patienten (74,8 %) keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Für einen Patienten war zu diesem Zeitpunkt keine Messung des MRD-Status verfügbar, während zwei Patienten MRD-positiv waren (MRD ≥ 0,01 % bis < 5 %) (siehe Tabelle 4 63).

Von den 111 Patienten (77,6 %), die innerhalb von **sechs Monaten** eine komplette Remission (CR oder CRi) erreicht hatten, wiesen 108 Patienten (75,5 %) keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark auf (MRD negativ). Für einen Patienten war zu diesem Zeitpunkt keine Messung des MRD-Status verfügbar und zwei Patienten wiesen einen positiven MRD-Status auf (MRD $\geq 0,01$ % bis < 5 %).

Wird das frühe Therapieansprechen zu **Tag 28 (± 4)** bewertet, erreichten 79,7 % (114 Patienten) eine komplette Remission (CR oder CRi). Von diesen 114 Patienten, wiesen 106 Patienten (74,1 %) keinerlei nachweisbare minimale Resterkrankung im Knochenmark (MRD negativ) auf. Für sechs Patienten war zu diesem Zeitpunkt keine Messung des MRD-Status verfügbar und zwei Patienten wiesen einen positiven MRD-Status auf (Ein Patient mit MRD $\geq 0,01$ % bis < 5 % und ein Patient mit MRD ≥ 5 %).

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrates als Non-Responder imputiert. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission ist daher identisch mit der Anzahl des FAS und der Anteil von Patienten ohne MRD nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten beträgt für die ITT 61,6 %, 62,2 % bzw. 62,8 %. Die Analyse der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Bei der Gegenüberstellung von FAS und ITT bei der Bewertung der minimalen Resterkrankung zeigten sich keine Unterschiede in der Anzahl der Patienten mit erreichter Komplettremission bzw. im jeweiligen MRD-Status der Patienten für die drei Analysephasen. Die beobachteten Unterschiede der Anteile dieser Patienten am Gesamtkollektiv sind durch den Einschluss solcher Patienten zu erklären, die die Studie vor der Tisagenlecleucel-Infusion beendet haben und bei denen das Ansprechen nicht festgestellt werden konnte. Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten des FAS.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Bei Grupp et al. (2019) wurde nach 6 Monaten bei 65 Patienten, die eine Komplettremission (CR) erreicht haben der MRD-Status bestimmt. 99 % der Patienten, die mit einer CR angesprochen haben, waren MRD negativ. Für **ELIANA** betrug der Anteil von Patienten ohne Minimale Resterkrankung für Patienten mit CR / CRi 100 % (FAS), während der Wert für die **gepoolten** Studien **ELIANA** und **ENSIGN** 98 % betrug.

Tabelle 4-73: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt **Minimale Resterkrankung** zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|------------------------------|------------------------------|--|
| Patienten mit CR / CRi MRD negativ (6 Monate) – [%] | 100 | 100 | 99 |
| <hr/> | | | |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Patienten mit CR / CRi MRD negativ (6 Monate) – [%] | 98 | 98 | 99 |
| CR: Komplettremission; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar. Grupp et al. (2019) erwähnen nur Patienten mit CR und MRD-Negativität. | | | |

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Beobachtungsstudie von Grupp et al. (2019) (11) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Zudem ist das Vorliegen einer MRD-Negativität objektiv bestimmbar.

4.3.2.3.4 Remissionsdauer – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-74: Operationalisierung von **Remissionsdauer** – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------|---|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>Analyse der Remissionsdauer (DOR)</u></p> <p><u>Full Analysis Set</u></p> <p>Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-7). Die Remissionsdauer wurde nur bei Erreichen einer Komplettremission (CR und CRi) bestimmt.</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechen als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben und die Remissionsdauer konnte für nicht-infundierte Patienten nicht bestimmt werden. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS.</p> <p><u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten oder an ALL verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9; 12; 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33 und 39 Monaten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| CCTL019B2205J ENSIGN | <p><u>Analyse der Remissionsdauer (DOR)</u></p> <p><u>Full Analysis Set</u></p> <p>Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit von Erreichen der Komplettremission (CR und CRi) bis zum Rezidiv oder ALL-bedingtem Tod (Definition siehe Tabelle 4-7). Die Remissionsdauer wurde nur bei Erreichen einer Komplettremission (CR und CRi)</p> |

| | |
|--|---|
| <p>bestimmt.</p> <p><u>ITT-Population</u></p> <p>Für die ITT-Population wurden nicht-infundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechen als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben und die Remissionsdauer konnte für nicht-infundierte Patienten nicht bestimmt werden. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl des FAS.<u>Zensierung:</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten oder an ALL verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert.</p> <p>Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer nach 3; 6; 9; 12; 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33, 36, 39, 42 und 45 Monaten sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p> | |
| Beobachtungsstudien mit Tisagenlecleucel | |
| Grupp et al. 2019 | Berichtet wird die Dauer der Remission ab Infusion von Tisagenlecleucel. Weitere Angaben zur Definition des Ansprechens waren der Publikation nicht zu entnehmen. |
| Studien zu historischen Vergleichen | |
| Von Stackelberg et al. 2016 | Die Remissionsdauer ist als mediane Zeit zwischen erstmalig festgestellter Remission bis zum hämatologisch bestätigten Rezidiv definiert und wird aus den Kaplan-Meier Schätzern für die Zeit bis zum hämatologisch festgestellten Rezidiv geschätzt. |
| Gore et al. 2018 | Nicht zutreffend. |
| Hijiya et al. 2011 | Patienten in Remission wurden zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung zensiert. Weitere Angaben zur Operationalisierung des Endpunktes waren der Publikation nicht zu entnehmen. |
| <p>ALL: Akute Lymphatische Leukämie; CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; DOR: Duration of Remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KM: Kaplan-Meier-Schätzer.</p> <p>Für die Auswertung der historischen Vergleiche wurde die Charakteristika der Tisagenlecleucel-</p> | |

| |
|--|
| Studienpopulationen denen der historischen Vergleiche angepasst. |
|--|

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

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die dem Endpunkt der Remissionsdauer zugrundeliegenden Ereignisse ALL-bedingter Tod und Rezidiv sind klar definiert und objektivierbar. In den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** erfolgte die Bestimmung außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Daher wird davon ausgegangen, dass für den Endpunkt der Remissionsdauer keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel |
|--|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Patienten mit CR / CRi FAS (infused) N^o = 66 |
| Ereignisse – n (%) | 24 (36,4) ^a |
| Zensierungen – n (%) | 42 (63,6) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | |
| Maximum | 41,2 |
| Median | 10,6 |
| Remissionsdauer – Monate [95 %-KI] | |
| Median | n. b. [17,8; n. b.] |
| Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | |
| Monat 3 | 93,5 [83,6; 97,5] |
| Monat 6 | 80,8 [68,0; 88,9] |
| Monat 9 | 67,4 [53,2; 78,1] |
| Monat 12 | 67,4 [53,2; 78,1] |
| Monat 15 | 65,1 [50,8; 76,3] |
| Monat 18 | 62,7 [48,1; 74,3] |
| Monat 21 | 60,3 [45,5; 72,3] |
| Monat 24 | 57,9 [43,0; 70,2] |
| Monat 27 | 57,9 [43,0; 70,2] |
| Monat 30 | 55,3 [40,2; 68,0] |
| Monat 33 | 52,2 [36,9; 65,5] |
| Monat 36 | 52,2 [36,9; 65,5] |
| Monat 39 | 52,2 [36,9; 65,5] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N^o: Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar;</p> <p>a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder CRi.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 23; keine Bewertung verfügbar n = 2; neue Krebstherapie n = 9; Stammzelltransplantation n = 8.</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-6.1, Tabelle 14.2-10.5</p> | |

Zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnittes der Studie **ELIANA** (01. Juli 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (**FAS**), 66 Patienten eine Komplettremission (CR / CRi; IRC Bewertung). Bei 24 dieser 66 Patienten (36,4 %) wurden ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder ALL-bedingtem Tod beschrieben. Es wurden 42 Patienten (63,6 %) zensiert, 23 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens, 8 Patienten aufgrund einer Stammzelltransplantation, 9 Patienten erhielten eine neue Krebstherapie und für 2 Patienten lag keine Bewertung vor (siehe Tabelle 4-75).

Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht

Die Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben lag zwölf Monate nach Erreichen einer Komplettremission bei 67,4 %, nach 24 Monaten bei 57,9 % und nach 39 Monaten bei 52,2 % (siehe Tabelle 4-75).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / CRi des FAS ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 01JUL2019

Figure 14.2-6.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

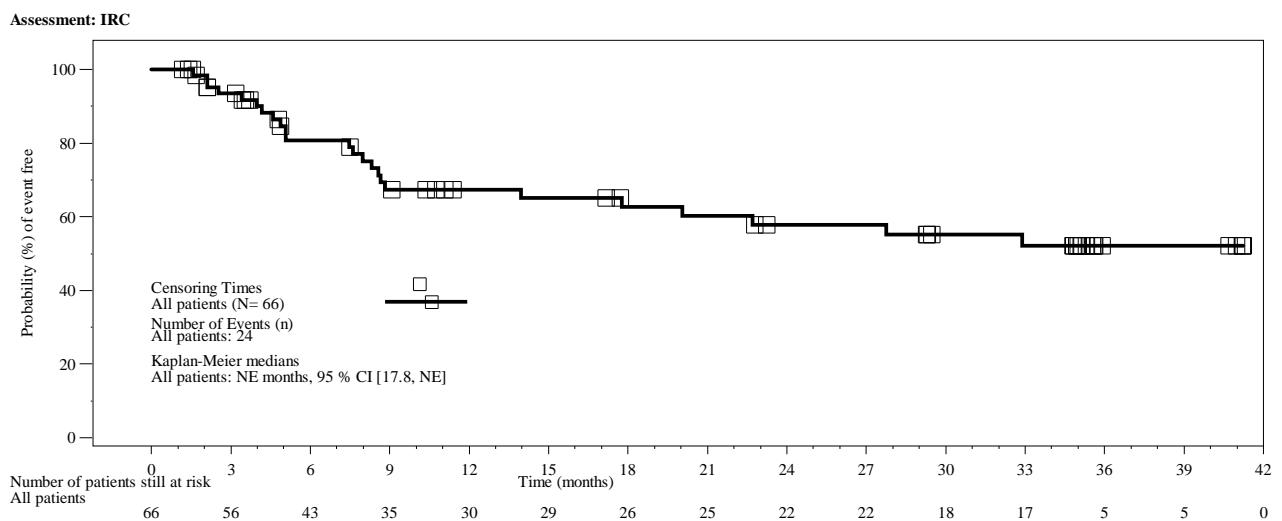


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ELIANA** (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019

CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; DOR: Duration of Remission [*Remissionsdauer*]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [*Hämatopoetische Stammzelltransplantation*]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten mit CR oder CRi; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]

Tabelle 4-76: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel |
|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019 | Patienten mit CR / CRi FAS (infused) N' = 45 |
| Ereignisse – n (%) | 13 (28,9) ^a |
| Zensierungen – n (%) | 32 (71,1) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | |
| Maximum | 47,1 |
| Median | 11,0 |
| Remissionsdauer – Monate [95 %-KI] | |
| Median | n. b. [13,6; n. b.] |
| Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | |
| Monat 3 | 95,6 [83,4; 98,9] |
| Monat 6 | 79,5 [62,9; 89,3] |
| Monat 9 | 73,6 [56,2; 84,9] |
| Monat 12 | 70,5 [52,8; 82,6] |
| Monat 15 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 18 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 21 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 24 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 27 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 30 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 33 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 36 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 39 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 42 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| Monat 45 | 62,8 [43,9; 76,9] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar;</p> <p>a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder CRi.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 14; keine Bewertung verfügbar n = 9; neue Krebstherapie n = 5; Stammzelltransplantation n = 4.</p> <p>Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-6.1, Tabelle 14.2-10.5.1</p> | |

Zum Zeitpunkt des aktuellsten Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS), 45 Patienten eine Komplettremission (CR / CRi; IRC Bewertung). Bei 13 dieser 45 Patienten (28,9 %) traten ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder ALL-bedingtem Tod ein. Dagegen wurden 32 Patienten (71,1 %) zensiert, 14 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens, 4 Patienten aufgrund einer Stammzelltransplantation, 5 Patienten erhielten eine neue Krebstherapie und für 9 Patienten lag keine Bewertung vor (siehe Tabelle 4-75).

Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht

Die Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben lag 12 Monate nach Erreichen der Komplettremission bei 70,5 % und blieb ab Monat 15 unverändert bei 62,8 % (siehe Tabelle 4-75). Dabei auffällig ist das sich abzeichnende Plateau ab Monat 15 (siehe Abbildung 29).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / CRi des FAS ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-6.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Efficacy analysis set

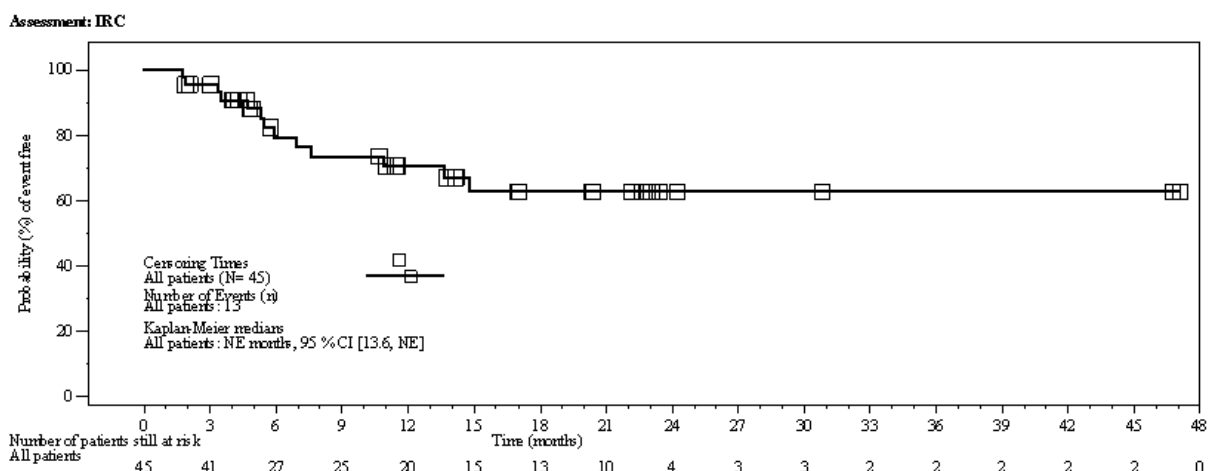


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus Studie **ENSIGN (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019

CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; DOR: Duration of Remission [*Remissionsdauer*]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [*Hämatopoetische Stammzelltransplantation*]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten mit CR oder CRi; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Endpunkt **Remissionsdauer** aus **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel |
|---|--|
| gepoolt ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | Patienten mit CR / CRi FAS (infused) N' = 111 |
| Ereignisse – n (%) | 37 (33,3) ^a |
| Zensierungen – n (%) | 74 (66,7) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | |
| Maximum | 47,1 |
| Median | 10,9 |
| Remissionsdauer – Monate [95 %-KI] | |
| Median | n. b. [20,0; n. b.] |
| Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | |
| Monat 3 | 94,3 [87,8; 97,4] |
| Monat 6 | 80,3 [70,9; 87,0] |
| Monat 9 | 69,9 [59,3; 78,2] |
| Monat 12 | 68,6 [58,0; 77,1] |
| Monat 15 | 64,4 [53,3; 73,5] |
| Monat 18 | 62,8 [51,5; 72,1] |
| Monat 21 | 61,2 [49,8; 70,8] |
| Monat 24 | 59,3 [47,7; 69,2] |
| Monat 27 | 59,3 [47,7; 69,2] |
| Monat 30 | 57,0 [44,8; 67,4] |
| Monat 33 | 54,1 [41,3; 65,2] |
| Monat 36 | 54,1 [41,3; 65,2] |
| Monat 39 | 54,1 [41,3; 65,2] |
| Monat 42 | 54,1 [41,3; 65,2] |
| Monat 45 | 54,1 [41,3; 65,2] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar;</p> <p>a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder CRi.</p> <p>b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 37; keine Bewertung verfügbar n = 11; neue Krebstherapie n = 14; Stammzelltransplantation n = 12.</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 37, Tabelle 45</p> | |

In der Auswertung der Daten aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt: 1. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (**FAS**; N = 143), 111 Patienten eine Komplettremission (CR / CRi; IRC Bewertung). Bei 37 dieser 111 Patienten (28,9 %) traten ab Erreichen der Komplettremission Ereignisse in Form eines Rezidivs oder ALL-bedingtem Tod ein. Dagegen wurden 74 Patienten (66,7 %) zensiert, 37 Patienten aufgrund eines anhaltenden Ansprechens, 12 Patienten aufgrund einer Stammzelltransplantation, 14 Patienten erhielten eine neue Krebstherapie und für 11 Patienten lag keine Bewertung vor (siehe Tabelle 4-77).

Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht

Die Wahrscheinlichkeit für das krankheitsfreie Überleben lag zwölf Monate nach Erreichen der Komplettremission bei 68,6 % nach 24 Monaten bei 59,3 % und nach 39 Monaten bei 54,1 % (siehe Tabelle 4-77). Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige sinken ab Monat 12 und ein sich abzeichnendes Plateau ab Monat 33 (siehe Abbildung 30).

Die Kaplan-Meier-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / CRi des FAS ist nachfolgend dargestellt.

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date B2202: 01July2019 B2205:24May2019

Figure 1 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of remission (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC

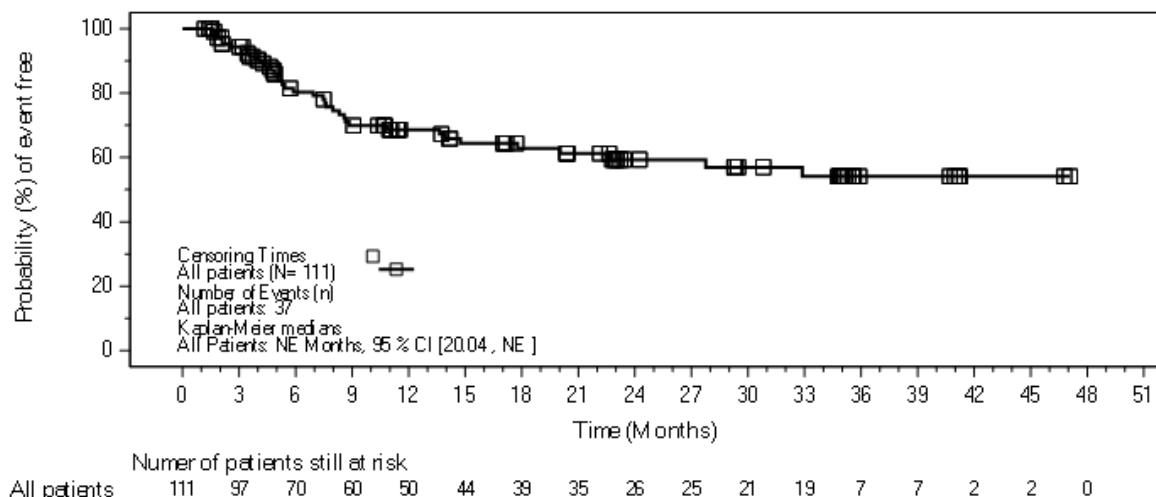


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **Remissionsdauer** aus **gepoolten Studien** (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01 Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24 Mai 2019)

CI: Confidence Intervall [*Konfidenzintervall*]; CR: Complete Remission [*Komplettremission*]; CRi: Complete Remission with incomplete Blood Count Recovery [*Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte*]; DOR: Duration of Remission [*Remissionsdauer*]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [*Hämatopoetische*

Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten mit CR oder CRi; NE: not estimable [*nicht bestimmbar*]

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Bei der Auswertung von Grupp et al. (2019) zeigten noch 72 % der Patienten 6 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion ein Ansprechen. Für **ELIANA** war zum Zeitpunkt von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion noch 80,8 % der Patienten in Remission während es bei den **gepoolten** Studien **ELIANA** und **ENSIGN** noch 80,3 % der Patienten waren. Die Auswertung stützt die Beobachtungen der klinischen Studien, bei denen eine Plataubildung ab Monat 33 beobachtet wurde.

Tabelle 4-78: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt **Remissionsdauer** zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | gepoolt (FAS) |
|--|-------------------------------------|--------------|---------------|
| Remissionsdauer (DOR) nach 6 Monate | 72 % | 80,8 % | 80,3 % |
| DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>] | | | |

Vergleich mit historischen Kontrollen

Tabelle 4-79: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** für den Endpunkt **Remissionsdauer** gegenüber **Blinatumomab** (von Stackelberg et al. 2016)

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel ^a | | Blinatumomab (mit oder ohne nachfolgende alloSZT) |
|---|---------------------------------------|---|---|
| ELIANA vs. von Stackelberg et al. 2016 | ELIANA FAS (infused) N' = 66 | ELIANA ITT (enrolled) N = k. A. | von Stackelberg et al. FAS N' = 27 |
| mediane Beobachtungsdauer – Monate | 10,6 | k. A. | 11,5 |
| mediane Remissionsdauer – Monate [95 %-KI] | n. b. [17,8; n. b.] | k. A. | 5,2 |
| Gepoolt (ELIANA + ENSIGN) vs. von Stackelberg et al. 2016 | Gepoolt FAS (infused) N' = 111 | Gepoolt ITT (enrolled) N = k. A. | von Stackelberg et al. FAS N = 27 |
| mediane Beobachtungsdauer – Monate | 10,9 | k. A. | 11,5 |
| mediane Remissionsdauer – Monate [95 %-KI] | n. b. [20,0; n. b.] | k. A. | 5,2 |
| alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Patienten mit Remission; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate [<i>Gesamtansprechrates</i>] | | | |
| a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Analyse der Studien ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019). | | | |
| Quelle: (13, 14) | | | |

Tabelle 4-80: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** für den Endpunkt **Remissionsdauer** gegenüber **CEC** (Hijiya et al. 2011)

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel^a | | CEC <i>(mit oder ohne nachfolgende alloSZT)</i> |
|---|--|--|---|
| ELIANA vs. Hijiya et al. 2011 | ELIANA FAS (infused) N' = 66 | ELIANA ITT (enrolled) N = k. A. | Hijiya et al. 2011 FAS N = 25 |
| mediane Beobachtungsdauer – Monate | 10,6 | k. A. | k. A |
| mediane Remissionsdauer – Monate [95 %-KI] | n. b. [17,8; n. b.] | k. A | 16,8 |
| Gepoolt (ELIANA + ENSIGN) vs. Hijiya et al. 2011 | Gepoolt FAS (infused) N' = 111 | Gepoolt ITT (enrolled) N = k. A. | Hijiya et al. 2011 FAS N = 25 |
| mediane Beobachtungsdauer – Monate | 10,9 | k. A. | k. A |
| mediane Remissionsdauer – Monate [95 %-KI] | n. b. [20,0; n. b.] | k. A. | 16,8 |

alloSZT: Allogene Stammzelltransplantation; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Patienten mit Remission; OR: Odds Ratio; ORR: Overall Response Rate [*Gesamtansprechrates*]

a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Analyse der Studien ELIANA und ENSIGN (Datenschnitt 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019).
Quelle: (13, 14)

Die mediane Remissionsdauer wurde für die aktuellsten Datenschnitte der beiden Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sowie in der Analyse der gepoolten Studien noch nicht erreicht. Für CEC (Hijiya et al. 2011) wurde eine Remissionsdauer von 16,8 Monaten berichtet.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Beobachtungsstudie von Grupp et al. (2019) (11) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Auswertungen von Stackelberg et al. (2016) bzw. Gore et al. (2018) beruhen auf Daten von 26 europäischen und US-amerikanischen Zentren. Dabei stammten 69 % (n = 48/70) der Patienten aus der Europäischen Union (EU). Damit wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Hijjiya et al. (2012) berichten Ergebnisse für US-amerikanische Patienten, wobei knapp die Hälfte der Patienten (48 %; n = 12/25) als „white“ bezeichnet wird. Auch für diese Betrachtung von für Deutschland relevanten Komparatoren wird damit von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.5 Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von **ereignisfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------------|--|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)</u></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Antikrebstherapie (eingeschlossen Brückentherapie, ausgeschlossen SZT).</p> <p>Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression</p> <p>Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von Tod.</p> <p>Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der Brückentherapie.</p> <p>Alle anderen Patienten, die weder eine Brückentherapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten, nicht verstorben waren und kein Therapieversagen erfuhren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert. Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 im Rahmen der Studienvisiten</p> <p>Die Bewertung zur Analyse des EFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und die ITT-Population, berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|----------------------------------|--|
| | <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 42 sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| <p>CCTL019B2205 J ENSIGN</p> | <p><u>Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS)</u> <u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache nach Remission oder bis zum Therapieversagen. Ein Therapieversagen war definiert als fehlendes Therapieansprechen in der Studie und Ende der Studienteilnahme aufgrund von Tod, UE, mangelnder Wirksamkeit oder Einleitung einer neuen Antikrebstherapie.</p> <p><u>ITT-Population:</u></p> <p>Das ereignisfreie Überleben war definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Antikrebstherapie (eingeschlossen Brückentherapie, ausgeschlossen SZT).</p> <p>Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression</p> <p>Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Studienabbruch aufgrund von Tod.</p> <p>Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der Brückentherapie.</p> <p>Alle anderen Patienten, die weder eine Brückentherapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.</p> <p><u>Zensierung</u></p> <p>Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt kein Rezidiv erlitten, nicht verstorben waren und kein Therapieversagen erfuhren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhielten, wurden zum Datum der SZT zensiert. Zensierungen erfolgten bei:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • SZT <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Primäre Nachbeobachtung: Studienmonat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 im Rahmen der Studienvisiten</p> <p>Die Bewertung zur Analyse des EFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2).</p> <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS und die ITT-Population, berichtet. Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten.</p> <p>Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben alle 3 Monate zwischen Monat 3 und Monat 42 sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|---|---|
| Beobachtungsstudien mit Tisagenlecleucel | |
| (Grupp et al. 2019) | Berichtet wird die Rate ereignisfreier Patienten ab Infusion von Tisagenlecleucel. Weitere Angaben zur Definition des Ansprechens waren der Publikation nicht zu entnehmen. |
| Studien zu historischen Vergleichen | |
| Von Stackelberg et al. 2016 | Nicht zutreffend. |
| Gore et al. 2018 | Nicht zutreffend. |
| Hijiya et al. 2011 | Nicht zutreffend. |
| EFS: Event-Free Survival [<i>ereignisfreies Überleben</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis | |

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

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Die dem Endpunkt des ereignisfreien Überlebens zugrundeliegenden Ereignisse Tod, Rezidiv oder Therapieversagen sind klar definiert und objektivierbar. Es wird daher davon ausgegangen, dass für den Endpunkt des ereignisfreien Überlebens keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt **ereignisfreies Überleben** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 79 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 97 |
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 36 (45,6) | 47 (48,5) |
| Zensierungen – n (%) | 43 (54,4) ^a | 50 (51,5) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 42,2 | 44,6 |
| Median | 9,1 | 7,0 |
| Ereignisfreies Überleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | 23,7 [9,2; n. b.] | 16,4 [9,0; n. b.] |
| Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 83,4 [73,1; 90,0] | 78,1 [68,4; 85,1] |
| Monat 6 | 71,7 [59,8; 80,6] | 72,0 [61,6; 80,1] |
| Monat 9 | 63,8 [51,4; 73,9] | 62,6 [51,4; 71,9] |
| Monat 12 | 57,2 [44,5; 68,0] | 52,6 [41,1; 62,9] |
| Monat 15 | 55,3 [42,5; 66,3] | 51,1 [39,5; 61,5] |
| Monat 18 | 55,3 [42,5; 66,3] | 49,4 [37,8; 60,0] |
| Monat 21 | 51,3 [38,4; 62,8] | 47,7 [36,0; 58,4] |
| Monat 24 | 49,3 [36,3; 61,0] | 45,8 [34,2; 56,8] |
| Monat 27 | 49,3 [36,3; 61,0] | 44,0 [32,3; 55,1] |
| Monat 30 | 47,0 [34,0; 59,0] | 44,0 [32,3; 55,1] |
| Monat 33 | 47,0 [34,0; 59,0] | 42,0 [30,3; 53,3] |
| Monat 36 | 44,4 [31,3; 56,8] | 39,7 [27,9; 51,2] |
| Monat 39 | 44,4 [31,3; 56,8] | 39,7 [27,9; 51,2] |
| Monat 42 | 44,4 [31,3; 56,8] | 39,7 [27,9; 51,2] |
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt | | |
| a: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 23; keine Bewertung verfügbar n = 2; neue Krebstherapie n = 9; Stammzelltransplantation n = 9. | | |
| b: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n = 23; keine Bewertung verfügbar n = 2; neue Krebstherapie n = 9; Stammzelltransplantation n = 9; Studienabbruch vor Infusion n = 7. | | |
| Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-8.1, Tabelle 14.2-10.5, CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 39, Tabelle 46 | | |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ELIANA** (01. Juli 2019) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS; N = 79), bei 36 Patienten (45,6 %) Ereignisse in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache nach erreichter Remission ein. Dagegen wurden 43 Patienten (54,4 %) zensiert; 23 Patienten aufgrund eines ereignisfreien Überlebens, 9 Patienten aufgrund einer Stammzelltransplantation, 9 Patienten erhielten eine neue Krebstherapie und für 2 Patienten lag keine Bewertung vor (siehe Tabelle 4-82).

Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 23,7 Monate.

Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben 12 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug 57,2 % [44,5; 68,0], nach 24 Monaten 49,3 % [36,3; 61,0] und nach 39 Monaten 44,4 % [31,3; 56,8]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken ab Monat 10 und ein sich abzeichnendes Plateau ab Monat 35 (siehe Abbildung 31).

Unter allen in die Studie **ELIANA** eingeschlossenen Patienten (ITT; N = 97), traten 47 Ereignisse (48,5 % der Patienten) in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache ein und das mediane ereignisfreie Überleben betrug 16,4 Monate. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 12, 24 bzw. 39 Monate betrug 52,6 % [41,1; 62,9], 45,8 % [34,2; 56,8] bzw. 39,7 % [27,9; 51,2]. Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten des FAS (siehe Tabelle 4-82) und es zeichnete sich analog der FAS ein Plateau ab Monat 36 (siehe Abbildung 32).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben des FAS bzw. der ITT ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2202 - Analysis cut-off date: 01JUL2019

Figure 14.2-8.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

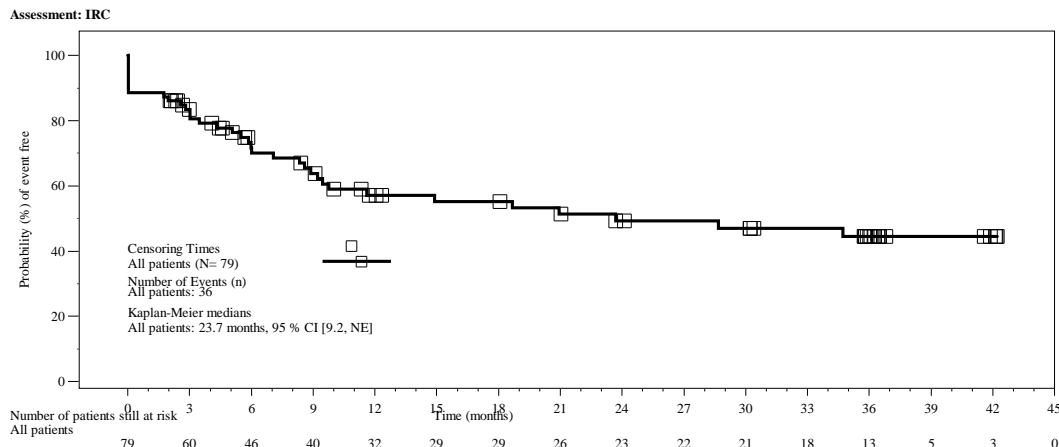


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA (FAS) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; EFS: Event-Free Survival [ereignisfreies Überleben]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Hämatopoetische Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]

CCTL019B2202 GermanDossier - Analysis cut-off date: 01-July-2019

Figure 3 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Enrolled set

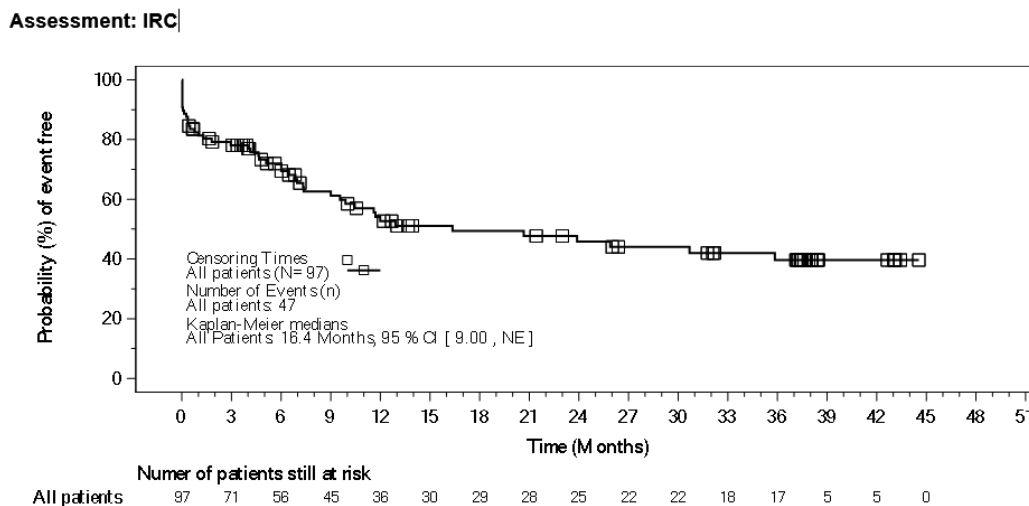


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt ereignisfreies Überleben aus Studie ELIANA (ITT) mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 01. Juli 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; EFS: Event-Free Survival [ereignisfreies Überleben]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Hämatopoetische Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt **ereignisfreies Überleben** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|---|--|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 64 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 75 |
| ENSIGN Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 28 (43,8) | 37 (49,3) |
| Zensierungen – n (%) | 36 (56,3) ^a | 38 (50,7) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 48,1 | 49,2 |
| Median | 5,8 | 6,0 |
| Ereignisfreies Überleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | 15,6 [6,4; n. b.] | 9,3 [5,4; n. b.] |
| Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 72,7 [59,7; 82,1] | 71,6 [59,8; 80,5] |
| Monat 6 | 67,0 [53,5; 77,4] | 61,1 [48,7; 71,3] |
| Monat 9 | 56,0 [41,7; 68,1] | 53,6 [40,9; 64,8] |
| Monat 12 | 53,6 [39,3; 66,0] | 49,7 [36,8; 61,3] |
| Monat 15 | 51,0 [36,5; 63,7] | 47,5 [34,6; 59,3] |
| Monat 18 | 47,8 [33,0; 61,1] | 44,7 [31,5; 57,0] |
| Monat 21 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 24 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 27 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 30 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 33 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 36 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 39 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 42 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 45 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| Monat 48 | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar | | |
| a: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n = 14; keine Bewertung verfügbar: n = 9; neue Krebstherapie n = 7; Stammzelltransplantation n = 6. | | |
| b: Gründe für Zensierungen: Kein Ereignis n = 14; keine Bewertung verfügbar: n = 9; neue Krebstherapie n = 7; Stammzelltransplantation n = 6, Studienabbruch vor Infusion n = 2 | | |
| Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.2-8.1, Tabelle 14.2-10.5.1, CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 39, Tabelle 46 | | |

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **ENSIGN** (24. Mai 2019) traten unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (FAS: N = 64), bei 28 Patienten (43,8 %) Ereignisse in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache nach erreichter Remission ein. Dagegen wurden 36 Patienten (56,3 %) zensiert; 14 Patienten aufgrund eines ereignisfreien Überlebens, 6 Patienten aufgrund einer Stammzelltransplantation, 7 Patienten erhielten eine neue Krebstherapie und für 9 Patienten lag keine Bewertung vor (siehe Tabelle 4-83).

Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 15,6 Monate.

Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben 12 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug 53,6 % [39,3; 66,0] und blieb nach 18 Monaten unverändert bei 47,8 % [33,0; 61,1]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken bereits ab Monat 9 und ein sich abzeichnendes Plateau ab Monat 16 (siehe Abbildung 33).

Unter allen in die Studie **ENSIGN** eingeschlossenen Patienten (ITT: N = 75), traten 37 Ereignisse (49,3 % der Patienten) in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache ein und das mediane ereignisfreie Überleben betrug 9,3 Monate. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 12, 24 bzw. 39 Monate betrug 49,7 % [36,8; 61,3], 41,9 % [28,6; 54,6] bzw. 41,9 % [28,6; 54,6]. Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten des FAS (siehe Tabelle 4-83) und es zeichnete sich analog der FAS ein Plateau ab Monat 21 (siehe Abbildung 34).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben des FAS bzw. der ITT ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019B2205J - Analysis cut-off date: 24MAY2019

Figure 14.2-8.1 (Page 2 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

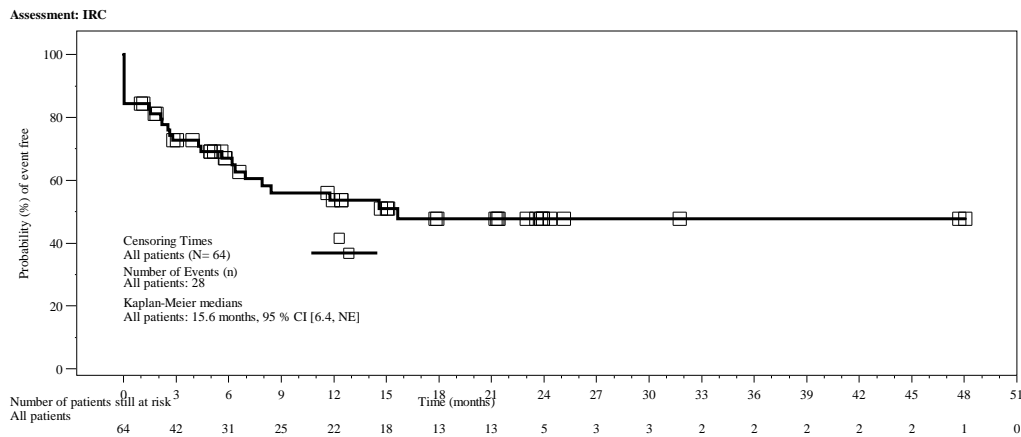


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **ereignisfreies Überleben** aus Studie **ENSIGN (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; EFS: Event-Free Survival [ereignisfreies Überleben]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Hämatopoetische Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]

CCTL019B2205 GermanDossier ~~pedALL~~ - Analysis cut-off date: 24May2019

Figure 3 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Enrolled set

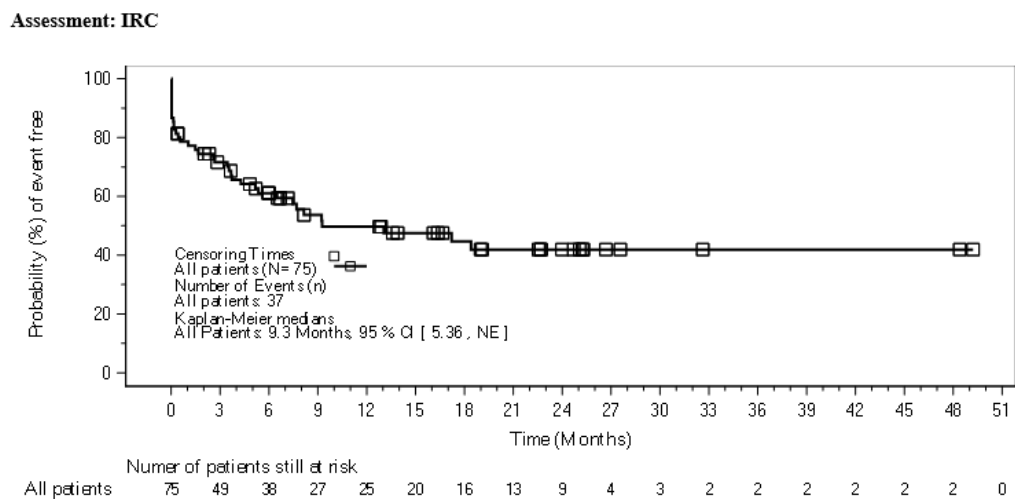


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **ereignisfreies Überleben** aus Studie **ENSIGN (ITT)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Datenschnitt: 24. Mai 2019

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; EFS: Event-Free Survival [ereignisfreies Überleben]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Hämatopoetische Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt **ereignisfreies Überleben** aus **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|---|
| | Alle Patienten FAS (infused) N = 143 | Alle Patienten ITT (enrolled) N = 172 |
| gepoolt | | |
| ELIANA – Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | |
| ENSIGN – Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | |
| Ereignisse – n (%) | 64 (44,8) | 84 (48,8) |
| Zensierungen – n (%) | 79 (55,2) ^a | 88 (51,2) ^b |
| Beobachtungsdauer – Monate | | |
| Maximum | 48,1 | 49,2 |
| Median | 7,1 | 6,5 |
| Ereignisfreies Überleben – Monate [95 %-KI] | | |
| Median | 20,9 [9,5; n. b.] | 13,0 [9,0; 30,7] |
| Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | |
| Monat 3 | 78,6 [70,9; 84,6] | 75,3 [68,0; 81,1] |
| Monat 6 | 69,6 [61,0; 76,7] | 67,2 [59,4; 73,9] |
| Monat 9 | 60,4 [51,2; 68,4] | 58,7 [50,4; 66,1] |
| Monat 12 | 55,6 [46,2; 64,0] | 51,3 [42,8; 59,2] |
| Monat 15 | 53,4 [43,9; 61,9] | 49,5 [40,9; 57,5] |
| Monat 18 | 52,2 [42,6; 60,9] | 47,4 [38,8; 55,6] |
| Monat 21 | 49,6 [40,0; 58,6] | 45,3 [36,5; 53,6] |
| Monat 24 | 48,1 [38,3; 57,3] | 44,0 [35,2; 52,5] |
| Monat 27 | 48,1 [38,3; 57,3] | 42,5 [33,6; 51,2] |
| Monat 30 | 46,2 [36,1; 55,7] | 42,5 [33,6; 51,2] |
| Monat 33 | 46,2 [36,1; 55,7] | 40,8 [31,7; 49,8] |
| Monat 36 | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| Monat 39 | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| Monat 42 | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| Monat 45 | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| Monat 48 | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar | | |
| a: Gründe für Zensierungen Kein Ereignis n = 37; keine Bewertung verfügbar n = 11; neue Krebstherapie n = 16; Stammzelltransplantation n = 15 | | |
| b: Gründe für Zensierungen Kein Ereignis n = 37; keine Bewertung verfügbar n = 11; neue Krebstherapie n = 16; Stammzelltransplantation n = 15, Studienabbruch vor Infusion n = 9 | | |
| Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 38, Tabelle 39, Tabelle 45, Tabelle 46 | | |

In der Auswertung der Daten aus den **gepoolten Studien** (Datenschnitt: 1. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019) erreichten von den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben

(FAS: N = 143), bei 64 Patienten (44,8 %) Ereignisse in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache nach erreichter Remission ein. Dagegen wurden 79 Patienten (55,2 %) zensiert; 37 Patienten aufgrund eines ereignisfreien Überlebens, 15 Patienten aufgrund einer Stammzelltransplantation, 16 Patienten erhielten eine neue Krebstherapie und für 11 Patienten lag keine Bewertung vor (siehe Tabelle 4-84).

Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 20,9 Monate.

Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben 12 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion betrug 55,6 % [46,2; 64,0], nach 24 Monaten 48,1 % [38,3; 57,3] und nach 39 Monaten 43,9 % [33,4; 53,9]. Dabei auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken ab Monat 10 und ein sich abzeichnendes Plateau ab Monat 35 (Abbildung 35).

Unter allen in die gepoolten Studien eingeschlossenen Patienten (ITT: N = 172), traten 84 Ereignisse (48,8 % der Patienten) in Form von Rezidiv, Therapieversagen oder Tod jedweder Ursache ein und das mediane ereignisfreie Überleben betrug 13,0 Monate. Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben nach 12, 24 bzw. 39 Monate betrug 51,3 % [42,8; 59,2], 44,0 % [35,2; 52,5] bzw. 38,8 % [29,3; 48,1]. Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten des FAS (siehe Tabelle 4-83) und es zeichnete sich analog der FAS ein Plateau ab Monat 36 (siehe Abbildung 36).

Die Kaplan-Meier-Kurve für das ereignisfreie Überleben des FAS bzw. der ITT ist nachfolgend dargestellt.

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date B2202: 01July2019 B2205:24May2019

Figure 2 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC

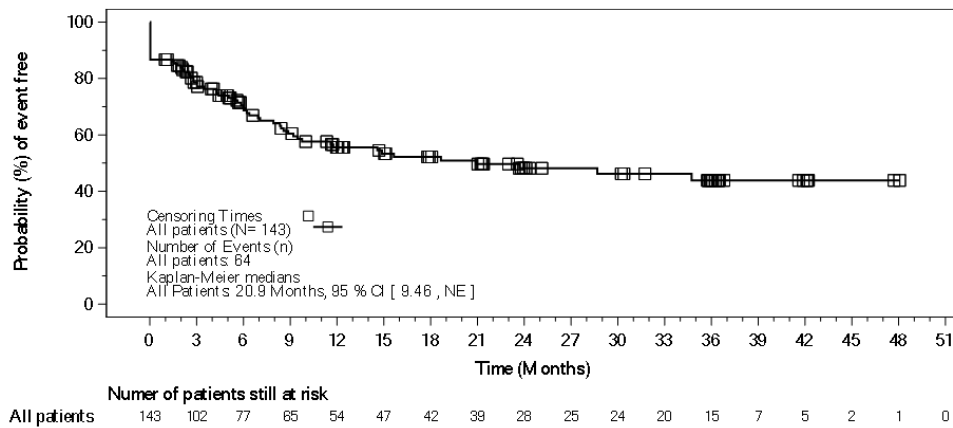


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **ereignisfreies Überleben** aus **gepoolten Studien (FAS)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019)

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; EFS: Event-Free Survival [ereignisfreies Überleben]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Hämatopoetische Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]

German Dossier pedALL - Analysis Cut-off date B2202: 01July2019 B2205:24May2019

Figure 3 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Enrolled set

Assessment: IRC

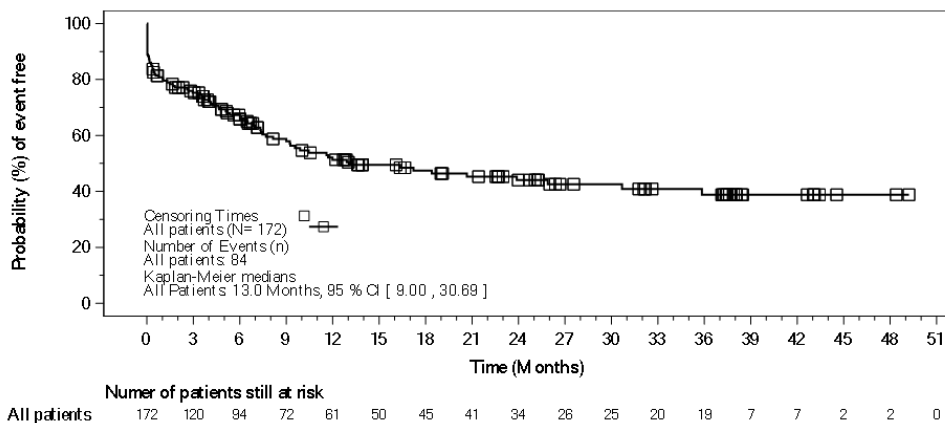


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Darstellung für Endpunkt **ereignisfreies Überleben** aus **gepoolten Studien (ITT)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) + ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019)

CI: Confidence Intervall [Konfidenzintervall]; EFS: Event-Free Survival [ereignisfreies Überleben]; HSCT: Hematopoietic Stem Cell Transplantation [Hämatopoetische Stammzelltransplantation]; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention to Treat; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; NE: not estimable [nicht bestimmbar]

Nach zwölf Monaten lag die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens in der Studie **ELIANA** bei 55,9 %, in der Studie **ENSIGN** bei 44,0 % sowie in der **gepoolten Auswertung** aus den Studien ELIANA und ENSIGN bei 51,3 %.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien

Die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben beträgt in der CIBMTR Register Analyse von Grupp et al. (2019) 6 Monate nach Tisagenlecleucelinfusion 66 %. Für ELIANA beträgt die Wahrscheinlichkeit für ein ereignisfreies Überleben zum Zeitpunkt 6 Monate nach Infusion 71,7 % (ITT: 72,0 %) bzw. für die gepoolten Studien 69,6 % (ITT: 67,2 %). Die Beobachtungsstudie stützt die Beobachtungen der klinischen Studien.

Tabelle 4-85: Ergebnisse des Vergleichs für den Endpunkt **Ereignisfreie Patienten** zwischen der CIBMTR Registeranalyse und klinischen Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | 71,7 [59,8; 80,6] | 72,0 [61,6; 80,1] | 66 |
| <hr/> | | | |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | 69,6 [61,0; 76,7] | 67,2 [59,4; 73,9] | 66 |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Beobachtungsstudie von Grupp et al. (2019) (11) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-86: Operationalisierung des Endpunkts **Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**

| Studie | Operationalisierung |
|-------------------------------|---|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>UE sind in der Studie ELIANA wie folgt definiert:</p> <p>Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden, einer Therapie bedürfen oder Veränderungen in der Studienmedikation nach sich ziehen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht und im eCRF dokumentiert. Die Erhebung von UE während eines Krankenhausaufenthalts erfolgt mittels eines speziell dafür konzipierten CRF, welcher die Tisagenlecleucel bedingte Toxizität, Schwere, Intervention und das Ansprechen auf diese Intervention erfasste.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Falls für das gewünschte UE keine Schweregradeinteilung gemäß CTCAE existiert, wird das UE als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich eingestuft. Grad 5 (Tod) der CTCAE-Klassifizierung wird nicht vorgenommen, sondern diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst. Eine Ausnahme stellen UE dar, die während der Leukapherese auftreten. Diese UE werden, sofern die Leukapherese während und nicht vor der Einwilligung in die Studie stattfindet, gemäß Studienprotokoll berichtet. [Ref. Studienprotokoll]</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><u>Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4</u></p> |

| Studie | Operationalisierung | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------|-------------|-----|-----------------------------------|-----------------------------|----|--------------|----|--------|----|------------------------|----|-------------|----|--------------------|--------------------|-----|--|-------------------------|-----|-----------|---|-----|--|--|-----|----------------------------|----------------------------|-----|
| | <p>UE wurden differenziert nach Schweregrad auf Patientenebene dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Da Tisagenlecleucel nur einmal verabreicht wird, ist eine Darstellung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ab Infusion nicht sinnvoll.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatal oder lebensbedrohlich • Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung • Führen zu einer/m Anomalie/Geburtsdefekt • Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten gefährdendes Ereignis oder Ereignis, was einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zur Verhinderung der oben aufgelisteten Folgen bedarf • Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen. <p>Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehen oder freiwillige und geplante Hospitalisierungen sind, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen und keine Verschlimmerung des Allgemeinzustands umfassen.</p> <p><u>Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</u></p> <p>AESI sind UE der Prüfmedikation (Tisagenlecleucel), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Die Definition dieser UE von speziellem Interesse wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Eine umfassende Beschreibung der UE von speziellem Interesse für Tisagenlecleucel ist im RMP, Datenanalyseplan (Data Analysis Plan, DAP) und CSR zu finden. [Ref: RMP; DAP, CSR].</p> <p>Nachfolgend werden alle AESI dargestellt und Details zur Operationalisierung gemäß MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ), MedDRA Customized Queries (CMQ)) beschrieben.</p> <p>Für Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="411 1373 790 1417">AEGT</th> <th data-bbox="790 1373 1189 1417">MedDRA term</th> <th data-bbox="1189 1373 1380 1417">Typ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="411 1417 790 1657" rowspan="5">Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)</td> <td data-bbox="790 1417 1189 1462">Zytokin-Freisetzungssyndrom</td> <td data-bbox="1189 1417 1380 1462">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="790 1462 1189 1507">Zytokinsturm</td> <td data-bbox="1189 1462 1380 1507">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="790 1507 1189 1552">Schock</td> <td data-bbox="1189 1507 1380 1552">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="790 1552 1189 1597">Makrophagenaktivierung</td> <td data-bbox="1189 1552 1380 1597">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="790 1597 1189 1641">Histozytose</td> <td data-bbox="1189 1597 1380 1641">PT</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1657 790 1702">Tumor-Lyse-Syndrom</td> <td data-bbox="790 1657 1189 1702">Tumor-Lyse-Syndrom</td> <td data-bbox="1189 1657 1380 1702">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1702 790 1780">Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</td> <td data-bbox="790 1702 1189 1780">Angepasste MedDRA Suche</td> <td data-bbox="1189 1702 1380 1780">CMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1780 790 1859">Infektion</td> <td data-bbox="790 1780 1189 1859">Infektionen und parasitäre Erkrankungen</td> <td data-bbox="1189 1780 1380 1859">SOC</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1859 790 1937">Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a</td> <td data-bbox="790 1859 1189 1937">Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium</td> <td data-bbox="1189 1859 1380 1937">SMQ</td> </tr> <tr> <td data-bbox="411 1937 790 1982">Hämatopoetische Zytopenien</td> <td data-bbox="790 1937 1189 1982">Hämatopoetische Zytopenien</td> <td data-bbox="1189 1937 1380 1982">SMQ</td> </tr> </tbody> </table> | AEGT | MedDRA term | Typ | Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) | Zytokin-Freisetzungssyndrom | PT | Zytokinsturm | PT | Schock | PT | Makrophagenaktivierung | PT | Histozytose | PT | Tumor-Lyse-Syndrom | Tumor-Lyse-Syndrom | SMQ | Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | Angepasste MedDRA Suche | CMQ | Infektion | Infektionen und parasitäre Erkrankungen | SOC | Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a | Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium | SMQ | Hämatopoetische Zytopenien | Hämatopoetische Zytopenien | SMQ |
| AEGT | MedDRA term | Typ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) | Zytokin-Freisetzungssyndrom | PT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Zytokinsturm | PT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Schock | PT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Makrophagenaktivierung | PT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Histozytose | PT | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Tumor-Lyse-Syndrom | Tumor-Lyse-Syndrom | SMQ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | Angepasste MedDRA Suche | CMQ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Infektion | Infektionen und parasitäre Erkrankungen | SOC | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a | Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium | SMQ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hämatopoetische Zytopenien | Hämatopoetische Zytopenien | SMQ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Studie | Operationalisierung | | |
|---|--------------------------------------|---|-------|
| | die nicht an Tag 28 abgeklungen sind | Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind | Labor |
| <p>a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.</p> <p>Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE</p> <p><u>Zeit ab Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie:</u></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 • Infektionen • UE, die mit der Studien(medikation) 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><u>Primäre Nachbeobachtungsphase: Studienmonat 12 bis 60 (Studienende):</u></p> <p>Folgende UE und SUE wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Tod führten • UE, die mit der Studien(medikation) assoziiert sind • Infektionen • Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen • Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankungen • Neuauftreten hämatologischer Erkrankungen • Jegliches schwere Ereignis, was nach Beurteilung des Untersuchers im Zusammenhang mit der Therapie von Tisagenlecleucel steht • Positives RCL-Testergebnis • Mono- oder oligoklonales Muster der Vektorinsertion oder Nähe des Vektors zu einem Onkogen • Neuauftreten einer anderen malignen Erkrankung (mit Ausnahme der Primärerkrankung) | | | |

| Studie | Operationalisierung |
|---------------------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) • Reaktivierung Hepatitis-B-Erkrankung <p><u>Sekundäre Nachbeobachtungsphase</u></p> <p>Folgende UE wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen • Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankungen • Neuauftreten hämatologischer Erkrankungen • Jegliches schwere Ereignis, was nach Beurteilung des Untersuchers im Zusammenhang mit der Therapie von Tisagenlecleucel steht • Jegliches schwere Ereignis, welches unerwartet auftritt oder nach Ermessen des Untersuchers eine mögliche Assoziation zur Studienmedikation aufweist • Positives RCL-Testergebnis • Mono- oder oligoklonales Muster der Vektorinsertion oder Nähe des Vektors zu einem Onkogen • Neuauftreten einer anderen malignen Erkrankung (mit Ausnahme der Primärerkrankung) • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) • Reaktivierung Hepatitis-B-Erkrankung <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen Patienten für UE, die zwischen Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie erhoben wurden, bzw. auf Basis der Sicherheitspopulation für alle weiteren Studienphasen.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| <p>CCTL019B2205J ENSIGN</p> | <p><u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u></p> <p>Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht.</p> <p>UE sind in der Studie ENSIGN wie folgt definiert:</p> <p>Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/ signifikant erachtet wurden, einer Therapie bedürfen oder Veränderungen in der Studienmedikation nach sich ziehen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht und im eCRF dokumentiert. Die Erhebung von UE während eines Krankenhausaufenthalts erfolgt mittels eines speziell dafür konzipierten CRF, welcher die Tisagenlecleucel bedingte Toxizität, Schwere, Intervention und das Ansprechen auf diese Intervention erfasste.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA Version 22.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Falls für das gewünschte UE keine Schweregradeinteilung gemäß CTCAE existiert, wird das UE als mild, moderat,</p> |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|---|
| | <p>schwer oder lebensbedrohlich eingestuft. Grad 5 (Tod) der CTCAE-Klassifizierung wird nicht vorgenommen, sondern diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst. Eine Ausnahme stellen UE dar, die während der Leukapherese auftreten. Diese UE werden, sofern die Leukapherese während und nicht vor der Einwilligung in die Studie stattfindet, gemäß Studienprotokoll berichtet. [Ref. Studienprotokoll]</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><u>Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4</u></p> <p>UE wurden differenziert nach Schweregrad auf Patientenebene dargestellt.</p> <p><u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u></p> <p>Da Tisagenlecleucel nur einmal verabreicht wird, ist eine Darstellung der Therapieabbrüche aufgrund von UE ab Infusion nicht sinnvoll.</p> <p><u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u></p> <p>SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fatal oder lebensbedrohlich • Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung • Führen zu einer/m Anomalie/Geburtsdefekt • Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten gefährdendes Ereignis oder Ereignis, was einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zur Verhinderung der oben aufgelisteten Folgen bedarf • Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen. <p>Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese im Zusammenhang mit der Gabe der Studienmedikation stehen oder freiwillige und geplante Hospitalisierungen sind, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen und keine Verschlimmerung des Allgemeinzustands umfassen.</p> <p><u>Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI: Adverse events of special interest)</u></p> <p>AESI sind UE der Prüfmedikation (Tisagenlecleucel), die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Die Definition dieser UE von speziellem Interesse wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Eine umfassende Beschreibung der UE von speziellem Interesse für Tisagenlecleucel ist im RMP, Datenanalyseplan (Data Analysis Plan, DAP) und CSR zu finden. [Ref: RMP; DAP, CSR].</p> <p>Nachfolgend werden alle AESI dargestellt und Details zur Operationalisierung gemäß</p> |

| Studie | Operationalisierung | | |
|---|--|---|------------|
| MedDRA (Preferred Term (PT), System Organ Class (SOC), MedDRA Standardised Queries (SMQ)) beschrieben. | | | |
| | AEGT | MedDRA term | Typ |
| | Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) | Zytokin-Freisetzungssyndrom | PT |
| | | Zytokinsturm | PT |
| | | Schock | PT |
| | | Makrophagenaktivierung | PT |
| | | Histozytose | PT |
| | Tumor-Lyse-Syndrom | Tumor-Lyse-Syndrom | SMQ |
| | Infektion | Infektionen und parasitäre Erkrankungen | SOC |
| | Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | Angepasste MedDRA Suche | CMQ |
| | Schwerwiegende neurologische Ereignisse ^a | Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium | SMQ |
| Hämatopoetische Zytopenien die nicht an Tag 28 abgeklungen sind | | Hämatopoetische Zytopenien | SMQ |
| | | Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind | Labor |
| <p>a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.</p> | | | |
| <p>Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE</p> | | | |
| <p><u>Zeit ab Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie:</u></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 • Infektionen • UE, die mit der Studien(medikation) 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 wesent- | | | |

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| | <p>tlichen Einfluss auf Chemotherapie zur Lymphozytendepletion haben könnte</p> <p><u>Primäre Nachbeobachtungsphase: Studienmonat 12 bis 60 (Studienende):</u></p> <p>Folgende UE und SUE wurden erfasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE, die zum Tod führten • UE, die mit der Studien(medikation) assoziiert sind • Infektionen • Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden neurologischen Erkrankungen • Neuauftreten oder Exazerbation von bereits bestehenden rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankungen • Neuauftreten hämatologischer Erkrankungen • Jegliches schwere Ereignis, was nach Beurteilung des Untersuchers im Zusammenhang mit der Therapie von Tisagenlecleucel steht • Positives RCL-Testergebnis • Mono- oder oligoklonales Muster der Vektorinsertion oder Nähe des Vektors zu einem Onkogen • Neuauftreten einer anderen malignen Erkrankung (mit Ausnahme der Primärerkrankung) • Progressive multifokale Leukoencephalopathie (PML) • Reaktivierung Hepatitis-B-Erkrankung <p><u>Analysepopulationen</u></p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen Patienten für UE, die zwischen Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie erhoben wurden, bzw. auf Basis der Sicherheitspopulation für alle weiteren Studienphasen.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 24. Mai 2019 dargestellt.</p> |
| Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel | |
| Grupp et al. 2019 | Berichtet wurden CRS und ICANS (jeweils \geq Grad 3) sowie Angaben zum Auftreten folgender Ereignisse: Hypogammaglobulinämie, Infektionen, zweites primäres Malignom und Tod innerhalb von 30 Tagen nach Infusion. Weitere Angaben zur Operationalisierung waren der Publikation nicht zu entnehmen. |
| Studien zu historischen Vergleichen | |
| Von Stackelberg et al., 2016 Nutzenbewertung Blinatumomab | <p>Die Untersuchungen zur Sicherheit bestanden aus dem Erfassen aller <i>Unerwünschten Ereignisse (UE)</i>. Die Angaben der tabellarischen Darstellung umfassen alle UE während der Behandlungsphase bis 30 Tage nach Beendigung der letzten Behandlung bzw. bis vor SZT oder Folgechemotherapie. UE unter eine Folgebehandlung gehen damit nicht in die Bewertung ein.</p> <p>Für den historischen Vergleich konnten die Angaben zur <i>Gesamtinzidenz von UE</i> herangezogen werden. Für die Auswertung der unerwünschten Ereignisse wurde die Charakteristika der Tisagenlecleucel-Studienpopulationen denen der historischen Vergleiche angepasst.</p> |
| Gore et al. 2018 | Nicht zutreffend. |
| Hijiya et al. 2011 | Nicht zutreffend. |
| <p>AESI: Adverse events of special interest [Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse], CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CRES: Cytokine related encephalopathy syndrome; DAP: Data Analysis Plan [Datenanalyseplan]; eCRF: electronic Case Report Form [Elektronischer Prüfbogen]; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</p> | |

| Studie | Operationalisierung |
|--------|--|
| | [Enzephalopathiesyndrom]; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom; PT: Preferred Term; SMQ: MedDRA Standardised Queries; SOC: System Organ Class; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis |

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

Bei allen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studien nicht angezeigt.

Da die Untersuchungen zur Sicherheit aus dem Erfassen aller unerwünschten Ereignisse bestanden, wird davon ausgegangen, dass für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ keine relevante Verzerrung gegeben ist.

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|--|---------------------------------|--|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit ..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| UE, alle CTCAE-Grade | 88 (90,7) | 61 (79,2) | 79 (100) | 78 (98,7) | 69 (93,2) | 31 (63,3) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 3 (3,1) | 18 (23,4) | 1 (1,3) | 4 (5,1) | 9 (12,2) | 4 (8,2) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 10 (10,3) | 13 (16,9) | 7 (8,9) | 8 (10,1) | 24 (32,4) | 13 (26,5) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 33 (34,0) | 9 (11,7) | 18 (22,8) | 20 (25,3) | 15 (20,3) | 10 (20,4) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 42 (43,3) | 21 (27,3) | 53 (67,1) | 46 (58,2) | 21 (28,4) | 4 (8,2) |
| UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen | 88 (90,7) | 61 (79,2) | 79 (100) | 78 (98,7) | 69 (93,2) | 31 (63,3) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 | 75 (77,3) | 30 (39,0) | 71 (89,9) | 66 (83,5) | 36 (48,7) | 14 (28,6) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 nicht erkrankungsbezogen | 75 (77,3) | 30 (39,0) | 71 (89,9) | 66 (83,5) | 36 (48,7) | 14 (28,6) |
| SUE | 56 (57,7) | 8 (10,4) | 62 (78,5) | 54 (68,4) | 23 (31,1) | 11 (22,4) |
| SUE nicht erkrankungsbezogen | 56 (57,7) | 8 (10,4) | 62 (78,5) | 54 (68,4) | 22 (29,7) | 11 (22,4) |
| Zum Therapieabbruch führende UE | 3 (3,1) | 0 | n. b.^a | n. b.^a | n. b.^a | n. b.^a |
| Zum Therapieabbruch führende UE nicht erkrankungsbezogen | 3 (3,1) | 0 | n. b. ^a | n. b. ^a | n. b. ^a | n. b. ^a |
| AESI, alle CTCAE- Grade | 61 (62,9) | 25 (32,5) | 79 (100) | 74 (93,7) | 47 (63,5) | 24 (49,0) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 2 (2,1) | 3 (3,9) | 2 (2,5) | 4 (5,1) | 4 (5,4) | 4 (8,2) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 7 (7,2) | 5 (6,5) | 17 (21,5) | 16 (20,3) | 21 (28,4) | 10 (20,4) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 30 (30,9) | 5 (6,5) | 24 (30,4) | 23 (29,1) | 14 (18,9) | 8 (16,3) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 22 (22,7) | 12 (15,6) | 36 (45,6) | 31 (39,2) | 8 (10,8) | 2 (4,1) |

AESI: Adverse Events of Special Interest [*UE von besonderem Interesse*]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; n. b.: nicht bestimmbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird

Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.3.1-1.4, Tabelle 14.3.1-3.3, Tabelle 14.3.1-1.8, Tabelle 14.3.1-2.2;
CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 73, Tabelle 74, Tabelle 75, Tabelle 84, Tabelle 85, Tabelle 103, Tabelle 104, Tabelle 105; Tabelle 145, Tabelle 146, Tabelle 147, Tabelle 151, Tabelle 152, Tabelle 155, Tabelle 156, Tabelle 157

Tabelle 4-88: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| UE, alle CTCAE-Grade | 21 (27,3) | 75 (94,9) | 73 (92,4) | 33 (44,6) | 8 (16,3) |
| CTCAE-Grad 1 | 8 (10,4) | 3 (3,8) | 4 (5,1) | 5 (6,8) | 2 (4,1) |
| CTCAE-Grad 2 | 4 (5,2) | 13 (16,5) | 13 (16,5) | 14 (18,9) | 3 (6,1) |
| CTCAE-Grad 3 | 2 (2,6) | 20 (25,3) | 19 (24,1) | 7 (9,5) | 2 (4,1) |
| CTCAE-Grad 4 | 7 (9,1) | 39 (49,4) | 37 (46,8) | 7 (9,5) | 1 (2,0) |
| UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen | 21 (27,3) | 75 (94,9) | 73 (92,4) | 33 (44,6) | 8 (16,3) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 | 9 (11,7) | 59 (74,7) | 56 (70,9) | 14 (18,9) | 3 (6,1) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 nicht erkrankungsbezogen | 9 (11,7) | 59 (74,7) | 56 (70,9) | 14 (18,9) | 3 (6,1) |
| SUE | 4 (5,2) | 53 (67,1) | 52 (65,8) | 4 (5,4) | 4 (8,2) |
| SUE nicht erkrankungsbezogen | 4 (5,2) | 53 (67,1) | 52 (65,8) | 4 (5,4) | 4 (8,2) |
| Zum Therapieabbruch führende UE | 0 | n. b.^c | n. b.^c | n. b.^c | n. b.^c |
| Zum Therapieabbruch führende UE nicht erkrankungsbezogen | 0 | n. b. ^c | n. b. ^c | n. b. ^c | n. b. ^c |
| AESI, alle CTCAE-Grade | 7 (9,1) | 73 (92,4) | 70 (88,6) | 20 (27,0) | 6 (12,2) |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 4 (5,1) | 6 (7,6) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 19 (24,1) | 17 (21,5) | 11 (14,9) | 3 (6,1) |
| CTCAE-Grad 3 | 1 (1,3) | 20 (25,3) | 19 (24,1) | 6 (8,1) | 2 (4,1) |
| CTCAE-Grad 4 | 6 (7,8) | 30 (38,0) | 28 (35,4) | 2 (2,7) | 0 |

AESI: Adverse Events of Special Interest [*UE von besonderem Interesse*]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; n. B.: nicht bestimmbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird

c: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird

Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.3.1-1.5, Tabelle 14.3.1-3.4;
CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 120, Tabelle 121, Tabelle 124, Tabelle 125, Tabelle 132, Tabelle 133, Tabelle 185, Tabelle 186, Tabelle 187, Tabelle 188, Tabelle 189, Tabelle 190

Tabelle 4-89: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10% der Patienten** oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

| Studie | Tisagenlecleucel | | | | | |
|---|--|---|--|---|--|---|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit UE..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 46 (47,4) | 8 (10,4) | 50 (63,3) | 45 (57,0) | 13 (7,6) | 2 (4,1) |
| Febrile Neutropenie | 23 (23,7) | 0 | 27 (34,2) | 26 (32,9) | 3 (4,1) | 0 |
| Anämie | 23 (23,7) | 8 (10,4) | 25 (31,6) | 21 (26,6) | 6 (8,1) | 1 (2,0) |
| Neutropenie | 11 (11,3) | 0 | 11 (13,9) | 9 (11,4) | 5 (6,8) | 1 (2,0) |
| Thrombozytopenie | 0 | 0 | 9 (11,4) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 1 (2,0) |
| Disseminierte intravaskuläre Gerinnung | 0 | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Herzerkrankungen | 0 | 0 | 17 (21,5) | 17 (21,5) | 2 (2,7) | 0 |
| Tachykardie | 0 | 0 | 17 (21,5) | 17 (21,5) | 2 (2,7) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 | 13 (16,9) | 55 (69,6) | 46 (58,2) | 12 (18,9) | 4 (8,2) |
| Erbrechen | 0 | 0 | 26 (32,9) | 21 (26,6) | 6 (8,1) | 1 (2,0) |
| Diarrhö | 0 | 0 | 25 (31,6) | 15 (19,0) | 7 (9,5) | 3 (6,1) |
| Übelkeit | 0 | 13 (16,9) | 22 (27,8) | 18 (22,8) | 5 (6,8) | 1 (2,0) |
| Obstipation | 0 | 0 | 14 (17,7) | 11 (13,9) | 3 (4,1) | 1 (2,0) |
| Abdominalschmerz | 0 | 0 | 11 (13,9) | 11 (13,9) | 2 (2,7) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 14 (14,4) | 8 (10,4) | 43 (54,4) | 34 (43,0) | 21 (28,4) | 5 (10,2) |
| Fieber | 14 (14,4) | 8 (10,4) | 34 (43,0) | 24 (30,4) | 15 (20,3) | 4 (8,2) |
| Ermüdung | 0 | 0 | 17 (21,5) | 11 (13,9) | 6 (8,1) | 1 (2,0) |
| Gesichtsödem | 0 | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 68 (86,1) | 65 (82,3) | 10 (13,5) | 3 (6,1) |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 61 (77,2) | 61 (77,2) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 32 (40,5) | 22 (27,8) | 10 (13,5) | 3 (6,1) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 | 0 | 20 (25,3) | 2 (2,5) | 13 (17,6) | 7 (14,3) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit UE..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Infektion der oberen Atemwege | 0 | 0 | 14 (17,7) | 0 | 9 (12,2) | 5 (10,2) |
| Rhinovirusinfektion | 0 | 0 | 8 (10,1) | 2 (2,5) | 5 (6,8) | 3 (6,1) |
| Untersuchungen | 12 (12,4) | 10 (13,0) | 47 (59,5) | 46 (58,2) | 20 (27,0) | 4 (8,2) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 12 (12,4) | 0 | 24 (30,4) | 20 (25,3) | 10 (13,5) | 3 (6,1) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 0 | 24 (30,4) | 21 (26,6) | 5 (6,8) | 2 (4,1) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 0 | 10 (13,0) | 24 (30,4) | 23 (29,1) | 10 (13,5) | 0 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 0 | 19 (24,1) | 19 (24,1) | 0 | 0 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 0 | 18 (22,8) | 18 (22,8) | 2 (2,7) | 0 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 0 | 17 (21,5) | 15 (19,0) | 4 (5,4) | 0 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 0 | 13 (16,5) | 12 (15,2) | 2 (2,7) | 1 (2,0) |
| International normalised ratio erhöht | 0 | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 0 | 0 |
| Ferritin im Serum erhöht | 0 | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 0 | 47 (59,5) | 43 (54,4) | 10 (13,5) | 1 (2,0) |
| Appetit vermindert | 0 | 0 | 30 (38,0) | 24 (30,4) | 6 (8,1) | 1 (2,0) |
| Hypokaliämie | 0 | 0 | 20 (25,3) | 19 (24,1) | 3 (4,1) | 0 |
| Hypophosphatämie | 0 | 0 | 18 (22,8) | 17 (21,5) | 1 (1,4) | 0 |
| Hypokalzämie | 0 | 0 | 16 (20,3) | 16 (20,3) | 0 | 0 |
| Hypalbuminämie | 0 | 0 | 11 (13,9) | 11 (13,9) | 0 | 0 |
| Hyperurikämie | 0 | 0 | 9 (11,4) | 7 (8,9) | 3 (4,1) | 0 |
| Hyperglykämie | 0 | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 0 | 0 | 34 (43,0) | 26 (32,9) | 11 (14,9) | 3 (6,1) |
| Schmerz in einer Extremität | 0 | 0 | 17 (21,5) | 11 (13,9) | 5 (6,8) | 2 (4,1) |
| Arthralgie | 0 | 0 | 10 (12,7) | 6 (7,6) | 3 (4,1) | 1 (2,0) |
| Rückenschmerzen | 0 | 0 | 10 (12,7) | 6 (7,6) | 6 (8,1) | 0 |
| Myalgie | 0 | 0 | 10 (12,7) | 9 (11,4) | 1 (1,4) | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit UE..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 0 | 34 (43,0) | 30 (38,0) | 10 (13,5) | 2 (4,1) |
| Kopfschmerzen | 0 | 0 | 27 (34,2) | 23 (29,1) | 10 (13,5) | 2 (4,1) |
| Enzephalopathie | 0 | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 20 (25,3) | 13 (16,5) | 6 (8,1) | 2 (4,1) |
| Angst | 0 | 0 | 14 (17,7) | 6 (7,6) | 6 (8,1) | 2 (4,1) |
| Delirium | 0 | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 12 (15,2) | 9 (11,4) | 3 (4,1) | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 12 (15,2) | 9 (11,4) | 3 (4,1) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 46 (58,2) | 36 (45,6) | 16 (21,6) | 4 (8,2) |
| Husten | 0 | 0 | 21 (26,6) | 10 (12,7) | 11 (14,9) | 2 (4,1) |
| Hypoxie | 0 | 0 | 20 (25,3) | 17 (21,5) | 3 (4,1) | 1 (2,0) |
| Lungenödem | 0 | 0 | 12 (15,2) | 12 (15,2) | 0 | 0 |
| Nasenverstopfung | 0 | 0 | 9 (11,4) | 3 (3,8) | 6 (8,1) | 0 |
| Schmerzen im Oropharynx | 0 | 0 | 8 (10,1) | 5 (6,3) | 2 (2,7) | 1 (2,0) |
| Pleuraerguss | 0 | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 2 (2,7) | 0 |
| Tachypnö | 0 | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 | 0 | 15 (19,0) | 6 (7,6) | 9 (12,2) | 3 (6,1) |
| Trockene Haut | 0 | 0 | 8 (10,1) | 1 (1,3) | 6 (8,1) | 1 (2,0) |
| Ausschlag | 0 | 0 | 8 (10,1) | 5 (6,3) | 4 (5,4) | 2 (4,1) |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 0 | 31 (39,2) | 27 (34,2) | 5 (6,8) | 1 (2,0) |
| Hypotonie | 0 | 0 | 24 (30,4) | 21 (26,6) | 4 (5,4) | 0 |
| Hypertonie | 0 | 0 | 15 (19,0) | 13 (16,5) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 88, Tabelle 89, Tabelle 90

Tabelle 4-90: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10% der Patienten** oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|---|--|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit UE ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lymphodepletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 30 (38,0) | 28 (35,4) | 5 (6,8) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 0 | 20 (25,3) | 19 (24,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Anämie | 0 | 13 (16,5) | 13 (16,5) | 1 (1,4) | 0 |
| Neutropenie | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 3 (4,1) | 0 |
| Herzerkrankungen | 0 | 16 (20,3) | 16 (20,3) | 0 | 0 |
| Tachykardie | 0 | 16 (20,3) | 16 (20,3) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 | 20 (25,3) | 20 (25,3) | 2 (2,7) | 0 |
| Erbrechen | 0 | 10 (12,7) | 9 (11,4) | 2 (2,7) | 0 |
| Diarrhö | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Übelkeit | 0 | 12 (15,2) | 11 (13,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Abdominalschmerz | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 25 (31,6) | 24 (30,4) | 2 (2,7) | 0 |
| Fieber | 0 | 19 (24,1) | 19 (24,1) | 0 | 0 |
| Ermüdung | 0 | 9 (11,4) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 68 (86,1) | 65 (82,3) | 10 (13,5) | 3 (6,1) |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 61 (77,2) | 61 (77,2) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 29 (36,7) | 19 (24,1) | 10 (13,5) | 3 (6,1) |
| Untersuchungen | 0 | 28 (35,4) | 26 (32,9) | 10 (13,5) | 2 (4,1) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 0 | 15 (19,0) | 14 (17,7) | 3 (4,1) | 0 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 13 (16,5) | 12 (15,2) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 12 (15,2) | 12 (15,2) | 0 | 0 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 12 (15,2) | 11 (13,9) | 3 (4,1) | 0 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 0 | 12 (15,2) | 10 (12,7) | 5 (6,8) | 2 (4,1) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|---|--|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit UE ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lymphodepletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 11 (13,9) | 11 (13,9) | 0 | 0 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 11 (13,9) | 10 (12,7) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 25 (31,6) | 23 (29,1) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| Appetit vermindert | 0 | 16 (20,3) | 14 (17,7) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| Hypophosphatämie | 0 | 10 (12,7) | 10 (12,7) | 0 | 0 |
| Hypokalzämie | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 0 | 0 |
| Hypokaliämie | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 13 (16,5) | 12 (15,2) | 2 (2,7) | 0 |
| Kopfschmerzen | 0 | 13 (16,5) | 12 (15,2) | 2 (2,7) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 0 | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 18 (22,8) | 17 (21,5) | 1 (1,4) | 0 |
| Hypoxie | 0 | 13 (16,5) | 13 (16,5) | 0 | 0 |
| Lungenödem | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 0 | 0 |
| Pleuraerguss | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 20 (25,3) | 19 (24,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Hypotonie | 0 | 20 (25,3) | 19 (24,1) | 1 (1,4) | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.
b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird.
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 126, Tabelle 127

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse** (CTCAE-Grad 3+4), die bei **mindestens 5 % der Patienten** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit UE ≥ Grad 3 ..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 43 (44,3) | 8 (10,4) | 41 (51,9) | 37 (46,8) | 9 (12,2) | 1 (2,0) |
| Febrile Neutropenie | 23 (23,7) | 4 (5,2) | 27 (34,2) | 26 (32,9) | 3 (4,1) | 0 |
| Anämie | 17 (17,5) | 6 (7,8) | 9 (11,4) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 0 |
| Neutropenie | 10 (10,3) | 0 | 9 (11,4) | 7 (8,9) | 5 (6,8) | 1 (2,0) |
| Thrombozytopenie | 7 (7,2) | 0 | 9 (11,4) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 6 (6,2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stomatitis | 6 (6,2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 0 | 11 (13,9) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 1 (2,0) |
| Fieber | 0 | 0 | 11 (13,9) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 1 (2,0) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 43 (54,4) | 42 (53,2) | 1 (1,4) | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 38 (48,1) | 38 (48,1) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 6 (7,6) | 6 (7,6) | 1 (1,4) | 0 |
| Immundefekt | 0 | 0 | 4 (5,1) | 3 (3,8) | 0 | 0 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 | 0 | 5 (6,3) | 3 (3,8) | 0 | 1 (2,0) |
| Staphylokokken- Bakteriämie | 0 | 0 | 5 (6,3) | 3 (3,8) | 0 | 1 (2,0) |
| Untersuchungen | 18 (18,6) | 16 (20,8) | 38 (48,1) | 37 (46,8) | 11 (14,9) | 1 (2,0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 11 (11,3) | 6 (7,8) | 21 (26,6) | 17 (21,5) | 7 (9,5) | 1 (2,0) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 7 (7,2) | 10 (13,0) | 17 (21,5) | 17 (21,5) | 4 (5,4) | 0 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 6 (7,8) | 15 (19,0) | 13 (16,5) | 2 (2,7) | 0 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 8 (8,2) | 6 (7,8) | 15 (19,0) | 14 (17,7) | 2 (2,7) | 0 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 0 | 11 (13,9) | 11 (13,9) | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit UE ≥ Grad 3 ..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 1 (1,4) | 0 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 0 | 7 (8,9) | 6 (7,6) | 1 (1,4) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 0 | 28 (35,4) | 27 (34,2) | 5 (6,8) | 1 (2,0) |
| Appetit vermindert | 0 | 0 | 12 (15,2) | 11 (13,9) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| Hypokaliämie | 0 | 0 | 11 (13,9) | 11 (13,9) | 2 (2,7) | 0 |
| Hypophosphatämie | 0 | 0 | 9 (11,4) | 9 (11,4) | 0 | 0 |
| Überwässerung | 0 | 0 | 5 (6,3) | 4 (5,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Hypokalzämie | 0 | 0 | 5 (6,3) | 5 (6,3) | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 0 | 5 (6,3) | 4 (5,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Hyperglykämie | 0 | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Enzephalopathie | 0 | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 24 (30,4) | 20 (25,3) | 4 (5,4) | 1 (2,0) |
| Hypoxie | 0 | 0 | 16 (20,3) | 12 (15,2) | 3 (4,1) | 1 (2,0) |
| Lungenödem | 0 | 0 | 7 (8,9) | 7 (8,9) | 0 | 0 |
| Respiratorische Insuffizienz | 0 | 0 | 6 (7,6) | 4 (5,1) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| Tachypnö | 0 | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 5 (5,2) | 0 | 18 (22,8) | 16 (20,3) | 3 (4,1) | 0 |
| Hypotonie | 5 (5,2) | 0 | 16 (20,3) | 14 (17,7) | 3 (4,1) | 0 |
| Hypertonie | 0 | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 93, Tabelle 94, Tabelle 95

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse** (CTCAE-Grad 3+4), die bei **mindestens 5 % der Patienten** auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit UE ... ≥ Grad 3 mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 30 (38,0) | 28 (35,4) | 5 (6,8) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 0 | 20 (25,3) | 19 (24,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Neutropenie | 0 | 7 (8,9) | 6 (7,6) | 3 (4,1) | 0 |
| Thrombozytopenie | 0 | 7 (8,9) | 6 (7,6) | 2 (2,7) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 7 (8,9) | 7 (8,9) | 0 | 0 |
| Fieber | 0 | 7 (8,9) | 7 (8,9) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 42 (53,2) | 41 (51,9) | 1 (1,4) | 0 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 38 (48,1) | 38 (48,1) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Immundefekt | 0 | 4 (5,1) | 3 (3,8) | 1 (1,4) | 0 |
| Untersuchungen | 0 | 25 (31,6) | 24 (30,4) | 4 (5,4) | 0 |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 0 | 9 (11,4) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 0 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 0 | 10 (12,7) | 10 (12,7) | 1 (1,4) | 0 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 11 (13,9) | 10 (12,7) | 1 (1,4) | 0 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 7 (8,9) | 7 (8,9) | 0 | 0 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 21 (26,6) | 20 (25,3) | 0 | 1 (2,0) |
| Appetit vermindert | 0 | 8 (10,1) | 7 (8,9) | 0 | 1 (2,0) |
| Hypokaliämie | 0 | 6 (7,6) | 6 (7,6) | 0 | 0 |
| Hypophosphatämie | 0 | 6 (7,6) | 6 (7,6) | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit UE ... ≥ Grad 3 mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| Überwässerung | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Enzephalopathie | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 7 (8,9) | 7 (8,9) | 0 | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 7 (8,9) | 7 (8,9) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 12 (15,2) | 12 (15,2) | 0 | 0 |
| Hypoxie | 0 | 10 (12,7) | 10 (12,7) | 0 | 0 |
| Lungenödem | 0 | 5 (6,3) | 5 (6,3) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 14 (17,7) | 13 (16,5) | 1 (1,4) | 0 |
| Hypotonie | 0 | 14 (17,7) | 13 (16,5) | 1 (1,4) | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.
b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 128, Tabelle 129

Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die bei **mindestens 5 % der Patienten** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit SUE ..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 16 (16,5) | 0 | 15 (19,0) | 13 (16,5) | 3 (4,1) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 16 (16,5) | 0 | 15 (19,0) | 13 (16,5) | 3 (4,1) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 5 (5,2) | 0 | 8 (10,1) | 3 (3,8) | 4 (5,4) | 3 (6,1) |
| Fieber | 5 (5,2) | 0 | 8 (10,1) | 3 (3,8) | 4 (5,4) | 3 (6,1) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 50 (63,3) | 50 (63,3) | 0 | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 50 (63,3) | 50 (63,3) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 5 (6,3) | 4 (5,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 5 (6,3) | 4 (5,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 9 (11,4) | 5 (6,3) | 3 (4,1) | 1 (2,0) |
| Hypoxie | 0 | 0 | 5 (6,3) | 3 (3,8) | 2 (2,7) | 0 |
| Respiratorische Insuffizienz | 0 | 0 | 5 (6,3) | 3 (3,8) | 1 (1,4) | 1 (2,0) |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 1 (1,4) | 0 |
| Hypotonie | 0 | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 1 (1,4) | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 98, Tabelle 99, Tabelle 100

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die bei **mindestens 5 % der Patienten auftraten** und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit SUE ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 13 (16,5) | 12 (15,2) | 1 (1,4) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 0 | 13 (16,5) | 12 (15,2) | 1 (1,4) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 50 (63,3) | 50 (63,3) | 0 | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 50 (63,3) | 50 (63,3) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |
| Hypotonie | 0 | 8 (10,1) | 8 (10,1) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.
b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 130, Tabelle 131

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** (AESI) aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|--|---------------------------------|--|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 61 (77,2) | 61 (77,2) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 5 (6,3) | 5 (6,3) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 0 | 18 (22,8) | 18 (22,8) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 0 | 17 (21,5) | 17 (21,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 21 (26,6) | 21 (26,6) | 0 | 0 |
| Verlängerte B-Zell- Depletion oder Agammaglobulinämie | 10 (10,3) | 2 (2,6) | 46 (58,2) | 35 (44,3) | 15 (20,3) | 3 (6,1) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 5 (6,3) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 7 (7,2) | 1 (1,3) | 29 (36,7) | 18 (22,8) | 12 (16,2) | 3 (6,1) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 3 (3,1) | 1 (1,3) | 12 (15,2) | 10 (12,7) | 2 (2,7) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 13 (13,4) | 11 (14,3) | 33 (41,8) | 33 (41,8) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 2 (2,5) | 2 (2,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 2 (2,1) | 0 | 3 (3,8) | 3 (3,8) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 1 (1,0) | 1 (1,3) | 14 (17,7) | 14 (17,7) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 10 (10,3) | 10 (13,0) | 14 (17,7) | 14 (17,7) | 0 | 0 |
| Infektionen | 51 (52,6) | 11 (14,3) | 59 (74,7) | 34 (43,0) | 40 (54,1) | 22 (44,9) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 2 (2,1) | 3 (3,9) | 7 (8,9) | 5 (6,3) | 5 (6,8) | 4 (8,2) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 7 (7,2) | 3 (3,9) | 14 (17,7) | 10 (12,7) | 15 (20,3) | 8 (16,3) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 30 (30,9) | 3 (3,9) | 25 (31,6) | 16 (20,3) | 12 (16,2) | 8 (16,3) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 12 (12,4) | 2 (2,6) | 13 (16,5) | 3 (3,8) | 8 (10,8) | 2 (4,1) |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a | 7 (7,2) | 2 (2,6) | 35 (44,3) | 31 (39,2) | 5 (6,8) | 1 (2,0) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 1 (1,0) | 0 | 12 (15,2) | 13 (16,5) | 1 (1,4) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 2 (2,1) | 1 (1,3) | 10 (12,7) | 8 (10,1) | 2 (2,7) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 4 (4,1) | 1 (1,3) | 13 (16,5) | 10 (12,7) | 2 (2,7) | 1 (2,0) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| | | | | | | |
|-------------------------|----------------|----------|----------------|----------------|----------------|----------|
| Tumorlysesyndrom | 3 (3,1) | 0 | 5 (6,3) | 4 (5,1) | 1 (1,4) | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 2 (2,1) | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 1 (1,0) | 0 | 1 (1,3) | 0 | 1 (1,4) | 0 |

AESI: Adverse Event of Special Interest [*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie
Quelle: CCTL01BC2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 103, Tabelle 104, Tabelle 105

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| ELIANA | | Alle Patienten | | | |
| Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Safety Set (infused) | | | |
| | | N = 79 | | | |
| Patienten mit AESI ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 61 (77,2) | 61 (77,2) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 5 (6,3) | 5 (6,3) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 18 (22,8) | 18 (22,8) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 17 (21,5) | 17 (21,5) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 0 | 21 (26,6) | 21 (26,6) | 0 | 0 |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 0 | 41 (51,9) | 30 (38,0) | 15 (20,3) | 3 (6,1) |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 5 (6,3) | 7 (8,9) | 1 (1,4) | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 27 (34,2) | 16 (20,3) | 12 (16,2) | 3 (6,1) |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 9 (11,4) | 7 (8,9) | 2 (2,7) | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 5 (6,5) | 19 (24,1) | 19 (24,1) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 2 (2,5) | 2 (2,5) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 6 (7,6) | 6 (7,6) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 5 (6,5) | 11 (13,9) | 11 (13,9) | 0 | 0 |
| Infektionen | 2 (2,6) | 24 (30,4) | 16 (20,3) | 6 (8,1) | 4 (8,2) |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 2 (2,5) | 2 (2,5) | 0 | 1 (2,0) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit AESI ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 1 (2,0) |
| CTCAE-Grad 3 | 1 (1,3) | 13 (16,5) | 7 (8,9) | 4 (5,4) | 2 (4,1) |
| CTCAE-Grad 4 | 1 (1,3) | 5 (6,3) | 3 (3,8) | 2 (2,7) | 0 |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse^c | 0 | 27 (34,2) | 26 (32,9) | 1 (1,4) | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 10 (12,7) | 10 (12,7) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 7 (8,9) | 7 (8,9) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 10 (12,7) | 9 (11,4) | 1 (1,4) | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 4 (5,1) | 4 (5,1) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AESI: Adverse Event of Special Interest [*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*]; k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird

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

Quelle: CCTL01BC2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 132, Tabelle 133

Tabelle 4-97: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | | | | | |
|---|------------------------------|--|--|---|--|---|
| | Enrolled Set (ITT) N = 97 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | | |
| Patienten mit UE ..., das zum Therapieabbruch führte, n (%) | vor Behandlung N = 97 | während Lympho- depletion N' = 77 | post-Infusion ^a | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 49 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (1,0) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Graft-versus-Host-Syndrom | 1 (1,0) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (2,1) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Pneumonia fungal | 1 (1,0) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Systemmykose | 1 (1,0) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| <p>n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.3.1-1.8, CCTL01BC2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 84, Tabelle 85</p> | | | | | | |

Tabelle 4-98: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 79 | | | |
| Patienten mit UE ... mit vermutetem Zusammenhang, das zum Therapieabbruch führte, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion ^c | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| <p>n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird. b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird c: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 124, Tabelle 125</p> | | | | | |

Tabelle 4-99: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|--|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Patienten mit ..., n (%) | vor Behandlung N = 75 | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| UE, alle CTCAE-Grade | 64 (85,3) | 51 (83,6) | 64 (100) | 63 (98,4) | 46 (82,1) | 22 (68,8) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 3 (4,0) | 7 (11,5) | 0 | 2 (3,1) | 4 (7,1) | 4 (12,5) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 6 (8,0) | 6 (9,8) | 5 (7,8) | 7 (10,9) | 16 (28,6) | 6 (18,8) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 26 (34,7) | 16 (26,2) | 12 (18,8) | 14 (21,9) | 16 (28,6) | 8 (25,0) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 29 (38,7) | 22 (36,1) | 47 (73,4) | 40 (62,5) | 10 (17,9) | 4 (12,5) |
| UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen | 64 (85,3) | 51 (83,6) | 64 (100) | 63 (98,4) | 46 (82,1) | 22 (68,8) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 | 55 (73,3) | 38 (62,3) | 59 (92,2) | 54 (84,4) | 26 (46,4) | 12 (37,5) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 nicht erkrankungsbezogen | 55 (73,3) | 38 (62,3) | 59 (92,2) | 54 (84,4) | 26 (46,4) | 12 (37,5) |
| SUE | 34 (45,3) | 9 (14,8) | 52 (81,3) | 46 (71,9) | 21 (37,5) | 6 (18,8) |
| SUE nicht erkrankungsbezogen | 34 (45,3) | 9 (14,8) | 52 (81,3) | 46 (71,9) | 21 (37,5) | 6 (18,8) |
| Zum Therapieabbruch führende UE | 1 (1,3) | 0 | n. b.^a | n. b.^a | n. b.^a | n. b.^a |
| Zum Therapieabbruch führende UE nicht erkrankungsbezogen | 1 (1,3) | 0 | n. b. ^a | n. b. ^a | n. b. ^a | n. b. ^a |
| AESI, alle CTCAE- Grade | 42 (56,0) | 15 (24,6) | 63 (98,4) | 59 (92,2) | 35 (62,5) | 13 (40,6) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 3 (4,0) | 1 (1,6) | 0 | 1 (1,6) | 5 (8,9) | 3 (9,4) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 9 (12,0) | 2 (3,3) | 17 (26,6) | 19 (29,7) | 16 (28,6) | 6 (18,8) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 16 (21,3) | 5 (8,2) | 23 (35,9) | 18 (28,1) | 12 (21,4) | 3 (9,4) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 14 (18,7) | 7 (11,5) | 23 (35,9) | 21 (32,8) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |

AESI: Adverse Events of Special Interest [*UE von besonderem Interesse*]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe, n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird

Quelle: CCTL019B2205J 2019 Tabelle 14.3.1-1.1, Tabelle 14.3.1-1.4, Tabelle 14.3.1-1.6, Tabelle 14.3.1-1.8, Tabelle 14.3.1-2.2;

CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 49, Tabelle 50, Tabelle 51; Tabelle 60, Tabelle 61, Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 81, Tabelle 121, Tabelle 122, Tabelle 123, Tabelle 126, Tabelle 127, Tabelle 128, Tabelle 131, Tabelle 132

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| ENSIGN | | Alle Patienten | | | |
| Datenschnitt: 24. Mai 2019 | | Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 32 |
| UE, alle CTCAE-Grade | 23 (37,7) | 62 (96,9) | 60 (93,8) | 24 (42,9) | 7 (21,9) |
| CTCAE-Grad 1 | 1 (1,6) | 0 | 2 (3,1) | 1 (1,8) | 2 (6,3) |
| CTCAE-Grad 2 | 1 (1,6) | 10 (15,6) | 9 (14,1) | 9 (16,1) | 4 (12,5) |
| CTCAE-Grad 3 | 6 (9,8) | 18 (28,1) | 19 (29,7) | 8 (14,3) | 1 (3,1) |
| CTCAE-Grad 4 | 15 (24,6) | 34 (53,1) | 30 (46,9) | 6 (10,7) | 0 |
| UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen | 23 (37,7) | 62 (96,9) | 60 (93,8) | 24 (42,9) | 7 (21,9) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 | 21 (34,4) | 52 (81,3) | 49 (76,6) | 14 (25,0) | 1 (3,1) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 nicht erkrankungsbezogen | 21 (34,4) | 52 (81,3) | 49 (76,6) | 14 (25,0) | 1 (3,1) |
| SUE | 5 (8,2) | 46 (71,9) | 44 (68,8) | 7 (12,5) | 1 (3,1) |
| SUE nicht erkrankungsbezogen | 5 (8,2) | 46 (71,9) | 44 (68,8) | 7 (12,5) | 1 (3,1) |
| Zum Therapieabbruch führende UE | 0 | n. b.^c | n. b.^c | n. b.^c | n. b.^c |
| Zum Therapieabbruch führende UE nicht erkrankungsbezogen | 0 | n. b. ^c | n. b. ^c | n. b. ^c | n. b. ^c |
| AESI, alle CTCAE-Grade | 5 (8,2) | 59 (92,2) | 58 (90,6) | 11 (19,6) | 3 (9,4) |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 1 (1,6) | 2 (3,1) | 0 | 1 (3,1) |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 24 (37,5) | 24 (37,5) | 7 (12,5) | 2 (6,3) |
| CTCAE-Grad 3 | 1 (1,6) | 17 (26,6) | 15 (23,4) | 4 (7,1) | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 4 (6,6) | 17 (26,6) | 17 (26,6) | 0 | 0 |

AESI: Adverse Events of Special Interest [*UE von besonderem Interesse*]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird.

c: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird

Quelle: CCTL019B2205J 2019 Tabelle 14.3.1-1.2; Tabelle 14.3.1-1.5, Tabelle 14.3.1-1.7, Tabelle 14.3.1-3.4; CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2019 Tabelle 96, Tabelle 97, Tabelle 100, Tabelle 101, Tabelle 109, Tabelle 161, Tabelle 162, Tabelle 163, Tabelle 164, Tabelle 165, Tabelle 166

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10% der Patienten** oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Patienten mit UE..., n (%) | vor Behandlung N = 75 | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 53 (70,7) | 14 (23,0) | 44 (68,8) | 40 (62,5) | 8 (14,3) | 2 (6,3) |
| Febrile Neutropenie | 18 (24,0) | 9 (14,8) | 24 (37,5) | 22 (34,4) | 3 (5,4) | 1 (3,1) |
| Anämie | 21 (28,0) | 7 (11,5) | 27 (42,2) | 27 (42,2) | 2 (3,6) | 0 |
| Neutropenie | 0 | 0 | 11 (17,2) | 8 (12,5) | 4 (7,1) | 0 |
| Thrombozytopenie | 10 (13,3) | 0 | 10 (15,6) | 8 (12,5) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |
| Herzerkrankungen | 0 | 0 | 15 (23,4) | 15 (23,4) | 0 | 0 |
| Tachykardie | 0 | 0 | 15 (23,4) | 15 (23,4) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 19 (25,3) | 8 (13,1) | 39 (60,9) | 33 (51,6) | 14 (25,0) | 3 (9,4) |
| Erbrechen | 9 (12,0) | 0 | 27 (42,2) | 22 (34,4) | 9 (16,1) | 0 |
| Diarrhö | 0 | 0 | 24 (37,5) | 18 (28,1) | 8 (14,3) | 2 (6,3) |
| Übelkeit | 10 (13,3) | 8 (13,1) | 25 (39,1) | 21 (32,8) | 6 (10,7) | 1 (3,1) |
| Obstipation | 0 | 0 | 7 (10,9) | 7 (10,9) | 0 | 0 |
| Abdominalschmerz | 9 (12,0) | 0 | 11 (17,2) | 9 (14,1) | 4 (7,1) | 1 (3,1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 12 (16,0) | 0 | 35 (54,7) | 28 (43,8) | 11 (19,6) | 1 (3,1) |
| Fieber | 12 (16,0) | 0 | 25 (39,1) | 16 (25,0) | 10 (17,9) | 1 (3,1) |
| Ermüdung | 0 | 0 | 15 (23,4) | 13 (20,3) | 2 (3,6) | 0 |
| Schüttelfrost | 0 | 0 | 10 (15,6) | 8 (12,5) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 57 (89,1) | 56 (87,5) | 8 (14,3) | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 50 (78,1) | 50 (78,1) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 32 (50,0) | 25 (39,1) | 8 (14,3) | 0 |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 | 0 | 9 (14,1) | 1 (1,6) | 7 (12,5) | 2 (6,3) |
| Infektion der oberen Atemwege | 0 | 0 | 9 (14,1) | 1 (1,6) | 7 (12,5) | 2 (6,3) |
| Untersuchungen | 20 (26,7) | 23 (37,7) | 52 (81,3) | 47 (73,4) | 16 (28,6) | 8 (25,0) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 9 (12,0) | 10 (16,4) | 28 (43,8) | 25 (39,1) | 8 (14,3) | 2 (6,3) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Patienten mit UE..., n (%) | vor Behandlung N = 75 | während Lympho- depletion N ^c = 61 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 32 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 10 (13,3) | 0 | 20 (31,3) | 19 (29,7) | 3 (5,4) | 1 (3,1) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 12 (16,0) | 19 (31,1) | 35 (54,7) | 30 (46,9) | 5 (8,9) | 3 (9,4) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 0 | 20 (31,3) | 18 (28,1) | 3 (5,4) | 2 (6,3) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 7 (11,5) | 21 (32,8) | 19 (29,7) | 2 (3,6) | 3 (9,4) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 0 | 16 (25,0) | 14 (21,9) | 2 (3,6) | 0 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 0 | 8 (12,5) | 7 (10,9) | 1 (1,8) | 0 |
| International normalised ratio erhöht | 0 | 0 | 9 (14,1) | 9 (14,1) | 0 | 0 |
| Prothrombinzeit verlängert | 0 | 0 | 9 (14,1) | 9 (14,1) | 0 | 0 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 0 | 0 | 9 (14,1) | 9 (14,1) | 1 (1,8) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 8 (10,7) | 0 | 35 (54,7) | 33 (51,6) | 5 (8,9) | 1 (3,1) |
| Appetit vermindert | 8 (10,7) | 0 | 22 (34,4) | 20 (31,3) | 2 (3,6) | 0 |
| Hypokaliämie | 0 | 0 | 19 (29,7) | 16 (25,0) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |
| Hypophosphatämie | 0 | 0 | 10 (15,6) | 9 (14,1) | 2 (3,6) | 0 |
| Hyperphosphatämie | 0 | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 1 (1,8) | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 9 (12,0) | 0 | 11 (17,2) | 4 (6,3) | 8 (14,3) | 0 |
| Schmerz in einer Extremität | 9 (12,0) | 0 | 11 (17,2) | 4 (6,3) | 8 (14,3) | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 10 (13,3) | 0 | 24 (37,5) | 24 (37,5) | 5 (8,9) | 1 (3,1) |
| Kopfschmerzen | 10 (13,3) | 0 | 24 (37,5) | 24 (37,5) | 5 (8,9) | 1 (3,1) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 7 (10,9) | 6 (9,4) | 1 (1,8) | 0 |
| Angst | 0 | 0 | 7 (10,9) | 6 (9,4) | 1 (1,8) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 9 (14,1) | 7 (10,9) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 9 (14,1) | 7 (10,9) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 28 (43,8) | 21 (32,8) | 10 (17,9) | 3 (9,4) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Patienten mit UE..., n (%) | vor Behandlung N = 75 | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Husten | 0 | 0 | 14 (21,9) | 8 (12,5) | 7 (12,5) | 2 (6,3) |
| Hypoxie | 0 | 0 | 10 (15,6) | 10 (15,6) | 0 | 0 |
| Lungenödem | 0 | 0 | 7 (10,9) | 6 (9,4) | 0 | 0 |
| Nasenbluten | 0 | 0 | 10 (15,6) | 7 (10,9) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |
| Pleuraerguss | 0 | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 1 (1,8) | 0 |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 | 0 | 8 (12,5) | 4 (6,3) | 4 (7,1) | 0 |
| Ausschlag | 0 | 0 | 8 (12,5) | 4 (6,3) | 4 (7,1) | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 0 | 22 (34,4) | 21 (32,8) | 2 (3,6) | 0 |
| Hypotonie | 0 | 0 | 16 (25,0) | 16 (25,0) | 0 | 0 |
| Hypertonie | 0 | 0 | 12 (18,8) | 10 (15,6) | 2 (3,6) | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 64, Tabelle 65, Tabelle 66

Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10% der Patienten** oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|------------------------------------|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit UE ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lymphodepletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 30 (46,9) | 28 (43,8) | 5 (8,9) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 0 | 21 (32,8) | 20 (31,3) | 2 (3,6) | 0 |
| Anämie | 0 | 16 (25,0) | 16 (25,0) | 1 (1,8) | 0 |
| Neutropenie | 0 | 7 (10,9) | 5 (7,8) | 3 (5,4) | 0 |
| Herzerkrankungen | 0 | 11 (17,2) | 11 (17,2) | 0 | 0 |
| Tachykardie | 0 | 11 (17,2) | 11 (17,2) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 | 26 (40,6) | 26 (40,6) | 3 (5,4) | 0 |
| Erbrechen | 0 | 19 (29,7) | 18 (28,1) | 2 (3,6) | 0 |
| Diarrhö | 0 | 9 (14,1) | 9 (14,1) | 1 (1,8) | 0 |
| Übelkeit | 0 | 21 (32,8) | 20 (31,3) | 3 (5,4) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 27 (42,2) | 27 (42,2) | 1 (1,8) | 0 |
| Fieber | 0 | 17 (26,6) | 16 (25,0) | 1 (1,8) | 0 |
| Ermüdung | 0 | 12 (18,8) | 12 (18,8) | 0 | 0 |
| Schüttelfrost | 0 | 7 (10,9) | 7 (10,9) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 57 (89,1) | 56 (87,5) | 8 (14,3) | 0 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 50 (78,1) | 50 (78,1) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 30 (46,9) | 23 (35,9) | 8 (14,3) | 0 |
| Untersuchungen | 14 (23,0) | 42 (65,6) | 39 (60,9) | 13 (23,2) | 4 (12,5) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 8 (13,1) | 22 (34,4) | 18 (28,1) | 7 (12,5) | 2 (6,3) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 15 (23,4) | 15 (23,4) | 3 (5,4) | 0 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 12 (19,7) | 27 (42,2) | 23 (35,9) | 5 (8,9) | 2 (6,3) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 17 (26,6) | 17 (26,6) | 3 (5,4) | 0 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 18 (28,1) | 18 (28,1) | 1 (1,8) | 0 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 13 (20,3) | 11 (17,2) | 2 (3,6) | 3 (9,4) |
| International normalised ratio erhöht | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|------------------------------------|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit UE ... mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lymphodepletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Prothrombinzeit verlängert | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 0 | 9 (14,1) | 9 (14,1) | 1 (1,8) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 21 (32,8) | 21 (32,8) | 2 (3,6) | 0 |
| Appetit vermindert | 0 | 19 (29,7) | 18 (28,1) | 1 (1,8) | 0 |
| Hyperphosphatämie | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 1 (1,8) | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 16 (25,0) | 16 (25,0) | 1 (1,8) | 0 |
| Kopfschmerzen | 0 | 16 (25,0) | 16 (25,0) | 1 (1,8) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 14 (21,9) | 12 (18,8) | 4 (7,1) | 1 (3,1) |
| Husten | 0 | 9 (14,1) | 6 (9,4) | 4 (7,1) | 1 (3,1) |
| Hypoxie | 0 | 9 (14,1) | 9 (14,1) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 14 (21,9) | 14 (21,9) | 0 | 0 |
| Hypotonie | 0 | 14 (21,9) | 14 (21,9) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 102, Tabelle 103

Tabelle 4-103: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3+4)**, die bei **mindestens 5 % der Patienten** auftraten, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Patienten mit UE ≥ Grad 3 ..., n (%) | vor Behandlung N = 75 | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 38 (50,7) | 15 (24,6) | 41 (64,1) | 37 (57,8) | 6 (10,7) | 1 (3,1) |
| Febrile Neutropenie | 18 (24,0) | 8 (13,1) | 24 (37,5) | 22 (34,4) | 3 (5,4) | 1 (3,1) |
| Anämie | 19 (25,3) | 5 (8,2) | 20 (31,3) | 19 (29,7) | 1 (1,8) | 0 |
| Neutropenie | 6 (8,0) | 4 (6,6) | 11 (17,2) | 8 (12,5) | 4 (7,1) | 0 |
| Thrombozytopenie | 10 (13,3) | 0 | 9 (14,1) | 8 (12,5) | 1 (1,8) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 4 (5,3) | 0 | 5 (7,8) | 3 (4,7) | 2 (3,6) | 0 |
| Stomatitis | 4 (5,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Übelkeit | 0 | 0 | 5 (7,8) | 3 (4,7) | 2 (3,6) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 0 | 7 (10,9) | 6 (9,4) | 1 (1,8) | 0 |
| Fieber | 0 | 0 | 7 (10,9) | 6 (9,4) | 1 (1,8) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 22 (34,4) | 22 (34,4) | 1 (1,8) | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 19 (29,7) | 19 (29,7) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 5 (7,8) | 4 (6,3) | 1 (1,8) | 0 |
| Untersuchungen | 21 (28,0) | 24 (39,3) | 45 (70,3) | 41 (64,1) | 11 (19,6) | 5 (15,6) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 9 (12,0) | 10 (16,4) | 25 (39,1) | 23 (35,9) | 6 (10,7) | 0 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 10 (13,3) | 0 | 15 (23,4) | 14 (21,9) | 0 | 1 (3,1) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 10 (13,3) | 19 (31,1) | 30 (46,9) | 26 (40,6) | 2 (3,6) | 3 (9,4) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 0 | 12 (18,8) | 11 (17,2) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 5 (6,7) | 4 (6,6) | 14 (21,9) | 11 (17,2) | 2 (3,6) | 2 (6,3) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 4 (6,6) | 12 (18,8) | 11 (17,2) | 0 | 1 (3,1) |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 6 (8,0) | 4 (6,6) | 20 (31,3) | 18 (28,1) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| Appetit vermindert | 0 | 0 | 12 (18,8) | 12 (18,8) | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|------------------|------------------|----------------|----------------|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Hyperglykämie | 4 (5,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hypokaliämie | 4 (5,3) | 4 (6,6) | 9 (14,1) | 7 (10,9) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| Hypophosphatämie | 0 | 0 | 8 (12,5) | 7 (10,9) | 1 (1,8) | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 5 (6,7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schmerz in einer Extremität | 5 (6,7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 4 (5,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Kopfschmerzen | 4 (5,3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 7 (10,9) | 5 (7,8) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 7 (10,9) | 5 (7,8) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 13 (20,3) | 11 (17,2) | 2 (3,6) | 0 |
| Hypoxie | 0 | 0 | 7 (10,9) | 7 (10,9) | 0 | 0 |
| Nasenbluten | 0 | 0 | 5 (7,8) | 4 (6,3) | 1 (1,8) | 0 |
| Lungenödem | 0 | 0 | 6 (9,4) | 5 (7,8) | 1 (1,8) | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 7 (9,3) | 0 | 15 (23,4) | 15 (23,4) | 0 | 0 |
| Hypotonie | 7 (9,3) | 0 | 15 (23,4) | 15 (23,4) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 69, Tabelle 70, Tabelle 71

Tabelle 4-104: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse** (CTCAE-Grad 3+4), die bei **mindestens 5 % der Patienten** auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit UE ...≥ Grad 3 mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 4 (6,6) | 30 (46,9) | 26 (40,6) | 5 (8,9) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 4 (6,6) | 21 (32,8) | 20 (31,3) | 2 (3,6) | 0 |
| Anämie | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |
| Neutropenie | 0 | 7 (10,9) | 5 (7,8) | 3 (5,4) | 0 |
| Thrombozytopenie | 0 | 5 (7,8) | 4 (6,3) | 1 (1,8) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 5 (7,8) | 5 (7,8) | 0 | 0 |
| Fieber | 0 | 5 (7,8) | 5 (7,8) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 22 (34,4) | 22 (34,4) | 1 (1,8) | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 19 (29,7) | 19 (29,7) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 5 (7,8) | 4 (6,3) | 1 (1,8) | 0 |
| Untersuchungen | 16 (26,2) | 36 (56,3) | 33 (51,6) | 9 (16,1) | 1 (3,1) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 8 (13,1) | 19 (29,7) | 16 (25,0) | 5 (8,9) | 0 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 10 (15,6) | 10 (15,6) | 0 | 0 |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 12 (19,7) | 22 (34,4) | 19 (29,7) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 11 (17,2) | 11 (17,2) | 2 (3,6) | 0 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 11 (17,2) | 11 (17,2) | 1 (1,8) | 0 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 4 (6,6) | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 10 (15,6) | 10 (15,6) | 0 | 0 |
| Appetit vermindert | 0 | 10 (15,6) | 10 (15,6) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit UE ...≥ Grad 3 mit vermutetem Zusammenhang, n (%) | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 9 (14,1) | 9 (14,1) | 0 | 0 |
| Hypoxie | 0 | 6 (9,4) | 6 (9,4) | 0 | 0 |
| Lungenödem | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 13 (20,3) | 13 (20,3) | 0 | 0 |
| Hypotonie | 0 | 13 (20,3) | 13 (20,3) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 104, Tabelle 105

Tabelle 4-105: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die bei **mindestens 5 % der Patienten** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|---------------------------------|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Patienten mit SUE ..., n (%) | vor Behandlung N = 75 | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 11 (14,7) | 6 (9,8) | 23 (35,9) | 21 (32,8) | 3 (5,4) | 1 (3,1) |
| Febrile Neutropenie | 11 (14,7) | 6 (9,8) | 23 (35,9) | 21 (32,8) | 3 (5,4) | 1 (3,1) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 6 (8,0) | 0 | 7 (10,9) | 2 (3,1) | 5 (8,9) | 0 |
| Fieber | 6 (8,0) | 0 | 7 (10,9) | 2 (3,1) | 5 (8,9) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 41 (64,1) | 41 (64,1) | 0 | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 41 (64,1) | 41 (64,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 0 | 8 (12,5) | 7 (10,9) | 0 | 1 (3,1) |
| Enzephalopathie | 0 | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| Krampfanfall | 0 | 0 | 4 (6,3) | 3 (4,7) | 0 | 1 (3,1) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 4 (6,3) | 3 (4,7) | 1 (1,8) | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 4 (6,3) | 3 (4,7) | 1 (1,8) | 0 |
| Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums und des Mediastinums | 5 (6,7) | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| Hypoxie | 5 (6,7) | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 4 (5,3) | 0 | 7 (10,9) | 7 (10,9) | 0 | 0 |
| Hypotonie | 4 (5,3) | 0 | 7 (10,9) | 7 (10,9) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 74, Tabelle 75, Tabelle 76

Tabelle 4-106: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die bei **mindestens 5 % der Patienten** auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit SUE ..., n (%) | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 4 (6,6) | 20 (31,3) | 19 (29,7) | 2 (3,6) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 4 (6,6) | 20 (31,3) | 19 (29,7) | 2 (3,6) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 41 (64,1) | 41 (64,1) | 0 | 0 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 41 (64,1) | 41 (64,1) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| Hypoxie | 0 | 4 (6,3) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 6 (9,4) | 6 (9,4) | 0 | 0 |
| Hypotonie | 0 | 6 (9,4) | 6 (9,4) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 106, Tabelle 107

Tabelle 4-107: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** (AESI) aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 50 (78,1) | 50 (78,1) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 6 (9,4) | 6 (9,4) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 25 (39,1) | 25 (39,1) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 11 (17,2) | 11 (17,2) | 0 | 0 |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 1 (1,6) | 33 (51,6) | 27 (42,2) | 8 (14,3) | 1 (3,1) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 1 (1,6) | 3 (4,7) | 4 (6,3) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 25 (39,1) | 19 (29,7) | 7 (12,5) | 1 (3,1) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 5 (7,8) | 4 (6,3) | 1 (1,8) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 8 (13,1) | 27 (42,2) | 27 (42,2) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 2 (3,1) | 2 (3,1) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 3 (4,7) | 3 (4,7) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 2 (3,3) | 10 (15,6) | 10 (15,6) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 6 (9,8) | 12 (18,8) | 12 (18,8) | 0 | 0 |
| Infektionen | 7 (11,5) | 46 (71,9) | 26 (40,6) | 33 (58,9) | 11 (34,4) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 1 (1,6) | 7 (10,9) | 5 (7,8) | 6 (10,7) | 2 (6,3) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 2 (3,3) | 21 (32,8) | 14 (21,9) | 15 (26,8) | 5 (15,6) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 3 (4,9) | 14 (21,9) | 6 (9,4) | 10 (17,9) | 3 (9,4) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 1 (1,6) | 4 (6,3) | 1 (1,6) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse | 2 (3,3) | 21 (32,8) | 19 (29,7) | 2 (3,6) | 2 (6,3) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 1 (1,6) | 9 (14,1) | 8 (12,5) | 2 (3,6) | 1 (3,1) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 7 (10,9) | 7 (10,9) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 1 (1,6) | 5 (7,8) | 4 (6,3) | 0 | 1 (3,1) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|--|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Tumorlysesyndrom | 1 (1,6) | 2 (3,1) | 1 (1,6) | 1 (1,8) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 1 (1,6) | 2 (3,1) | 1 (1,6) | 1 (1,8) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AESI: Adverse Event of Special Interest [*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*]; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2019 Tabelle 79, Tabelle 81

Tabelle 4-108: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|---|---|--|---|--|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 32 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 50 (78,1) | 50 (78,1) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 6 (9,4) | 6 (9,4) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 25 (39,1) | 25 (39,1) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 11 (17,2) | 11 (17,2) | 0 | 0 |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 0 | 31 (48,4) | 25 (39,1) | 8 (14,3) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 2 (3,1) | 3 (4,7) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 24 (37,5) | 18 (28,1) | 7 (12,5) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 5 (7,8) | 4 (6,3) | 1 (1,8) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 61 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 32 |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 4 (6,6) | 18 (28,1) | 18 (28,1) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,6) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,6) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 1 (1,6) | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 3 (4,9) | 8 (12,5) | 8 (12,5) | 0 | 0 |
| Infektionen | 1 (1,6) | 14 (21,9) | 7 (10,9) | 7 (12,5) | 3 (9,4) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 4 (6,3) | 5 (7,8) | 1 (1,8) | 1 (3,1) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 6 (9,4) | 1 (1,6) | 3 (5,4) | 2 (6,3) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 4 (6,3) | 1 (1,6) | 3 (5,4) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 1 (1,6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse^c | 0 | 13 (20,3) | 13 (20,3) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 5 (7,8) | 5 (7,8) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 5 (7,8) | 5 (7,8) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 3 (4,7) | 3 (4,7) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,6) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 1 (1,6) | 1 (1,6) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AESI: Adverse Event of Special Interest [*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*]; k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.
b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird
c: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.
Quelle: CCTL019B2205J 2019 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 108, Tabelle 109

Tabelle 4-109: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|-----------------------------|--|--|---|--|---|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Enrolled Set (ITT) N = 75 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 75 | während Lympho- depletion N' = 61 | post-Infusion ^a | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 |
| Herzerkrankungen | 1 (1,3) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Kardiovaskuläre Insuffizienz | 1 (1,3) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| <p>n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird Quelle: CCTL019B2205J Studienbericht 2019 14.3.1-1.8, CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 61, Tabelle 131, Tabelle 133</p> | | | | | | |

Tabelle 4-110: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus Studie **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel– Datenschnitt: 24. Mai 2019

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|--|---|--|---|--|---|--|
| ENSIGN Datenschnitt 24. Mai 2019 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 64 | | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^b N' = 61 | post-Infusion ^a | | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 64 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 64 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 56 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 32 | |
| | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. | |
| <p>n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird. Quelle: CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 100, Tabelle 101</p> | | | | | | |

Tabelle 4-111: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|--|-------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | | |
| Patienten mit ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| UE, alle CTCAE-Grade | 152 (88,4) | 112 (81,2) | 143 (100) | 141 (98,6) | 115 (88,5) | 53 (65,4) |
| CTCAE-Grad 1 | 6 (3,5) | 25 (18,1) | 1 (0,7) | 6 (4,2) | 13 (10,0) | 8 (9,9) |
| CTCAE-Grad 2 | 16 (9,3) | 19 (13,8) | 12 (8,4) | 15 (10,5) | 40 (30,8) | 19 (23,5) |
| CTCAE-Grad 3 | 59 (34,3) | 25 (18,1) | 30 (21,0) | 34 (23,8) | 31 (23,8) | 18 (22,2) |
| CTCAE-Grad 4 | 71 (41,3) | 43 (31,2) | 100 (69,9) | 86 (60,1) | 31 (23,8) | 8 (9,9) |
| UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen | 152 (88,4) | 112 (81,2) | 143 (100) | 141 (98,6) | 115 (88,5) | 53 (65,4) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 | 130 (75,6) | 68 (49,3) | 130 (90,9) | 120 (83,9) | 62 (47,7) | 26 (32,1) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 nicht erkrankungsbezogen | 130 (75,6) | 68 (49,3) | 130 (90,9) | 120 (83,9) | 62 (47,7) | 26 (32,1) |
| SUE | 90 (52,3) | 17 (12,3) | 114 (79,7) | 100 (69,9) | 44 (33,8) | 17 (21,0) |
| SUE nicht erkrankungsbezogen | 90 (52,3) | 17 (12,3) | 114 (79,7) | 100 (69,9) | 43 (33,1) | 17 (21,0) |
| Zum Therapieabbruch führende UE | 4 (2,3) | 0 | n. b.^a | n. b.^a | n. b.^a | n. b.^a |
| Zum Therapieabbruch führende UE nicht erkrankungsbezogen | 4 (2,3) | 0 | n. b. ^a | n. b. ^a | n. b. ^a | n. b. ^a |
| AESI, alle CTCAE-Grade | 103 (59,9) | 40 (29,0) | 142 (99,3) | 133 (93,0) | 82 (63,1) | 37 (45,7) |
| CTCAE-Grad 1 | 5 (2,9) | 4 (2,9) | 2 (1,4) | 5 (3,5) | 9 (6,9) | 7 (8,6) |
| CTCAE-Grad 2 | 16 (9,3) | 7 (5,1) | 34 (23,8) | 35 (24,5) | 37 (28,5) | 16 (19,8) |
| CTCAE-Grad 3 | 46 (26,7) | 10 (7,2) | 47 (32,9) | 41 (28,7) | 26 (20,0) | 11 (13,6) |
| CTCAE-Grad 4 | 36 (20,9) | 19 (13,8) | 59 (41,3) | 52 (36,4) | 10 (7,7) | 3 (3,7) |

AESI: Adverse Events of Special Interest [*UE von besonderem Interesse*]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Ein Therapieabbruch aufgrund von UE post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.

Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 49, Tabelle 50, Tabelle 51, Tabelle 54, Tabelle 55, Tabelle 56, Tabelle 59, Tabelle 60, Tabelle 61, Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 121, Tabelle 122, Tabelle 123, Tabelle 126, Tabelle 127, Tabelle 128, Tabelle 131, Tabelle 132, Tabelle 133

Tabelle 4-112: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus den **gepoolten Studien** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) und ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019)

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| UE, alle CTCAE-Grade | 44 (31,9) | 137 (95,8) | 133 (93,0) | 57 (43,8) | 15 (18,5) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 9 (6,5) | 3 (2,1) | 6 (4,2) | 6 (4,6) | 4 (4,9) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 5 (3,6) | 23 (16,1) | 22 (15,4) | 23 (17,7) | 7 (8,6) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 8 (5,8) | 38 (26,6) | 38 (26,6) | 15 (11,5) | 3 (3,7) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 22 (15,9) | 73 (51,0) | 67 (46,9) | 13 (10,0) | 1 (1,2) |
| UE, alle CTCAE-Grade nicht erkrankungsbezogen | 44 (31,9) | 137 (95,8) | 133 (93,0) | 57 (43,8) | 15 (18,5) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 | 30 (21,7) | 111 (77,6) | 105 (73,4) | 28 (21,5) | 4 (4,9) |
| UE, CTCAE-Grad 3/4 nicht erkrankungsbezogen | 30 (21,7) | 111 (77,6) | 105 (73,4) | 28 (21,5) | 4 (4,9) |
| SUE | 9 (6,5) | 99 (69,2) | 96 (67,1) | 11 (8,5) | 5 (6,2) |
| SUE nicht erkrankungsbezogen | 9 (6,5) | 99 (69,2) | 96 (67,1) | 11 (8,5) | 5 (6,2) |
| Zum Therapieabbruch führende UE^a | 0^a | n. b.^b | n. b.^b | n. b.^b | n. b.^b |
| Zum Therapieabbruch führende UE nicht erkrankungsbezogen | 0 ^a | n. b. ^b | n. b. ^b | n. b. ^b | n. b. ^b |
| AESI, alle CTCAE-Grade | 12 (8,7) | 132 (92,3) | 128 (89,5) | 31 (21,7) | 9 (6,3) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 5 (3,5) | 8 (5,6) | 1 (0,7) | 2 (1,4) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 43 (30,1) | 41 (28,7) | 18 (12,6) | 5 (3,5) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 2 (1,4) | 37 (25,9) | 34 (23,8) | 10 (7,0) | 2 (1,4) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 10 (7,2) | 47 (32,9) | 45 (31,5) | 2 (1,4) | 0 |

AESI: Adverse Events of Special Interest [UE von besonderem Interesse]; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; n. b.: nicht bestimmbar; SUE: Schwerwiegendes UE; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: Ein Therapieabbruch aufgrund von UE post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.

Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 96, Tabelle 97, Tabelle 98, Tabelle 99, Tabelle 100, Tabelle 101, Tabelle 108, Tabelle 109, Tabelle 161, Tabelle 162, Tabelle 163, Tabelle 164, Tabelle 165, Tabelle 166

Tabelle 4-113: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10% der Patienten** oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten aus den **gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|----------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N ^c = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 81 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 84 (48,8) | 24 (17,4) | 95 (66,4) | 86 (60,1) | 21 (16,2) | 4 (4,9) |
| Anämie | 44 (25,6) | 15 (10,9) | 52 (36,4) | 48 (33,6) | 8 (6,2) | 1 (1,2) |
| Febrile Neutropenie | 41 (23,8) | 13 (9,4) | 51 (35,7) | 48 (33,6) | 6 (4,6) | 1 (1,2) |
| Neutropenie | 17 (9,9) | 0 | 22 (15,4) | 17 (11,9) | 9 (6,9) | 1 (1,2) |
| Thrombozytopenie | 19 (11,0) | 0 | 19 (13,3) | 16 (11,2) | 4 (3,1) | 2 (2,5) |
| Disseminierte intravaskuläre Gerinnung | 0 | 0 | 12 (8,4) | 11 (7,7) | 1 (0,8) | 0 |
| Herzerkrankungen | 0 | 0 | 32 (22,4) | 32 (22,4) | 2 (1,5) | 0 |
| Tachykardie | 0 | 0 | 32 (22,4) | 32 (22,4) | 2 (1,5) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 45 (26,2) | 27 (19,6) | 94 (65,7) | 79 (55,2) | 28 (21,5) | 7 (8,6) |
| Erbrechen | 11 (6,4) | 10 (7,2) | 53 (37,1) | 43 (30,1) | 15 (11,5) | 1 (1,2) |
| Diarrhö | 0 | 0 | 49 (34,3) | 33 (23,1) | 15 (11,5) | 5 (6,2) |
| Übelkeit | 17 (9,9) | 21 (15,2) | 47 (32,9) | 39 (27,3) | 11 (8,5) | 2 (2,5) |
| Abdominalschmerz | 17 (9,9) | 0 | 22 (15,4) | 20 (14,0) | 6 (4,6) | 1 (1,2) |
| Obstipation | 12 (7,0) | 0 | 21 (14,7) | 18 (12,6) | 3 (2,3) | 1 (1,29) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 34 (19,8) | 14 (10,1) | 82 (57,3) | 65 (45,5) | 34 (26,2) | 6 (7,4) |
| Fieber | 26 (15,1) | 14 (10,1) | 59 (41,3) | 40 (28,0) | 25 (19,2) | 5 (6,2) |
| Ermüdung | 12 (7,0) | 0 | 32 (22,4) | 24 (16,8) | 8 (6,2) | 1 (1,2) |
| Schüttelfrost | 0 | 0 | 17 (11,9) | 14 (9,8) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Gesichtsödem | 0 | 0 | 10 (7,0) | 10 (7,0) | 0 | 0 |
| Ödem peripher | 0 | 0 | 10 (7,0) | 8 (5,6) | 2 (1,5) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 10 (5,8) | 0 | 125 (87,4) | 121 (84,6) | 18 (13,8) | 3 (3,7) |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 111 (77,6) | 111 (77,6) | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N ^c = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 81 |
| Hypogammaglobulinämie | 10 (5,8) | 0 | 64 (44,8) | 47 (32,9) | 18 (13,8) | 3 (3,7) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 0 | 0 | 46 (32,2) | 9 (6,3) | 32 (24,6) | 25 (18,5) |
| Infektion der oberen Atemwege | 0 | 0 | 23 (16,1) | 1 (0,7) | 16 (12,3) | 7 (8,6) |
| Rhinovirusinfektion | 0 | 0 | 13 (9,1) | 5 (3,5) | 7 (5,4) | 3 (3,7) |
| Gastroenteritis | 0 | 0 | 11 (7,7) | 2 (1,4) | 8 (6,2) | 1 (1,2) |
| Sinusitis | 0 | 0 | 10 (7,0) | 1 (0,7) | 5 (3,8) | 7 (8,6) |
| Untersuchungen | 47 (27,3) | 41 (29,7) | 101 (70,6) | 96 (67,1) | 38 (29,2) | 12 (14,8) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 20 (11,6) | 29 (21,0) | 59 (41,3) | 53 (37,1) | 15 (11,5) | 4 (4,9) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 21 (12,2) | 17 (12,3) | 52 (36,4) | 45 (31,5) | 18 (13,8) | 5 (6,2) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 18 (10,5) | 10 (7,2) | 44 (30,8) | 40 (28,0) | 8 (6,2) | 3 (3,7) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 13 (7,6) | 10 (7,2) | 39 (27,3) | 37 (25,9) | 4 (3,1) | 3 (3,7) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 0 | 39 (27,3) | 37 (25,9) | 3 (2,3) | 2 (2,5) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 10 (7,2) | 33 (23,1) | 29 (20,3) | 6 (4,6) | 3 (3,7) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 0 | 21 (14,7) | 19 (13,3) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| International normalised ratio erhöht | 0 | 0 | 18 (12,6) | 18 (12,6) | 0 | 0 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 0 | 0 | 14 (9,8) | 13 (9,1) | 2 (1,5) | 0 |
| Prothrombinzeit verlängert | 0 | 0 | 12 (8,4) | 12 (8,4) | 0 | 0 |
| Fibrinogen im Blut erniedrigt | 0 | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Immunglobulin M im Blut erniedrigt | 0 | 0 | 11 (7,7) | 10 (7,0) | 1 (0,8) | 0 |
| Immunglobulin A im Blut erniedrigt | 0 | 0 | 10 (7,0) | 8 (5,6) | 2 (1,5) | 0 |
| Ferritin im Serum erhöht | 0 | 0 | 10 (7,0) | 9 (6,3) | 1 (0,8) | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|----------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N ^c = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N ^c = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N ^c = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N ^c = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N ^c = 81 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 22 (12,8) | 0 | 84 (58,7) | 78 (54,5) | 16 (12,3) | 2 (2,5) |
| Appetit vermindert | 12 (7,0) | 0 | 52 (36,4) | 44 (30,8) | 8 (6,2) | 1 (1,2) |
| Hypokaliämie | 11 (6,4) | 0 | 39 (27,3) | 35 (24,5) | 5 (3,8) | 1 (1,2) |
| Hypophosphatämie | 0 | 0 | 28 (19,6) | 26 (18,2) | 2 (1,5) | 0 |
| Hypokalzämie | 0 | 0 | 19 (13,3) | 19 (13,3) | 0 | 0 |
| Hypalbuminämie | 0 | 0 | 16 (11,2) | 16 (11,2) | 0 | 0 |
| Hyperphosphatämie | 0 | 0 | 13 (9,1) | 13 (9,1) | 2 (1,5) | 0 |
| Hyperurikämie | 0 | 0 | 12 (8,4) | 11 (7,7) | 3 (2,3) | 0 |
| Hyperglykämie | 0 | 0 | 11 (7,7) | 10 (7,0) | 1 (0,8) | 0 |
| Überwässerung | 0 | 0 | 10 (7,0) | 9 (6,3) | 1 (0,8) | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 15 (8,7) | 0 | 52 (36,4) | 37 (25,9) | 22 (16,9) | 3 (3,7) |
| Schmerz in einer Extremität | 15 (8,7) | 0 | 28 (19,6) | 15 (10,5) | 13 (10,0) | 2 (2,5) |
| Arthralgie | 0 | 0 | 15 (10,5) | 14 (9,8) | 5 (3,8) | 1 (1,2) |
| Myalgie | 0 | 0 | 15 (10,5) | 10 (7,0) | 1 (0,8) | 0 |
| Rückenschmerzen | 0 | 0 | 11 (7,7) | 6 (4,2) | 7 (5,4) | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 18 (10,5) | 0 | 66 (46,2) | 61 (42,7) | 17 (13,1) | 3 (3,7) |
| Kopfschmerzen | 18 (10,5) | 0 | 51 (35,7) | 47 (32,9) | 15 (11,5) | 3 (3,7) |
| Enzephalopathie | 0 | 0 | 12 (8,4) | 12 (8,4) | 0 | 0 |
| Schwindelgefühl | 0 | 0 | 10 (7,0) | 7 (4,9) | 4 (3,1) | 1 (1,2) |
| Psychiatrische Erkrankungen | 0 | 0 | 38 (26,6) | 31 (21,7) | 7 (5,4) | 2 (2,5) |
| Angst | 0 | 0 | 21 (14,7) | 12 (8,4) | 7 (5,4) | 2 (2,5) |
| Verwirrtheitszustand | 0 | 0 | 13 (9,1) | 13 (9,1) | 0 | 0 |
| Delirium | 0 | 0 | 12 (8,4) | 11 (7,7) | 1 (0,8) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 21 (14,7) | 16 (11,2) | 4 (3,1) | 1 (1,2) |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 21 (14,7) | 16 (11,2) | 4 (3,1) | 1 (1,2) |

| Studie | | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 11 (6,4) | 0 | 81 (56,6) | 63 (44,1) | 31 (23,8) | 9 (11,1) |
| Husten | 0 | 0 | 35 (24,5) | 18 (12,6) | 18 (13,8) | 4 (4,9) |
| Hypoxie | 11 (6,4) | 0 | 30 (21,0) | 27 (18,9) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Lungenödem | 0 | 0 | 19 (13,3) | 18 (12,6) | 1 (0,8) | 0 |
| Epistaxis | 0 | 0 | 17 (11,9) | 11 (7,7) | 5 (3,8) | 2 (2,5) |
| Pleuraerguss | 0 | 0 | 16 (11,2) | 15 (10,5) | 2 (1,5) | 0 |
| Nasenverstopfung | 0 | 0 | 14 (9,8) | 4 (2,8) | 10 (7,7) | 0 |
| Schmerzen im Oropharynx | 0 | 0 | 14 (9,8) | 7 (4,9) | 5 (3,8) | 2 (2,5) |
| Tachypnö | 0 | 0 | 13 (9,1) | 13 (9,1) | 0 | 0 |
| Rhinorrhö | 0 | 0 | 12 (8,4) | 3 (2,1) | 7 (5,4) | 4 (4,9) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | 0 | 0 | 40 (28,0) | 24 (16,8) | 18 (13,8) | 4 (4,9) |
| Ausschlag | 0 | 0 | 16 (11,2) | 9 (6,3) | 8 (6,2) | 2 (2,5) |
| Trockene Haut | 0 | 0 | 13 (9,1) | 5 (3,5) | 7 (5,4) | 1 (1,2) |
| Pruritus | 0 | 0 | 11 (7,7) | 8 (5,6) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Erythem | 0 | 0 | 10 (7,0) | 7 (4,9) | 3 (2,3) | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 23 (13,4) | 0 | 53 (37,1) | 48 (33,6) | 7 (5,4) | 1 (1,2) |
| Hypotonie | 13 (7,6) | 0 | 40 (28,0) | 37 (25,9) | 4 (3,1) | 0 |
| Hypertonie | 11 (6,4) | 0 | 27 (18,9) | 23 (16,1) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 64, Tabelle 65, Tabelle 66

Tabelle 4-114: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**, die bei **mindestens 10% der Patienten** oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 69 (48,3) | 64 (44,8) | 12 (9,2) | 1 (1,2) |
| Febrile Neutropenie | 0 | 41 (28,7) | 39 (27,3) | 3 (2,3) | 0 |
| Anämie | 0 | 29 (20,3) | 29 (20,3) | 2 (1,5) | 0 |
| Neutropenie | 0 | 15 (10,5) | 12 (8,4) | 6 (4,6) | 0 |
| Thrombozytopenie | 0 | 12 (8,4) | 10 (7,0) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Disseminierte intravaskuläre Gerinnung | 0 | 10 (7,0) | 10 (7,0) | 0 | 0 |
| Herzerkrankungen | 0 | 27 (18,9) | 27 (18,9) | 0 | 0 |
| Tachykardie | 0 | 27 (18,9) | 27 (18,9) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 0 | 46 (32,2) | 46 (32,2) | 5 (3,8) | 0 |
| Übelkeit | 0 | 33 (23,1) | 31 (21,7) | 4 (3,1) | 0 |
| Erbrechen | 0 | 29 (20,3) | 27 (18,9) | 4 (3,1) | 0 |
| Diarrhö | 0 | 17 (11,9) | 16 (11,2) | 2 (1,5) | 0 |
| Abdominalschmerz | 0 | 12 (8,4) | 12 (8,4) | 2 (1,5) | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 52 (36,4) | 51 (35,7) | 3 (2,3) | 0 |
| Fieber | 0 | 36 (25,2) | 35 (24,5) | 1 (0,8) | 0 |
| Ermüdung | 0 | 21 (14,7) | 20 (14,0) | 2 (1,5) | 0 |
| Schüttelfrost | 0 | 10 (7,0) | 10 (7,0) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 125 (87,4) | 121 (84,6) | 18 (13,8) | 3 (3,7) |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 111 (77,6) | 111 (77,6) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 59 (41,3) | 42 (29,4) | 18 (13,8) | 3 (3,7) |
| Untersuchungen | 15 (10,9) | 73 (51,0) | 69 (48,3) | 24 (18,5) | 6 (7,4) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 15 (10,9) | 42 (29,4) | 37 (25,9) | 8 (6,2) | 2 (2,5) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 0 | 34 (23,8) | 28 (19,6) | 12 (9,2) | 4 (4,9) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 29 (20,3) | 29 (20,3) | 1 (0,8) | 0 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 29 (20,3) | 29 (20,3) | 3 (2,3) | 0 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 28 (19,6) | 27 (18,9) | 4 (3,1) | 1 (1,2) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 25 (17,5) | 22 (15,4) | 5 (3,8) | 3 (3,7) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 17 (11,9) | 16 (11,2) | 1 (0,8) | 1 (1,2) |
| International normalised ratio erhöht | 0 | 15 (10,5) | 15 (10,5) | 0 | 0 |
| Kreatinin im Blut erhöht | 0 | 13 (9,1) | 13 (9,1) | 1 (0,8) | 0 |
| Prothrombinzeit verlängert | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Fibrinogen im Blut erniedrigt | 0 | 10 (7,0) | 10 (7,0) | 0 | 0 |
| Immunglobulin M im Blut erniedrigt | 0 | 10 (7,0) | 9 (6,3) | 1 (0,8) | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 53 (37,1) | 51 (35,7) | 4 (3,1) | 1 (1,2) |
| Appetit vermindert | 0 | 35 (24,5) | 32 (22,4) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Hypokaliämie | 0 | 14 (9,8) | 13 (9,1) | 1 (0,8) | 0 |
| Hypophosphatämie | 0 | 14 (9,8) | 14 (9,8) | 1 (0,8) | 0 |
| Hyperphosphatämie | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Hypokalzämie | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Hypalbuminämie | 0 | 10 (7,0) | 10 (7,0) | 0 | 0 |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 0 | 19 (13,3) | 18 (12,6) | 2 (1,5) | 0 |
| Schmerz in einer Extremität | 0 | 12 (8,4) | 10 (7,0) | 2 (1,5) | 0 |
| Myalgie | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Nervensystems | 0 | 29 (20,3) | 28 (19,6) | 3 (2,3) | 0 |
| Kopfschmerzen | 0 | 29 (20,3) | 28 (19,6) | 3 (2,3) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 15 (10,5) | 15 (10,5) | 0 | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 15 (10,5) | 15 (10,5) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 44 (30,8) | 41 (28,7) | 6 (4,6) | 1 (1,2) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Hypoxie | 0 | 22 (15,4) | 22 (15,4) | 0 | 0 |
| Pleuraerguss | 0 | 14 (9,8) | 13 (9,1) | 1 (0,8) | 0 |
| Lungenödem | 0 | 13 (9,1) | 13 (9,1) | 0 | 0 |
| Husten | 0 | 11 (7,7) | 8 (5,6) | 5 (3,8) | 1 (1,2) |
| Tachypnö | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 41 (28,7) | 40 (28,0) | 1 (0,8) | 0 |
| Hypotonie | 0 | 34 (23,8) | 33 (23,1) | 1 (0,8) | 0 |
| Hypertonie | 0 | 12 (8,4) | 12 (8,4) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.
b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird
Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 102, Tabelle 103

Tabelle 4-115: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse** (CTCAE-Grad 3+4), die bei **mindestens 5 % der Patienten** aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 81 (47,1) | 20 (14,5) | 82 (57,3) | 74 (51,7) | 15 (11,5) | 2 (2,5) |
| Febrile Neutropenie | 41 (23,8) | 12 (8,7) | 51 (35,7) | 48 (33,6) | 6 (4,6) | 1 (1,2) |
| Anämie | 36 (20,9) | 11 (8,0) | 29 (20,3) | 27 (18,9) | 3 (2,3) | 0 |
| Neutropenie | 16 (9,3) | 0 | 20 (14,0) | 15 (10,5) | 9 (6,9) | 1 (1,2) |
| Thrombozytopenie | 17 (9,9) | 0 | 18 (12,6) | 16 (11,2) | 3 (2,3) | 0 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 10 (5,8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Stomatitis | 10 (5,8) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 0 | 18 (12,6) | 14 (9,8) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Fieber | 0 | 0 | 18 (12,6) | 14 (9,8) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 63 (44,1) | 63 (44,1) | 1 (0,8) | 0 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 57 (39,9) | 57 (39,9) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 0 | 11 (7,7) | 10 (7,0) | 1 (0,8) | 0 |
| Untersuchungen | 42 (24,4) | 38 (27,5) | 84 (58,7) | 78 (54,5) | 13 (10,0) | 6 (7,4) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 17 (9,9) | 29 (21,0) | 47 (32,9) | 43 (30,1) | 6 (4,6) | 3 (3,7) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 20 (11,6) | 16 (11,6) | 46 (32,2) | 40 (28,0) | 13 (10,0) | 1 (1,2) |
| Thrombozytenzahl vermindert | 18 (10,5) | 9 (6,5) | 30 (21,0) | 28 (19,6) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 10 (7,2) | 27 (18,9) | 24 (16,8) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 0 | 23 (16,1) | 22 (15,4) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 9 (5,2) | 0 | 21 (14,7) | 17 (11,9) | 3 (2,3) | 2 (2,5) |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 0 | 12 (8,4) | 11 (7,7) | 2 (1,5) | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 7 (5,1) | 44 (30,8) | 41 (28,7) | 4 (3,1) | 2 (2,5) |
| Appetit vermindert | 0 | 0 | 24 (16,8) | 23 (16,1) | 1 (0,8) | 1 (1,2) |
| Hypokaliämie | 0 | 7 (5,1) | 20 (14,0) | 18 (12,6) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Hypophosphatämie | 0 | 0 | 17 (11,9) | 16 (11,2) | 1 (0,8) | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 15 (10,5) | 12 (8,4) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 15 (10,5) | 12 (8,4) | 2 (1,5) | 1 (1,2) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 34 (23,8) | 28 (19,6) | 5 (3,8) | 2 (2,5) |
| Hypoxie | 0 | 0 | 23 (16,1) | 19 (13,3) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Lungenödem | 0 | 0 | 13 (9,1) | 12 (8,4) | 1 (0,8) | 0 |
| Respiratorische Insuffizienz | 0 | 0 | 9 (6,3) | 7 (4,9) | 1 (0,8) | 1 (1,2) |
| Gefäßerkrankungen | 12 (7,0) | 0 | 31 (21,7) | 29 (20,3) | 3 (2,3) | 0 |
| Hypotonie | 12 (7,0) | 0 | 31 (21,7) | 29 (20,3) | 3 (2,3) | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse
Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 69, Tabelle 70, Tabelle 71

Tabelle 4-116: Ergebnisse für Endpunkt **schwere unerwünschte Ereignisse** (CTCAE-Grad 3+4), die bei **mindestens 5 % der Patienten** auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 60 (42,0) | 54 (37,8) | 10 (7,7) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 0 | 41 (28,7) | 39 (27,3) | 3 (2,3) | 0 |
| Neutropenie | 0 | 14 (9,8) | 11 (7,7) | 6 (4,6) | 0 |
| Thrombozytopenie | 0 | 12 (8,4) | 10 (7,0) | 3 (2,3) | 0 |
| Anämie | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 0 | 12 (8,4) | 12 (8,4) | 0 | 0 |
| Fieber | 0 | 12 (8,4) | 12 (8,4) | 0 | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 62 (43,4) | 62 (43,4) | 1 (0,8) | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 57 (39,9) | 57 (39,9) | 0 | 0 |
| Hypogammaglobulinämie | 0 | 9 (6,3) | 8 (5,6) | 1 (0,8) | 0 |
| Untersuchungen | 17 (12,3) | 61 (42,7) | 57 (39,9) | 7 (5,4) | 1 (1,2) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 15 (10,9) | 32 (22,4) | 29 (20,3) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 9 (6,5) | 28 (19,6) | 24 (16,8) | 7 (5,4) | 0 |
| Lymphozytenzahl erniedrigt | 0 | 19 (13,3) | 18 (12,6) | 1 (0,8) | 0 |
| Aspartataminotransferase erhöht | 0 | 18 (12,6) | 18 (12,6) | 2 (1,5) | 0 |
| Thrombozytenzahl vermindert | 0 | 18 (12,6) | 18 (12,6) | 0 | 0 |
| Alaninaminotransferase erhöht | 0 | 15 (10,5) | 15 (10,5) | 1 (0,8) | 0 |
| Bilirubin im Blut erhöht | 0 | 10 (7,0) | 10 (7,0) | 0 | 0 |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 0 | 27 (18,9) | 25 (17,5) | 1 (0,8) | 1 (1,2) |
| Appetit vermindert | 0 | 18 (12,6) | 17 (11,9) | 0 | 1 (1,2) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Hypokaliämie | 0 | 9 (6,3) | 8 (5,6) | 1 (0,8) | 0 |
| Hypophosphatämie | 0 | 8 (5,6) | 8 (5,6) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 21 (14,7) | 21 (14,7) | 0 | 0 |
| Hypoxie | 0 | 16 (11,2) | 16 (11,2) | 0 | 0 |
| Lungenödem | 0 | 9 (6,3) | 9 (6,3) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 27 (18,9) | 26 (18,2) | 1 (0,8) | 0 |
| Hypotonie | 0 | 27 (18,9) | 26 (18,2) | 1 (0,8) | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.
b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird
Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 104, Tabelle 105

Tabelle 4-117: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die bei **mindestens 5 % der Patienten** aus den **gepoolten Studien** mit dem zu bewertenden Arzneimittel – ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) und ENSIGN (Datenschnitt: 24. Mai 2019)

| Studie | Tisagenlecleucel | | | | | |
|---|----------------------------------|---|---|--|---|---|
| | Enrolled Set (ITT) N = 172 | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit SUE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 27 (15,7) | 8 (5,8) | 38 (26,6) | 34 (23,8) | 6 (4,6) | 1 (1,2) |
| Febrile Neutropenie | 27 (15,7) | 8 (5,8) | 38 (26,6) | 34 (23,8) | 6 (4,6) | 1 (1,2) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 11 (6,4) | 0 | 15 (10,5) | 5 (3,5) | 9 (6,9) | 3 (3,7) |
| Fieber | 11 (6,4) | 0 | 15 (10,5) | 5 (3,5) | 9 (6,9) | 3 (3,7) |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 0 | 91 (63,6) | 91 (63,6) | 0 | 0 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 91 (63,6) | 91 (63,6) | 0 | 0 |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 | 0 | 9 (6,3) | 7 (4,9) | 2 (1,5) | 0 |
| Akute Nierenschädigung | 0 | 0 | 9 (6,3) | 7 (4,9) | 2 (1,5) | 0 |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 0 | 0 | 16 (11,2) | 12 (8,4) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| Hypoxie | 0 | 0 | 9 (6,3) | 7 (4,9) | 2 (1,5) | 0 |
| Respiratorische Insuffizienz | 0 | 0 | 8 (5,6) | 6 (4,2) | 1 (0,8) | 1 (1,2) |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 0 | 15 (10,5) | 15 (10,5) | 1 (0,8) | 0 |
| Hypotonie | 0 | 0 | 15 (10,5) | 15 (10,5) | 1 (0,8) | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis
Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 74, Tabelle 75, Tabelle 76

Tabelle 4-118: Ergebnisse für Endpunkt **schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)**, die bei **mindestens 5 % der Patienten** auftraten und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 0 | 33 (23,1) | 31 (21,7) | 3 (2,3) | 0 |
| Febrile Neutropenie | 0 | 33 (23,1) | 31 (21,7) | 3 (2,3) | 0 |
| Erkrankungen des Immunsystems | 0 | 91 (63,6) | 91 (63,6) | 0 | 0 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 91 (63,6) | 91 (63,6) | 0 | 0 |
| Gefäßerkrankungen | 0 | 14 (9,8) | 14 (9,8) | 0 | 0 |
| Hypotonie | 0 | 14 (9,8) | 14 (9,8) | 0 | 0 |

n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird

Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 106, Tabelle 107

Tabelle 4-119: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse** (AESI) aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| Zytokin- Freisetzungssyndrom | 0 | 0 | 111 (77,6) | 111 (77,6) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 0 | 43 (30,1) | 43 (30,1) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 0 | 25 (17,5) | 25 (17,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 32 (22,4) | 32 (22,4) | 0 | 0 |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 14 (8,1) | 3 (2,2) | 79 (55,2) | 62 (43,4) | 23 (17,7) | 4 (4,9) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 2 (1,2) | 1 (0,7) | 8 (5,6) | 11 (7,7) | 1 (0,8) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 9 (5,2) | 1 (0,7) | 54 (37,8) | 37 (25,9) | 19 (14,6) | 4 (4,9) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 3 (1,7) | 1 (0,7) | 17 (11,9) | 14 (9,8) | 3 (2,3) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 20 (11,6) | 19 (13,8) | 60 (42,0) | 60 (42,0) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 4 (2,8) | 4 (2,8) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 2 (1,2) | 0 | 6 (4,2) | 6 (4,2) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 3 (1,7) | 3 (2,2) | 24 (16,8) | 24 (16,8) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 15 (8,7) | 16 (11,6) | 26 (18,2) | 26 (18,2) | 0 | 0 |
| Infektionen | 84 (48,8) | 18 (13,0) | 105 (73,4) | 60 (42,0) | 73 (56,2) | 33 (40,7) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 3 (1,7) | 4 (2,9) | 14 (9,8) | 10 (7,0) | 11 (8,5) | 6 (7,4) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 14 (8,1) | 5 (3,6) | 35 (24,5) | 24 (16,8) | 30 (23,1) | 13 (16,0) |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 47 (27,3) | 6 (4,3) | 39 (27,3) | 22 (15,4) | 22 (16,9) | 11 (13,6) |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 20 (11,6) | 3 (2,2) | 17 (11,9) | 4 (2,8) | 10 (7,7) | 3 (3,7) |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse^a | 15 (8,7) | 4 (2,9) | 56 (39,2) | 50 (35,0) | 7 (5,4) | 3 (3,7) |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 4 (2,3) | 1 (0,7) | 21 (14,7) | 21 (14,7) | 3 (2,3) | 1 (1,2) |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 4 (2,3) | 1 (0,7) | 17 (11,9) | 15 (10,5) | 2 (1,5) | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 6 (3,5) | 2 (1,4) | 18 (12,6) | 14 (9,8) | 2 (1,5) | 2 (2,5) |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | | |
|---|------------------------------|---|---|--|---|---|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| CTCAE-Grad 4 | 1 (0,6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tumorlysesyndrom | 5 (2,9) | 1 (0,7) | 7 (4,9) | 5 (3,5) | 2 (1,5) | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 4 (2,3) | 1 (0,7) | 6 (4,2) | 5 (3,5) | 1 (0,8) | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 1 (0,6) | 0 | 1 (0,7) | 0 | 1 (0,8) | 0 |

AESI: Adverse Event of Special Interest [*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*]; FAS: Full Analysis Set (entspricht Safety Set); k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 81.

Tabelle 4-120: Ergebnisse für Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)** und bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 0 | 111 (77,6) | 111 (77,6) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 11 (7,7) | 11 (7,7) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 43 (30,1) | 43 (30,1) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 25 (17,5) | 25 (17,5) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 0 | 32 (22,4) | 32 (22,4) | 0 | 0 |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 0 | 72 (50,3) | 55 (38,5) | 23 (16,1) | 3 (2,1) |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 7 (4,9) | 10 (7,0) | 1 (0,7) | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 51 (35,7) | 34 (23,8) | 19 (13,3) | 3 (2,1) |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 14 (9,8) | 11 (7,7) | 3 (2,1) | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 9 (6,5) | 37 (25,9) | 37 (25,9) | n. b. | n. b. |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 1 (0,7) | 1 (0,7) | n. b. | n. b. |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 3 (2,1) | 3 (2,1) | n. b. | n. b. |
| CTCAE-Grad 3 | 1 (0,7) | 14 (9,8) | 14 (9,8) | n. b. | n. b. |
| CTCAE-Grad 4 | 8 (5,8) | 19 (13,3) | 19 (13,3) | n. b. | n. b. |
| Infektionen | 3 (2,2) | 38 (26,6) | 23 (16,1) | 13 (9,1) | 7 (4,9) |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 6 (4,2) | 7 (4,9) | 1 (0,7) | 2 (1,4) |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 10 (7,0) | 5 (3,5) | 3 (2,1) | 3 (2,1) |
| CTCAE-Grad 3 | 1 (0,7) | 17 (11,9) | 8 (5,6) | 7 (4,9) | 2 (1,4) |
| CTCAE-Grad 4 | 2 (1,4) | 5 (3,5) | 3 (2,1) | 2 (1,4) | 0 |
| Schwerwiegende neurologische Ereignisse^c | 0 | 40 (28,0) | 39 (27,3) | 1 (0,7) | 0 |
| CTCAE-Grad 1 | 0 | 15 (10,5) | 15 (10,5) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 2 | 0 | 12 (8,4) | 12 (8,4) | 0 | 0 |
| CTCAE-Grad 3 | 0 | 13 (9,1) | 12 (8,4) | 1 (0,7) | 0 |
| CTCAE-Grad 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|---|--|--|---|--|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit AESI ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 138 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 81 |
| Tumorlysesyndrom | 0 | 5 (3,5) | 5 (3,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 1</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 2</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 3</i> | 0 | 5 (3,5) | 5 (3,5) | 0 | 0 |
| <i>CTCAE-Grad 4</i> | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AESI: Adverse Event of Special Interest [*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*]; FAS: Full Analysis Set (entspricht Safety Set); k. A.: Keine Angabe; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; n. b.: nicht bestimmbar; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird.

b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird

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

Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 108, Tabelle 109

Tabelle 4-121: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse** aus den **gepoolten Studien ELIANA** und **ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | | | | | |
|---|-------------------------------|---|---|--|---|---|
| | Enrolled Set (ITT) N = 172 | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | | |
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | | post-Infusion | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | vor Behandlung N = 172 | während Lympho- depletion N' =138 | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion N' = 143 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 143 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 130 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion N' = 81 |
| Herzerkrankungen | 1 (0,6) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Kardiovaskuläre Insuffizienz | 1 (0,6) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Erkrankungen des Immunsystems | 1 (0,6) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Graft-versus-Host-Syndrom | 1 (0,6) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 2 (1,2) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Pneumonia fungal | 1 (0,6) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| Systemmykose | 1 (0,6) | 0 | n. b. | n. b. | n. b. | n. b. |
| n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis a: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 59, Tabelle 60, Tabelle 61 | | | | | | |

Tabelle 4-122: Ergebnisse für Endpunkt **Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse**, bei denen ein **Zusammenhang mit der Studienmedikation vermutet** wird, aus den **gepoolten Studien ELIANA und ENSIGN** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | | Tisagenlecleucel | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| gepoolt: ELIANA (01. Juli 2019) ENSIGN (24. Mai 2019) | | Alle Patienten Safety Set (infused) N = 143 | | | |
| Patienten mit UE ..., n (%) | während Lympho- depletion ^a N' = 77 | post-Infusion | | | |
| | | Zeitpunkt- unabhängig nach Infusion ^b N' = 79 | innerhalb 8 Wochen nach Infusion ^b N' = 79 | ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion ^b N' = 74 | ab Monat 12 bis Monat 60 nach Infusion ^b N' = 49 |
| | 0 | n. b. ^c | n. b. ^c | n. b. ^c | n. b. ^c |
| n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis a: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit der lymphodepletierenden Chemotherapie vermutet wird. b: UE, bei denen, basierend auf identifizierten Risiken, ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird c: Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird Quelle: CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 100, Tabelle 101 | | | | | |

Tabelle 123: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie **ELIANA, ENSIGN und den gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN**

| Studie | Tisagenlecleucel | | |
|--------|--|--|--|
| | ELIANA Safety Set (infused) N = 79 | ENSIGN Safety Set (infused) N = 64 | gepoolt Safety Set (infused) N = 115 |
| | | | |

| | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%) | | | |
| Nein | 18 (22,8) | 14 (21,9) | 32 (22,4) |
| Ja | 61 (77,2) | 50 (78,1) | 111 (77,6) |
| Maximaler Schweregrad n (%) | | | |
| 1 | 5 (6,3) | 6 (9,4) | 11 (7,7) |
| 2 | 18 (22,8) | 25 (39,1) | 43 (30,1) |
| 3 | 17 (21,5) | 8 (12,5) | 25 (17,5) |
| 4 | 21 (26,6) | 11 (17,2) | 32 (22,4) |
| Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom n(%) | | | |
| | 0 | 0 | 0 |
| Zeit bis zum Auftreten in Tagen | | | |
| n | 61 | 50 | 111 |
| Mittelwert (SD) | 3,9 (3,35) | 5,0 (3,95) | 4,4 (3,65) |
| Median (Min; Max) | 3,0 (1; 22) | 4,5 (1; 20) | 3,0 (1; 22) |
| Dauer in Tagen | | | |
| n | k. A, | 50 | k. A, |
| Mittelwert (SD) | k. A, | 9,0 (6,36) | k. A, |
| Median (Min; Max) | k. A, | 8,0 (2; 33) | k. A, |
| Zeit bis zu einem Grad 3/4 CRS in Tagen | | | |
| n | 38 | 19 | 57 |
| Mittelwert (SD) | 6,8 (5,13) | 5,4 (3,15) | 6,3 (4,59) |
| Median (Min; Max) | 6,0 (2; 33) | 4,0 (2; 13) | 6,0 (2; 33) |
| Systemische Anti-Zytokin-Therapie, n (%) | | | |
| Tocilizumab | 31 (39,2) | 12 (24,0) | 43 (30,1) |
| Kortikosteroide | 16 (20,3) | 9 (18,0) | 25 (17,5) |
| CRS: Cytokine release syndrome [<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom</i>]; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>] Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 Tabelle 14.3.1-4.1; CCTL019B2205J Studienbericht 2019 Tabelle 14.3.1-4.1; CCTL019B2202 / CCTL019B2205J Zusatzanalysen 2020 Tabelle 84 | | | |

Ein **unerwünschtes Ereignis** jeglichen Grades trat bei allen (100 %) Patienten in den Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sowie den **gepoolten** Studien auf. Therapieassoziierte UE (d. h. UE, bei denen ein Zusammenhang mit Tisagenlecleucel vermutet wird) traten bei 94,5 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie, bei 96,9 % der Patienten in der **ENSIGN**-Studie und bei 95,8 % der Patienten in den **gepoolten** Studien auf.

UE der Grade 3 und 4 traten bei 89,9 % der Patienten der **ELIANA**-Studie, bei 92,2 % der Patienten der **ENSIGN**-Studie bzw. bei 90,9 % der Patienten der **gepoolten** Studien auf. Therapieassoziierte UE der Grade 3 und 4 traten bei 74,7 % (**ELIANA**), 81,3 % (**ENSIGN**) bzw. 77,6 % (**gepoolte** Studien) auf.

Schwerwiegende UE traten bei 78,5 % (**ELIANA**) sowie 81,3 % (**ENSIGN**) bzw. 79,7 % (gepoolte Studien) der Patienten auf. Therapieassoziierte SUE traten bei 67,1 % (**ELIANA**), 71,9 % (**ENSIGN**) bzw. 69,2 % (**gepoolte** Studien) auf.

Mindestens ein **UE von besonderem Interesse** wiesen 100,0 % (**ELIANA**), 98,4 % (**ENSIGN**) bzw. 99,3 % (**gepoolte** Studien) der Patienten auf. Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 92,4 % (**ELIANA**), 92,2 % (**ENSIGN**) bzw. 92,3 % (**gepoolte** Studien) der Patienten beobachtet. Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse²⁷ sowie das Tumorlysesyndrom.

Das **Zytokin-Freisetzungssyndrom** (CRS) trat insgesamt bei 77,2 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie, bei 78,1 % der Patienten in der **ENSIGN**-Studie und bei 77,6 % der **gepoolten** Studien auf. Alle Ereignisse waren therapieassoziiert. In den beiden Studien trat ein CRS von Grad 3 bei 21,5 % (**ELIANA**), bei 12,5 % (**ENSIGN**) bzw. bei insgesamt 17,5 % (**gepoolte** Studien) der Patienten und ein CRS von Grad 4 bei 26,6 % (**ELIANA**), 17,2 % (**ENSIGN**) bzw. 22,4 % (**gepoolte** Studien) der Patienten auf. Im Median setzte dies 4,0 Tage (**ELIANA**), 6,0 Tage (**ENSIGN**) bzw. 5,0 Tagen nach Infusion ein und war nach acht Tagen (**ELIANA**, **ENSIGN**, **gepoolte** Studien) wieder abgeklungen (7, 8).

Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie traten in der **ELIANA**-Studie bei 58,2 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 51,6 % der Patienten bzw. bei 55,2 % in den **gepoolten** Studien auf. Therapieassoziierte länger anhaltende Zytopenien wurden bei 51,9 % der Patienten in der Studie **ELIANA**, bei 48,4 % der Patienten in der Studie **ENSIGN** bzw. bei 50,3 % der Patienten in den **gepoolten** Studien beobachtet. Das Auftreten erfolgte im Median nach über 80 Tagen.

²⁷ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

Länger als 28 Tage anhaltende Zytopenien traten in der **ELIANA**-Studie bei 41,8 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 42,2 % und in den **gepoolten** Studien bei 42,0 % der Patienten auf. Am häufigsten traten Leukopenien, Thrombozytopenien, und Neutropenien auf. Therapieassoziierte länger anhaltende Zytopenien wurden bei 24,1 % der Patienten in der Studie **ELIANA**, bei 28,1 % der Patienten in der Studie **ENSIGN** und bei 25,9 % der Patienten in den **gepoolten** Studien beobachtet. In den beiden Studien trat eine länger anhaltende Zytopenie (therapieassoziiert) von Grad 3 bei 7,6 % (**ELIANA**), bei 12,5 % (**ENSIGN**) bzw. bei insgesamt 9,8 % (**gepoolten** Studien) der Patienten und von Grad 4 bei 13,9 % (**ELIANA**), 12,5 % (**ENSIGN**) bzw. 13,3 % (**gepoolten** Studien) der Patienten auf. Im Median waren die Zytopenien nach 62 Tagen wieder abgeklungen. Nach sechs Monaten waren sie in 97,2 % der Fälle abgeklungen.

Infektionen traten in der **ELIANA**-Studie bei 74,7 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 71,9 % der Patienten und in den **gepoolten** Studien bei 73,4 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiertes Infektionen lag in der **ELIANA**-Studie bei 30,4 %, in der **ENSIGN**-Studie bei 21,9 % und in den **gepoolten** Studien bei 26,6 %. In den beiden Studien traten Infektionen (therapieassoziiert) von Grad 3 bei 16,5 % (**ELIANA**), bei 6,3 % (**ENSIGN**) bzw. bei insgesamt 11,9 % (**gepoolte** Studien) der Patienten und von Grad 4 bei 6,3 % (**ELIANA**), 0 % (**ENSIGN**) bzw. 3,5 % (**gepoolte** Studien) der Patienten auf. Im Median setzte Infektionen 94,0 Tage (**ELIANA**; gepoolte Studien) nach Infusion ein und waren nach 19 Tagen (**ELIANA**), 16 Tagen (**ENSIGN**) bzw. 18 Tage (**gepoolte** Studien) wieder abgeklungen.(7, 8)

Schwerwiegende neurologische Ereignisse traten in der **ELIANA**-Studie bei 44,3 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie, bei 32,8 % der Patienten und in den **gepoolten** Studien bei 39,2 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiertes schwere neurologischer Ereignisse lag in der **ELIANA**-Studie bei 34,2 %, in der **ENSIGN**-Studie bei 20,3 % und in den **gepoolten** Studien bei 28,0 %. In den beiden Studien traten neurologische Ereignisse (therapieassoziiert) von Grad 3 bei 12,7 % (**ELIANA**), bei 4,7 % (**ENSIGN**) bzw. bei insgesamt 9,1 % (**gepoolte** Studien) der Patienten auf. Therapieassoziierte neurologische Ereignisse von Grad 4 traten bei keinem Patienten in den beiden Studien auf. Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie, Verwirrheitszustände, Delirium und Tremor. Im Median waren die Episoden nach bereits sieben Tagen wieder abgeklungen.

Ein **Tumorlysesyndrom** trat in der **ELIANA**-Studie bei 6,3 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 3,1 % der Patienten und in den **gepoolten** Studien bei 4,9 % auf. Ein Tumorlysesyndrom trat über alle Studien zusammen bei sieben Patienten nach Infusion auf. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden (5). Die Häufigkeit eines therapieassoziiertes Tumorlysesyndroms lag in der **ELIANA**-Studie bei 5,1 %, in der **ENSIGN**-Studie bei 1,6 % und für die **gepoolten** Studien bei 3,5 %. In den beiden Studien trat das Tumorlysesyndrom (therapieassoziiert) von Grad 3 bei 5,1 %

(**ELIANA**), bei 1,6 % (**ENSIGN**) bzw. bei insgesamt 3,5 % (gepoolte Studien) der Patienten auf. Ein therapieassoziiertes Tumorlysesyndrom von Grad 4 trat bei keinem Patienten in beiden Studien auf. Im Median war das Tumorlysesyndrom nach 6 (**ELIANA**, **gepoolte Studien**) bzw. 12 Tagen (**ENSIGN**) wieder abgeklungen.

Insgesamt ist anzumerken, dass es sich bei der Patientenpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets um ein schwer krankes Patientenkollektiv handelt, das bereits stark toxische Vorbehandlungen erfahren hat. Es können späte Toxizitäten in Folge der chemotherapeutischen Vorbehandlungen auftreten. Daher ist bei den beobachteten Ereignissen bisweilen nicht klar, inwiefern es sich um Tisagenlecleucel-induzierte Nebenwirkungen oder um mögliche späte Nebenwirkungen von Chemotherapien handelt.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) aus dem CIBMTR Register identifizierten ein CRS bei 57 % der Patienten und 14 % mit einem CRS \geq Grad 3 (ASTCT CRS Grading). Im Median traten diese innerhalb von 5 Tagen auf und waren nach 6 Tagen abgeklungen. Neurotoxizität traten bei 24 % der Patienten auf. Davon waren 8 % \geq Grad 3 (ASTCT ICANS Grading). Diese traten im Median nach 7 Tagen auf und waren nach 7 Tagen abgeklungen.

Für **ELIANA** trat ein CRS bei 77,2 % der infundierten Patienten auf und 48 % mit einem CRS \geq Grad 3 (UPenn grading). Neurotoxizität \geq Grad 3 (MedDRA SMQ: Nichtinfektiöse Enzephalopathie / Delirium) trat bei 13 % der Patienten auf. Aufgrund der unterschiedlichen Grading Systeme zwischen dem CIBMTR Register und der klinischen Studie **ELIANA** sind die Anteile von Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom und Neurotoxizität nicht direkt vergleichbar, jedoch zeigen die Registerdaten einen sowohl für das Zytokinfreisetzungssyndrom als auch für auftretende Neurotoxizitäten einen geringeren Anteil von Patienten mit Ereignissen \geq Grad 3 im Versorgungsalltag.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (Safety Set) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|---------------------|-------------------------------------|
| Zytokinfreisetzungssyndrom \geq Grad 3 | 48 % ^a | 14 % ^b |
| Neurotoxizität \geq Grad 3 | 13 % ^c | 8 % ^d |
| CRS: Cytokine Release Syndrome [<i>Zytokinfreisetzungssyndrom</i>]; SZT: Stammzelltransplantation a: Definiert anhand UPenn Grading b: Definiert anhand ASTCT CRS Grading c: Definiert anhand MedDRA SMQ [Nichtinfektiöse Enzephalopathie / Delirium] d: Definiert als Neurotoxizität anhand ASTCT ICANS Grading | | |

Vergleich mit historischen KontrollenTabelle 4-124: Ergebnisse des **historischen Vergleichs** gegenüber **Blinatumomab (ohne SZT)** (Blinatumomab Nutzenebewertung vom 15.08.2019) für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse**

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel ^a | | | | Blinatumomab |
|--|---|--|--|--|---------------------------|
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab | ELIANA FAS (infused) N ^c = 45,0 | | Gepoolt FAS (infused) N ^c = 87,7 | | N = 70 |
| Endpunkt | Patienten mit Ereignissen | vs. Blinatumomab RR [95 % KI]; p-Wert | Patienten mit Ereignissen | vs. Blinatumomab RR [95 % KI]; p-Wert | Patienten mit Ereignissen |
| Insgesamt | | | | | |
| UE, alle CTCAE-Grade | 100,0 % | 1,00 [n.b.; n.b.] p = n.b. | 98,2 % | 0,98 [n.b.; n.b.] p = n.b. | 100 % |
| UE, CTCAE-Grad ≥ 3 | 85,5 % | 0,98 [0,84; 1,15] p = 0,8145 | 87,4 % | 1,00 [0,88; 1,14] p = 0,9698 | 87,1 % |
| SUE | 71,0 % | 1,27 [0,95; 1,71] p = 0,1061 | 75,3 % | 1,35 [1,05; 1,73] p = 0,0177 | 55,7 % |
| Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 und Inzidenz ≥ 5 % | | | | | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 52,9 % | 0,97 [0,68; 1,40] p = 0,8897 | 61,2 % | 1,13 [0,85; 1,49] p = 0,3956 | 54,3 % |
| Anämie | 8,6 % | 0,24 [0,09; 0,66] p = 0,0057 | 19,5 % | 0,55 [0,32; 0,93] p = 0,0276 | 35,7 % |
| Thrombozytopenie | 9,7 % | 0,45 [0,17; 1,23] p = 0,1202 | 9,0 % | 0,42 [0,20; 0,89] p = 0,0230 | 21,4 % |
| Febrile Neutropenie | 38,1 % | 2,22 [1,15; 4,28] p = 0,0178 | 41,1 % | 2,40 [1,33; 4,31] p = 0,0036 | 17,1 % |
| Neutropenie | 9,7 % | 0,57 [0,21; 1,55] p = 0,2683 | 11,3 % | 0,66 [0,32; 1,38] p = 0,2691 | 17,1 % |
| Leukopenie | 3,5 % | 0,35 [0,05; 2,44] p = 0,2847 | 2,8 % | 0,28 [0,06; 1,32] p = 0,1056 | 10,0% |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 36,3 % | 1,41 [0,80; 2,50] p = 0,2334 | 31,8 % | 1,24 [0,74; 2,07] p = 0,4150 | 25,7 % |
| Erkrankungen des Immunsystems ^c | n.b. ^c | n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b. | n.b. ^c | n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b. | 8,6 % |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c | n.b. ^c | n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b. | n.b. ^c | n.b. [n.b.; n.b.] p = n.b. | 5,7 % |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | 44,2 % | 2,06 [1,16; 3,66] p = 0,0136 | 43,0 % | 2,01 [1,19; 3,37] p = 0,0089 | 21,4 % |
| Hypokaliämie | 17,2 % | 1,00 [0,41; 2,42] p = 0,9981 | 15,6 % | 0,91 [0,44; 1,91] p = 0,8047 | 17,1 % |

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel ^a | | | | Blinatumomab |
|--|---|---|--|---|---------------------------|
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab | ELIANA FAS (infused) N ^c = 45,0 | | Gepoolt FAS (infused) N ^c = 87,7 | | N = 70 |
| Endpunkt | Patienten mit Ereignissen | vs. Blinatumomab RR [95 % KI]; p-Wert | Patienten mit Ereignissen | vs. Blinatumomab RR [95 % KI]; p-Wert | Patienten mit Ereignissen |
| Erkrankungen des Nervensystems | 10,6 % | 1,24 [0,43; 3,54] p = 0,6901 | 11,6 % | 1,35 [0,51; 3,59] p = 0,5428 | 8,6 % |
| Gefäßerkrankungen | 31,9 % | 5,59 [1,91; 16,30] p = 0,0018 | 25,5 % | 4,46 [1,58; 12,58] p = 0,0049 | 5,7 % |
| Hypertonie | 7,2 % | 1,27 [0,29; 5,63] p = 0,7537 | 3,7 % | 0,65 [0,15; 2,81] p = 0,5599 | 5,7 % |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 28,5 % | 2,22 [1,03; 4,79] p = 0,0431 | 25,0 % | 1,94 [0,95; 3,97] p = 0,0680 | 12,9 % |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 18,8 % | 2,19 [0,81; 5,90] p = 0,1209 | 20,3 % | 2,37 [0,98; 5,76] p = 0,0563 | 8,6 % |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | 6,6 % | 1,15 [0,30; 4,37] p = 0,8387 | 3,4 % | 0,59 [0,17; 2,10] p = 0,4143 | 5,7 % |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 18,4 % | 0,99 [0,44; 2,20] p = 0,9800 | 14,8 % | 0,80 [0,40; 1,58] p = 0,5178 | 18,6 % |
| Fieber | 14,7 % | 1,03 [0,40; 2,64] p = 0,9507 | 11,1 % | 0,78 [0,34; 1,76] p = 0,5477 | 14,3 % |
| Untersuchungen | 60,0 % | 1,75 [1,16; 2,65] p = 0,0082 | 69,3 % | 2,02 [1,41; 2,90] p = 0,0002 | 34,3 % |
| Alaninaminotransferase erhöht | 8,5 % | 0,54 [0,15; 1,88] p = 0,3308 | 16,0 % | 1,02 [0,47; 2,18] p = 0,9654 | 15,7 % |
| Neutrophilenzahl erniedrigt | 27,5 % | 2,14 [0,96; 4,78] p = 0,0640 | 36,2 % | 2,81 [1,42; 5,59] p = 0,0033 | 12,9 % |
| Aspartataminotransferase erhöht | 15,9 % | 1,39 [0,53; 3,63] p = 0,5029 | 18,3 % | 1,60 [0,71; 3,62] p = 0,2576 | 11,4 % |
| Thrombozytenzahl vermindert | 21,1 % | 1,48 [0,63; 3,47] p = 0,3652 | 23,6 % | 1,65 [0,81; 3,36] p = 0,1657 | 14,3 % |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 28,5 % | 2,85 [1,19; 6,85] p = 0,0191 | 40,6 % | 4,06 [1,89; 8,72] p = 0,0004 | 10,0 % |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse mit Inzidenz ≥ 5 % | | | | | |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 22,1 % | 1,03 [0,50; 2,13] p = 0,9327 | 25,3 % | 1,18 [0,66; 2,13] p = 0,5731 | 21,4 % |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | 26,4 % | 2,31 [0,99; 5,37] p = 0,0526 | 36,7 % | 3,21 [1,56; 6,62] p = 0,0017 | 11,4 % |
| Neutropenie | 0 | 0,00 [0,00; n.b.] p = n.b. | 1,7 % | 0,15 [0,04; 0,62] p = 0,0088 | 11,4 % |

| Historischer Vergleich | Tisagenlecleucel ^a | | | | Blinatumomab |
|--|-----------------------------------|---|------------------------------------|---|---------------------------|
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab | ELIANA FAS (infused) N' = 45,0 | | Gepoolt FAS (infused) N' = 87,7 | | N = 70 |
| Endpunkt | Patienten mit Ereignissen | vs. Blinatumomab RR [95 % KI]; p-Wert | Patienten mit Ereignissen | vs. Blinatumomab RR [95 % KI]; p-Wert | Patienten mit Ereignissen |
| Erkrankungen des Immunsystems | 59,0 % | 8,27 [3,36; 20,35] p < 0,0001 | 63,4 % | 8,88 [3,69; 21,34] p < 0,0001 | 7,1 % |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 59,0 % | 10,33 [3,78; 28,26] p < 0,0001 | 63,4 % | 11,09 [4,14; 29,69] p < 0,0001 | 5,7 % |
| Erkrankungen des Nervensystems | 5,9 % | 0,69 [0,20; 2,38] p = 0,5562 | 10,1 % | 1,18 [0,44; 3,18] p = 0,7369 | 8,6 % |
| Erkrankungen der Atemwege, der Brust und des Mediastinums | 21,2 % | 2,47 [0,93; 6,58] p = 0,0700 | 17,7 % | 2,06 [0,83; 5,09] p = 0,1163 | 8,6 % |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 15,1 % | 2,64 [0,76; 9,22] p = 0,1263 | 13,8 % | 2,41 [0,78; 7,47] p = 0,1268 | 5,7 % |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 12,0 % | 0,70 [0,26; 1,91] p = 0,4837 | 11,8 % | 0,69 [0,32; 1,50] p = 0,3457 | 17,1 % |
| Fieber | 9,6 % | 0,84 [0,25; 2,86] p = 0,7771 | 9,6 % | 0,84 [0,33; 2,17] p = 0,7185 | 11,4 % |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 0,5 % | 0,07 [0,01; 0,59] p = 0,0152 | 2,0 % | 0,28 [0,04; 2,01] p = 0,2039 | 7,1 % |

k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MAIC: Matching Adjusted Indirect Comparison; N: Patienten gesamt der jeweiligen Studien; N': Adjustierte Patientenzahl; n. b.: nicht bestimmbar; RR: Relatives Risiko;
a: Angaben zu Tisagenlecleucel basieren auf der Analyse der Studie ELIANA (Datenschnitt: 01. Juli 2019) bzw. der gepoolten Daten der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** (Datenschnitt: 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019).
b: Angaben zu Blinatumomab basieren auf der G-BA Nutzenbewertung von Blinatumomab bei pädiatrischer B-Vorläuferzell-ALL
c: Adjustierter Vergleich von Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 nicht möglich, da die Skalen zur Bewertung der Schweregrade zwischen den Studien ELIANA bzw. ENSIGN und MT103-205 (G-BA Nutzenbewertung Blinatumomab) zu unterschiedlichen Einstufungen führte.
Quellen: (13)

Der Vergleich gegenüber **historischen Kontrollen** zeigt sowohl bei **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Auswertung ein gegenüber Blinatumomab vergleichbar häufiges Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) sowie von UE \geq Grad 3. Ein erster Unterschied ist bei der Betrachtung der SUE zu erkennen, welche in der **ELIANA**-Studie wie in der **gepoolten** Auswertung unter Tisagenlecleucel häufiger berichtet werden als unter Blinatumomab.

Bei den unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 mit einer Inzidenz ≥ 5 % besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tisagenlecleucel bzgl. der febrilen Neutropenie, bei den Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Gefäßerkrankungen sowie in der Kategorie

„Untersuchungen. Hingegen zeigte sich unter Tisagenlecleucel ein statistisch signifikant geringeres Auftreten von Anämien und Thrombozytopenien unter sowohl gegenüber **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Analyse. Auch Leukopenien und Neutropenien werden unter Blinatumomab häufiger berichtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse des historischen Vergleichs ist hinsichtlich der Verträglichkeit zu berücksichtigen, dass Blinatumomab allein, anders als Tisagenlecleucel, keinen potentiell kurativen Ansatz darstellt. Die Anwendung von Blinatumomab erfolgt mit dem Ziel, eine Remission zu erreichen um Patienten dem bisher einzigen potentiell kurativen Ansatz, der alloSZT, zuführen zu können.

Somit ist zu berücksichtigen, dass bei Blinatumomab die unerwünschten Ereignisse einer möglichen alloSZT nicht erfasst sind. Mit Blinatumomab und Tisagenlecleucel stehen sich somit eine Überbrückungstherapie zur Heranführung an einen kurativen Ansatz und eine Therapie mit per se kurativem Anspruch gegenüber. Tisagenlecleucel müsste somit der gesamte Therapieansatz, d.h. Blinatumomab plus nachfolgende SZT, gegenübergestellt werden. Wie in Modul 3A dargestellt gehören zu den Spätfolgen einer allogenen Stammzelltransplantation unter anderem chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen (Graft-versus-Host-Disease, GvHD), Lungenschäden, Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht oder hormonelle Störungen (z. B. Diabetes mellitus, Wachstumsverzögerung, Schilddrüsen-funktionsstörungen, gestörter Knochenstoffwechsel, Infertilität).

Neben dieser grundsätzlichen Asymmetrie in der Ausrichtung beider Therapieoptionen resultiert ein weiterer systematischer Nachteil für Tisagenlecleucel aus dem gewählten konservativen Vorgehen betreffend den Betrachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse: So erfolgte deren vollständige Erfassung für Blinatumomb für den Zeitraum der Therapie zuzüglich der 30 Tage nach Therapieende. Ein Therapiezyklus dauerte 42 Tage (28 Tage Blinatumomab plus 14 Tage Pause). Da die Patienten 1-5 Behandlungszyklen erhielten, lag die maximale Zeit zur Erfassung unerwünschter Ereignisse unter Blinatumomab bei 8 Monaten (5 x 42 Tage + 30 Tage). Zur Vergleichbarkeit der Beobachtungszeit zwischen Blinatumomab und Tisagenlecleucel wurde dieser Beobachtungszeitraum von 8 Monaten auch für die unerwünschten Ereignisse unter Tisagenlecleucel gewählt. Dieser Ansatz sichert die zeitliche Kongruenz des Vergleichs, ist aber sehr konservativ gewählt, da die Patienten unter Blinatumomab im Mittel tatsächlich nur 1,5 Zyklen erhielten. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von nur rund 2,3 Monaten (1,5 x 28 Tage + 2 x 14 Tage). Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Beobachtungszeit von 30 Tagen nach der letzten Dosis Blinatumomab resultiert hieraus eine reale mittlere Dauer von rund 3,5 Monaten – gegenüber der für Tisagenlecleucel herangezogenen tatsächlichen 8 Monate. Dies stellt eine systematische Verzerrung zuungunsten von Tisagenlecleucel dar. Somit werden die Anzahl der Nebenwirkungen im Vergleich zu Tisagenlecleucel unter Blinatumomab unterschätzt.

Weiterhin wurde das Zytokin-Freisetzungssyndrom für Blinatumomab anhand der NCI-CTCAE-Skala erfasst und in den beiden Studien **ELIANA** und **ENSIGN** anhand der PENN-Skala. Da es nicht ohne Weiteres möglich ist, die PENN-Skala in die NCI-CTCAE Skala

umzuwandeln, ging nur das schwerwiegenden Zytokin-Freisetzungssyndroms (alle Grade) in den Vergleich ein.

Die alleinige Therapie mit Blinatumomab stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet keinen potentiell kurativen Therapieansatz, sondern eine Brückentherapie dar. Eine Heilung der Patienten ist maßgeblich von einer nachfolgenden erfolgreichen Durchführung einer SZT abhängig. Unter der Therapie mit Tisagenlecleucel haben die Patienten dagegen eine Chance auf Heilung. Da in den adjustierten Vergleich zwischen Blinatumomab und **ELIANA + ENSIGN** die nachfolgende SZT unter Blinatumomab nicht berücksichtigt wurde, ist von einer Unterschätzung des Sicherheitsprofils von Blinatumomab + SZT zuungunsten von Tisagenlecleucel auszugehen.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen. Die Patienten der Studie **ENSIGN** waren in ihren demographischen Merkmalen und den Merkmalen zur Erkrankung ähnlich denen der **ELIANA**-Studie. Es wird daher auch von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Beobachtungsstudie von Grupp et al. (2019) (11) wurde multizentrisch auf Basis von Daten US-amerikanischer Zentren durchgeführt. Angesichts der strukturierten Vorgaben für die Anwendung von Tisagenlecleucel, des klar definierten Anwendungsgebietes und dem oben genannten Fehlen von Hinweisen auf einen Einfluss der Region auf das Behandlungsergebnis wird von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Die Auswertung von Stackelberg et al. (2016) beruht auf Daten von 26 europäischen und US-amerikanischen Zentren. Dabei stammten 69 % (n = 48/70) der Patienten aus der Europäischen Union (EU). Damit wird von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.7 EQ-5D-VAS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-125: Operationalisierung von **EQ-5D-VAS** – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>EQ-5D-VAS</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein krankheitsübergreifender validierter Fragebogen zur präferenzbasierten Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (38). Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem EQ-5D Descriptive System und der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS). Für die Nutzenbewertung ist die VAS relevant und wird im Dossier dargestellt. In der VAS schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 (schlechtestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) und 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Die VAS erlaubt eine allgemeine Bewertung des momentanen Gesundheitszustands. Der EQ-5D ist für die Anwendung ab einem Alter von zwölf Jahren ausgelegt. In der Studie ELIANA wurde für Kinder im Alter von acht bis zwölf Jahren eine kindergerechte Version eingesetzt, die für Kinder ab acht Jahren ausgelegt ist (39). Als kleinste relevante Veränderung (Minimal important difference, MID) in der VAS des EQ-5D wurden für Krebserkrankungen Werte von 8 bis 12 (bei Ermittlung basierend auf dem ECOG-Status) bzw. 7 bis 10 (bei Ermittlung auf Basis des FACT-G-Fragebogens) ermittelt (40). Der ECOG-Status erfasst körperliche Einschränkungen, der FACT-G schließt auch psychosoziale und emotionale Komponenten mit ein und ist damit umfassender (41). Für das vorliegende Dossier wird daher als kleinste relevante Veränderung die MID herangezogen, die unter Bezug auf den FACT-G ermittelt wurde.</p> <p>Die Patienten füllten die Fragebögen im Zentrum vor der Untersuchung durch den Arzt und vor Erhalt der Studienmedikation aus.</p> <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Der Gesundheitszustand wurden von den Patienten bei Studieneinschluss, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 und 48 Monate nach Infusion mit Tisagenlecleucel, sowie zum Ende der Therapie (nach 60 Monaten) mittels der EQ-5D-VAS bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS berichtet.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.</p> <p>Dargestellt werden für den EQ-5D-VAS die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen nach 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht hatten, wobei der untere und obere Wert der MID-Spanne, also MID 7 bzw. MID 10, zur Anwendung kommt. Weiterhin werden die Rücklaufquoten zu Studienbeginn, nach 3, 6, 9, 12, 18, 24 und 36 Monaten dargestellt.</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| CCTL019B2205J ENSIGN | Nicht zutreffend. |
| Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel | |
| Grupp et al. 2019 | Nicht zutreffend. |
| Studien zu historischen Vergleichen | |
| Von Stackelberg et al. 2016 | Nicht zutreffend. |

| | |
|---|-------------------|
| Gore et al. 2018 | Nicht zutreffend. |
| Hijiya et al. 2011 | Nicht zutreffend. |
| ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy; FAS: Full Analysis Set; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>] | |

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

Bei der Studie **ELIANA** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

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

Tabelle 4-126: **Rücklaufquoten** für die **EQ-5D-VAS** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|------------------------|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Alle Patienten Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61 | |
| Visite | Patienten in der Studie (N) | Rücklaufquote n (%) |
| Studienbeginn | 61 | 52 (85,2) |
| Monat 3 | 56 | 42 (75,0) |
| Monat 6 | 51 | 39 (76,5) |
| Monat 9 | 47 | 31 (66,0) |
| Monat 12 | 42 | 25 (59,5) |
| Monat 18 | 39 | 20 (51,3) |
| Monat 24 | 38 | 20 (52,6) |
| Monat 36 | 27 | 13 (48,1) |

EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol 5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
 Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 56

Tabelle 4-127: Ergebnisse für Endpunkt **EQ-5D-VAS** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel |
|--|--|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61 |
| Studienbeginn | |
| n | 52 |
| MW (SD) | 66,1 (21,5) |
| Tag 28 | |
| n | 46 |
| MW (SD) | 77,1 (20,1) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28 | |
| n | 43 |
| MW (SD) | 8,3 (25,9) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N ^c (%) | 26 / 43 (60,5) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N ^c (%) | 24 / 43 (55,8) |
| Monat 3 | |
| n | 42 |
| MW (SD) | 84,0 (15,6) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3 | |
| n | 41 |
| MW (SD) | 16,3 (20,8) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N ^c (%) | 28 / 41 (68,3) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N ^c (%) | 28 / 41 (68,3) |
| Monat 6 | |
| n | 39 |
| MW (SD) | 83,8 (14,7) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6 | |
| n | 37 |
| MW (SD) | 16,6 (19,8) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N ^c (%) | 28 / 37 (75,7) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N ^c (%) | 25 / 37 (67,6) |

| | |
|--|----------------|
| Monat 9 | |
| n | 31 |
| MW (SD) | 86,6 (14,9) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9 | |
| n | 30 |
| MW (SD) | 20,5 (22,1) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N ^c (%) | 24 / 30 (80,0) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N ^c (%) | 23 / 30 (76,7) |
| Monat 12 | |
| n | 25 |
| MW (SD) | 87,9 (11,5) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12 | |
| n | 24 |
| MW (SD) | 20,5 (16,9) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N ^c (%) | 17 / 24 (70,8) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N ^c (%) | 17 / 24 (70,8) |
| Monat 18 | |
| n | 20 |
| MW (SD) | 89,1 (11,5) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18 | |
| n | 20 |
| MW (SD) | 20,7 (19,6) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N ^c (%) | 14 / 20 (70,0) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N ^c (%) | 14 / 20 (70,0) |
| Monat 24 | |
| n | 20 |
| MW (SD) | 90,8 (11,5) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24 | |
| n | 19 |
| MW (SD) | 23,6 (16,4) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N ^c (%) | 16 / 19 (84,2) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N ^c (%) | 15 / 19 (78,9) |

| | |
|---|---------------|
| Monat 36 | |
| n | 13 |
| MW (SD) | 86,3 (15,2) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36 | |
| n | 13 |
| MW (SD) | 19,6 (22,9) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 7 mm), n / N' (%) | 9 / 13 (69,2) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 10 mm), n / N' (%) | 9 / 13 (69,2) |
| k. A.: keine Angabe; MID: Minimal Important Difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]. | |
| Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 14.2-11.2.1, Zusatzanalyse Tabelle 50, 51 | |

Nach 3 Monaten zeigten unabhängig vom angewendeten Schwellenwert etwa 70 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand der EQ-5D-VAS. Über die weitere Beobachtungszeit blieb dieser Anteil weitestgehend konstant. Nach 9 Monaten wurde der Normwert einer gesunden Population (86 mm auf der VAS) erreicht (63).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ELIANA** wurde auch in Europa durchgeführt, darunter waren auch deutsche Prüfzentren. Subgruppenanalysen nach Region deuten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an. Es wird daher von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

4.3.2.3.3.8 PedsQL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-128: Operationalisierung von **PedsQL** – weitere Untersuchungen

| Studie | Operationalisierung |
|--|--|
| CCTL019B2202 ELIANA | <p><u>PedsQL</u></p> <p>Der <i>PedsQL</i> (Version 4.0) ist ein validiertes Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen (42, 43). Der Fragebogen wurde in der Studie ELIANA zur Erfassung der Lebensqualität bei Patienten, die mindestens 8 Jahre alt waren, herangezogen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physische Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, schulische Funktion) und drei Summenwerten (Gesamtscore, Summenwert zur physischen Gesundheit, Summenwert zur psychosozialen Gesundheit). Der Summenwert zur physischen Gesundheit entspricht der Skala zur physischen Funktion. Der Fragebogen liegt in einer Version zur Beantwortung durch die Kinder selbst und in einer Version zur Beantwortung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vor. In der Studie ELIANA wurden die Patienten selbst befragt. Werte für die vier multidimensionalen Skalen und die drei Summenwerten können zwischen 0 und 100 liegen. Höhere Werte entsprechen eine bessere Lebensqualität. Als klinische Relevanzschwelle wird in der Literatur eine MID von 4,4 für den Gesamtwert des Patientenfragebogens angegeben (43).</p> <p>Folgende Versionen wurden in der Studie eingesetzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PedsQL™ 4.0 (Erwachsene) für Patienten ab 18 Jahren bei Studienbeginn • PedsQL™ 4.0 (Jugendliche) für Patienten im Alter von 13–17 Jahren bei Studienbeginn • PedsQL™ 4.0 (Kinder) für Patienten im Alter von 8–12 Jahren bei Studienbeginn <p><u>Erhebungszeitpunkte:</u></p> <p>Die Lebensqualität wurden von den Patienten bei Studieneinschluss, 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 und 48 Monate nach Infusion mit Tisagenlecleucel, sowie zum Ende der Therapie (nach 60 Monaten) mittels der PedsQL bewertet.</p> <p><u>Analysepopulationen:</u></p> <p>Im Dossier werden die Analysen für das FAS dargestellt.</p> <p>Das FAS umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und mindestens 8 Jahre alt waren. Mit Amendment 2 (22. Mai 2015, n = 3 eingeschlossene Patienten) wurde die Erfassung mittels PedsQL-Kleinkind-Version für Kinder von 5 bis 7 Jahre gestrichen. Grund dafür war, dass die PedsQL-Kleinkind-Version, nicht von den Kindern selbst, sondern von den Eltern ausgefüllt wurde und es dem pU wichtig war, die Lebensqualität der Kinder selbst zu erfassen.</p> <p>Dargestellt werden für den <i>PedsQL</i> die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen und der Summenwerte nach 1; 3; 6; 9; 12, 18, 24 und 36 Monaten. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht hatten (MID 4,4).</p> <p>Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 dargestellt.</p> |
| CCTL019B2205J ENSIGN | Nicht zutreffend. |
| Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel | |
| Grupp et al. 2019 | Nicht zutreffend. |

| Studien zu historischen Vergleichen | |
|--|-------------------|
| Von Stackelberg et al. 2016 | Nicht zutreffend. |
| Gore et al. 2018 | Nicht zutreffend. |
| Hijiya et al. 2011 | Nicht zutreffend. |
| FAS: Full Analysis Set; MID: Minimal important difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory | |

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

Bei der Studie **ELIANA** handelt es sich um eine einarmige, offene Studie. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials ist für diese Studie nicht angezeigt. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

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

Tabelle 4-129: Rücklaufquoten für die **PedsQL** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|---|--|----------------------------|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61 | |
| Visite | Patienten in der Studie (N) | Rücklaufquote n (%) |
| Studienbeginn | 61 | 52 (85,2) |
| Monat 3 | 56 | 40 (71,4) |
| Monat 6 | 51 | 39 (76,5) |
| Monat 9 | 47 | 30 (63,8) |
| Monat 12 | 42 | 24 (57,1) |
| Monat 18 | 39 | 18 (46,2) |
| Monat 24 | 38 | 21 (55,3) |
| Monat 36 | 27 | 13 (48,1) |

N: Anzahl der Studienpatienten zum Erhebungszeitpunkt; n: Erhaltene Fragebögen zum Erhebungszeitpunkt; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie
Quelle: CCTL019B2202 Zusatzanalysen 2020 Tabelle 67

Tabelle 4-130: Ergebnisse für Endpunkt **PedsQL** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | |
|--|--|------------------------------|
| ELIANA Datenschnitt: 01. Juli 2019 | Alle Patienten ≥ 8 Jahre FAS (infused) N = 61 | |
| | Psychosoziale Gesundheit | Gesamtwert N = 61 |
| Studienbeginn | | |
| n | 52 | 52 |
| MW (SD) | 64;0 (19;0) | 58;6 (20;6) |
| Tag 28 | | |
| n | 44 | 44 |
| MW (SD) | 69,2 (19,9) | 64,0 (21,1) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28 | | |
| n | 42 | 42 |
| MW (SD) | 2,7 (16,7) | 2,6 (18,7) |
| LS-MW (SE) | | 3,7 (2,2) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 18 / 42 (42,9) |
| Monat 3 | | |
| n | 40 | 40 |
| MW (SD) | 75,1 (18,4) | 72,8 (18,5) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3 | | |
| n | 40 | 40 |
| MW (SD) | 10,4 (12,2) | 12,9 (13,1) |
| LS-MW (SE) | | 13,6 (2,2) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 32 / 40 (80,0) |
| Monat 6 | | |
| n | 39 | 39 |
| MW (SD) | 73,0 (17,8) | 71,2 (17,9) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6 | | |
| n | 38 | 38 |
| MW (SD) | 11,3 (14,0) | 14,7 (16,8) |
| LS-MW (SE) | | 14,2 (2,3) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 27 / 38 (71,1) |

| | | |
|--|-------------|----------------|
| Monat 9 | | |
| n | 30 | 30 |
| MW (SD) | 77,6 (16,6) | 76,1 (17,5) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9 | | |
| n | 30 | 30 |
| MW (SD) | 12,6 (14,1) | 16,1 (17,3) |
| LS-MW (SE) | | 16,9 (2,6) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 22 / 30 (73,3) |
| Monat 12 | | |
| n | 24 | 24 |
| MW (SD) | 82,6 (15,2) | 80,9 (17,7) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12 | | |
| n | 23 | 23 |
| MW (SD) | 19,8 (16,8) | 23,8 (19,6) |
| LS-MW (SE) | | 23,4 (2,9) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 19 / 23 (82,6) |
| Monat 18 | | |
| n | 18 | 18 |
| MW (SD) | 82,2 (12,9) | 80,4 (14,6) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18 | | |
| n | 18 | 18 |
| MW (SD) | 18,3 (16,0) | 22,8 (16,2) |
| LS-MW (SE) | | 22,4 (3,3) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 15 / 18 (83,3) |
| Monat 24 | | |
| n | 21 | 21 |
| MW (SD) | 82,9 (15,9) | 82,3 (15,2) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24 | | |
| n | 20 | 20 |
| MW (SD) | 20,1 (16,3) | 26,2 (16,7) |
| LS-MW (SE) | | 24,9 (3,2) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 18 / 20 (90,0) |

| | | |
|---|-------------|----------------|
| Monat 36 | | |
| n | 13 | 13 |
| MW (SD) | 78,1 (18,1) | 77,8 (16,8) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36 | | |
| n | 13 | 13 |
| MW (SD) | 18,0 (17,0) | 24,9 (18,6) |
| LS-MW (SE) | | 22,4 (3,9) |
| Patienten mit relevanter Veränderung (MID 4,4), n / N' (%) | | 11 / 13 (84,6) |
| <p>LS: Least square [<i>Methode der kleinsten Quadrate</i>]; MID: Minimal Important Difference [<i>Kleinster relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; SD: Standard Deviation [<i>Standardabweichung</i>]; SE: Standard Error [<i>Standardfehler</i>].</p> <p>Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 14.2-12.1.1, Zusatzanalysen 2020 Tabelle 63, Tabelle 69</p> | | |

Tabelle 4-131: Ergebnisse für Endpunkt **PedsQL Subskalen** (Patienten ≥ 8 Jahre) aus Studie **ELIANA** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie | Tisagenlecleucel | | | |
|--|------------------|-------------|-------------|-------------|
| | Emotion | Sozial | Schule | Physis |
| ELIANA | | | | |
| Studienbeginn | | | | |
| n | 52 | 52 | 45 | 52 |
| MW (SD) | 61,1 (20,8) | 73,2 (20,3) | 58,4 (23,1) | 48,7 (27,8) |
| Tag 28 | | | | |
| n | 44 | 43 | 35 | 44 |
| MW (SD) | 71,0 (20,90) | 76,0 (19,4) | 58,7 (27,9) | 54,4 (29,1) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Tag 28 | | | | |
| n | 42 | 41 | 30 | 42 |
| MW (SD) | 5,8 (18,2) | 1,7 (16,7) | -2,3 (23,7) | 2,3 (25,9) |
| Monat 3 | | | | |
| n | 40 | 40 | 35 | 40 |
| MW (SD) | 77,1 (20,9) | 80,0 (17,9) | 67,1 (24,2) | 68,3 (23,5) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3 | | | | |
| n | 40 | 40 | 31 | 40 |
| MW (SD) | 14,6 (17,8) | 7,3 (13,9) | 9,3 (14,3) | 17,0 (18,3) |
| Monat 6 | | | | |
| n | 39 | 39 | 38 | 39 |
| MW (SD) | 75,6 (20,7) | 78,5 (18,5) | 64,3 (25,7) | 67,7 (23,5) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6 | | | | |
| n | 38 | 38 | 30 | 38 |
| MW (SD) | 15,9 (18,7) | 8,3 (16,8) | 11,3 (17,9) | 20,8 (25,9) |
| Monat 9 | | | | |
| n | 30 | 30 | 29 | 30 |
| MW (SD) | 78,1 (19,0) | 81,7 (19,8) | 72,6 (18,8) | 73,6 (23,3) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 9 | | | | |
| n | 30 | 30 | 24 | 30 |
| MW (SD) | 15,6 (19,6) | 8,7 (15,7) | 12,7 (18,5) | 22,7 (26,4) |
| Monat 12 | | | | |
| n | 24 | 24 | 24 | 24 |
| MW (SD) | 84,4 (19,0) | 85,4 (18,1) | 78,1 (16,0) | 77,8 (25,1) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12 | | | | |
| n | 23 | 23 | 20 | 23 |
| MW (SD) | 24,6 (23,7) | 14,8 (16,7) | 19,0 (20,0) | 31,1 (28,6) |

| | | | | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Monat 18 | | | | |
| n | 18 | 17 | 18 | 18 |
| MW (SD) | 83,3 (16,5) | 88,2 (16,4) | 76,1 (12,9) | 77,2 (20,6) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18 | | | | |
| n | 18 | 17 | 15 | 18 |
| MW (SD) | 25,0 (24,0) | 18,5 (14,4) | 11,0 (20,2) | 31,1 (23,8) |
| Monat 24 | | | | |
| n | 21 | 21 | 21 | 21 |
| MW (SD) | 86,0 (16,4) | 86,7 (16,8) | 76,0 (21,1) | 81,1 (20,8) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24 | | | | |
| n | 20 | 20 | 18 | 20 |
| MW (SD) | 27,0 (21,9) | 17,3 (15,9) | 13,9 (24,0) | 37,4 (25,1) |
| Monat 36 | | | | |
| n | 13 | 13 | 13 | 13 |
| MW (SD) | 76,2 (23,1) | 83,1 (18,0) | 75,0 (19,8) | 77,2 (23,3) |
| Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36 | | | | |
| n | 13 | 13 | 13 | 13 |
| MW (SD) | 20,4 (22,2) | 13,8 (18,3) | 19,6 (21,0) | 38,0 (29,7) |
| MW: Mittelwert; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; SD: Standard Deviation [Standardabweichung]. | | | | |
| Quelle: CCTL019B2202 Studienbericht 2019 14.2-12.1.1 | | | | |

Nach drei Monaten zeigten etwa 80 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des PedsQL. Über die weitere Beobachtungszeit blieb dieser Anteil weitestgehend konstant bzw. erhöhte sich noch leicht. Nach 24 Monaten wurde annähernd der Normwert einer gesunden Population von 83 Punkten erreicht (siehe Tabelle 4-130) (28).

Die mittlere Veränderung des **PedsQL-Gesamtscore** zu Baseline lag beim Full Analysis Set bei 23,8 Punkten zu Monat 12, 26,2 Punkten zu Monat 24 und 24,9 Punkten zu Monat 36. Dies zeigt eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach Tisagenlecleucel-Infusion (siehe Tabelle 4-130).

Im **Full Analysis Set** stieg die Summenskala für die **psychosoziale Gesundheit** um 19,8 Punkte im Mittel bis Monat 12 an. Die mittlere Veränderung der Summenskala lag zu Monat 24 bei 20,1 Punkten und zu Monat 36 bei 18 Punkten. Dies zeigt eine deutliche Verbesserung der psychosozialen Gesundheit nach Tisagenlecleucel-Infusion (Tabelle 4-131).

Die mittlere Veränderung der Einzelskala für die **emotionale Funktionsfähigkeit** zu Baseline lag beim Full Analysis Set bei 24,6 Punkten zu Monat 12, 27,0 Punkten zu Monat 24 und 20,4 Punkten zu Monat 36 (Tabelle 4-131).

Die mittlere Veränderung der Einzelskala für die **soziale Funktionsfähigkeit** zu Baseline lag beim Full Analysis Set bei 14,8 Punkten zu Monat 12, 17,3 Punkten zu Monat 24 und 13,8 Punkten zu Monat 36 (Tabelle 4-131).

Die mittlere Veränderung der Einzelskala für die **schulische Funktionsfähigkeit** zu Baseline lag beim Full Analysis Set bei 19,0 Punkten zu Monat 12, 13,9 Punkten zu Monat 24 und 19,6 Punkten zu Monat 36 (Tabelle 4-131).

Die mittlere Veränderung der Einzelskala für die **körperliche Funktionsfähigkeit** zu Baseline lag beim Full Analysis Set bei 31,1 Punkten zu Monat 12, 37,4 Punkten zu Monat 24 und 38,0 Punkten zu Monat 36 (Tabelle 4-131).

Der kleinste relevante Unterschied (MID) des PedsQL-Gesamtscore wurde mittels eines verteilungsbasierten Ansatzes für Self-Reporter auf 4,4 geschätzt (Varni et al 2003).

Somit stellen die Veränderungen im Vergleich zur Baseline im PedsQL-Gesamtscore und in jeder PedsQL Subskala zu Monat 12, Monat 24 und Monat 36 klinisch relevante Verbesserungen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.2.3.9 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie CCTL019B2202 (**ELIANA**):

- Studienbericht (7)
- Zusatzanalysen (9)
- Studienregistereinträge (44-46)
- Publikation: Maude et al. 2018 (33)
Laetsch et al. 2019 (47)

Studie CCTL019B2205J (**ENSIGN**):

- Studienbericht (8)
- Zusatzanalysen (10)
- Studienregistereinträge (48-51)

Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel

- Publikation: Grupp et al. 2019 (CIBMTR Register) (11)

Vergleich mit Historischen Kontrollen

MT103-205 (Blinatumomab)

- Studienregistereinträge (52-54)
- Publikation: von Stackelberg et al. 2016 (15)
Gore et al. 2018 (16)
- Nutzenbewertung Blinatumomab Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) G-BA 2019 (17, 18)

CLO21800205 (CEC)

- Studienregistereinträge (55, 56)
- Publikation: Hijiya et al. 2011 (19)

Studienberichte **ELIANA**

- 1) Novartis. CCTL019B2202 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Studienbericht. Stand: 17.12.2019. 2019.

Zusatzanalysen **ELIANA**

- 2) Novartis. Report for additional analysis - CCTL019B2202 (ELIANA) - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Stand: 14.02.2020. 2020.

Studienregistereinträge **ELIANA**

- 3) Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02435849. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 13.01.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849> [Zugriff: 23.01.2020]. 2020.
- 4) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02435849. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 03.02.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849> [Zugriff: 23.01.2020]. 2020.
- 5) Novartis pharmaceuticals. EU-CTR: 2013-003205-25. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003205-25> [Zugriff: 23.01.2020].

Publikation zur Studie **ELIANA**

- 6) Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2018; 378(5): 439-48.
- 7) Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A. et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019; 20(12): 1710-18.

Studienberichte **ENSIGN**

- 8) Novartis. CCTL019B2205J - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ENSIGN). Studienbericht. Stand: 18.11.2019. 2019.

Zusatzanalysen **ENSIGN**

- 9) Novartis. Report for additional analysis - CCTL019B2205J (ENSIGN) - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia Stand: 14.02.2020. 2020.

Studienregistereinträge **ENSIGN**

- 10) Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02228096. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 28.08.2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228096> [Zugriff: 23.01.2020]. 2019.
- 11) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [online]. Stand: 02.10.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA> [Zugriff: 23.01.2020]. 2017.
- 12) Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02228096. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.09.2019. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096> [Zugriff: 23.01.2020]. 2019.
- 13) Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2015-003736-13. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003736-13/3rd> [Zugriff: 23.01.2020].

Publikation Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel

- 14) Grupp, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Keating, A., Pulsipher, M. A. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry - Poster. 2019.

Vergleich mit historischen Kontrollen

Studienregistereinträge MT103-205 (Blinatumomab)

- 15) Amgen. Clinicaltrials.gov: NCT01471782. Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 08.02.2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471782> [Zugriff: 13.02.2020]. 2017.
- 16) Amgen. ICTRP: EUCTR2010-024264-18. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 05.09.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE> [Zugriff: 27.01.2020]. 2016.
- 17) Amgen. EU-CTR: 2010-024264-18. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024264-18/results [Zugriff: 27.01.2020]. 0000.

Publikation MT103-205 (Blinatumomab)

- 18) von Stackelberg, A., Locatelli, F., Zugmaier, G., Handgretinger, R., Trippett, T. M. et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. J Clin Oncol 2016; 34(36): 4381-9.
- 19) Gore, L., Locatelli, F., Zugmaier, G., Handgretinger, R., O'Brien, M. M. et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Blood Cancer Journal 2018; 8(9): 80.

Nutzenbewertung Blinatumomab

- 20) Amgen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Blinatumomab (BLINCYTO®) Modul 4 B: Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiviert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiviert ist. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [online]. Stand: 13.02.2019 [Zugriff: 06.02.2020]. 2019.
- 21) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Blinatumomab (AWG B) [online]. Stand: 15.05.2019. URL: https://www.G-BA.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf [Zugriff: 05.02.2020]. 2019

Studienregistereinträge CLO21800205 (CEC)

- 22) Genzyme. Clinicaltrials.gov: NCT00315705. A Study of Clofarabine in Combination With Etoposide and Cyclophosphamide in Children With Acute Leukemias [online]. Stand: 14.04.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315705> [Zugriff: 27.01.2020]. 2014.
- 23) Genzyme. EU-CTR: 2015-001174-18. A Phase I/II Dose-Escalation Study of Clofarabine in Combination with Etoposide and Cyclophosphamide in Pediatric Patients with Refractory or Relapsed Acute Leukemias [online]. URL: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001174-18/3rd [Zugriff: 27.01.2020].

Publikation CLO21800205 (CEC)

- 24) Hijiya, N., Thomson, B., Isakoff, M. S., Silverman, L. B., Steinherz, P. G. 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): 6043-9.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Bewertung von Tisagenlecleucel bei Kindern und jungen erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (r/r pädALL), nach allogener Stammzelltransplantation (alloSZT) oder bei Nicht-Eignung für eine alloSZT beruht auf den einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Zur Bewertung des Zusatznutzens werden als primäre Quelle die Daten aus **ELIANA** herangezogen, der pivotalen, zulassungsrelevanten multizentrischen Studie. Die in den USA multizentrisch durchgeführten **ENSIGN**-Studie sowie die Auswertung der **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN dienen als zusätzliche supportive Evidenz. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studien aufgrund des einarmigen Designs nicht angezeigt.

Die CIBMTR Register Analyse von Grupp et al. 2019 (11) ist eine Auswertung von Registerdaten und wurde multizentrisch in den USA durchgeführt. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist auch für diese Auswertung nicht angezeigt. Eine umfassende Bewertung entsprechend STROBE-Statement ist aufgrund der verfügbaren Publikationen nicht hinreichend möglich. Um eine Einschätzung der internen wie externen Validität zu ermöglichen werden alle einbezogenen Quellen so detailliert wie möglich beschreiben.

Um eine Aussage zur Wirksamkeit im Vergleich zu bisherigen Therapieoptionen zu ermöglichen, wurden die Studienergebnisse zu Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen verglichen. Im vorliegenden Modul 4A werden die MAICs explizit beschrieben und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (13, 14), bei denen, unter Berücksichtigung der Kritikpunkte des G-BA, eine weiterentwickelte Daten- und Informationslage festgestellt wurde (6). Im vorgehenden Dossier berichtete Vergleiche, auf welche dies nicht zutrifft, werden im aktuellen Dossier somit nicht mehr abgebildet. Folgende Vergleiche sind Bestandteil des vorliegenden Moduls 4A:

- Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab (Studie MT103-205):
 - Von Stackelberg et al. 2016 (15)
 - Gore et al. 2018 (16)
 - Nutzenbewertung Blinatumomab Anwendungsgebiet akute lymphatische Leukämie) G-BA 2019 (17, 18)
- Tisagenlecleucel vs. CEC:
 - Hijjiya et al. 2011 (19)

Weiterhin wird die FAS-Population als die für die Bewertung des Zusatznutzens relevante Patientenpopulation betrachtet da diese näher an der Versorgungsrealität liegt. Die ITT wird ergänzend dargestellt.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier ergänzend auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population).

In der **ELIANA** und **ENSIGN** wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlußkriterien der Studie erfüllt haben eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und einer Planungsunsicherheit.

Unter anderem aufgrund dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. Insgesamt wurden in der ELIANA Studie von den 97 eingeschlossenen Patienten 79 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. In der ENSIGN wurden von 75 eingeschlossenen Patienten 64 behandelt.

In der Routine können, anders als in der der ELIANA und ENSIGN, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant in den Behandlungsalgorithmus des r/r pädiatrischen ALL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **ELIANA** und **ENSIGN** die Versorgungsrealität adäquater wider.

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt.

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Ansprechrate
- Minimale Resterkrankung
- Remissionsdauer
- Ereignisfreies Überleben

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - UE aller Grade
 - UE der CTCAE-Grade 1, 2, 3 und 4

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Zum Therapieabbruch führende UE
 - Gesamtrate der UE und der SUE sowie der nach Schweregrad differenzierten UE jeweils nach SOC und PT, falls
 - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
 - SUE \geq CTCAE-Grad 3 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
 - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
 - UE von besonderem Interesse (AESI; *Adverse Event of Special Interest*)
 - Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28 nach Infusion andauernd)
 - Infektionen
 - Schwerwiegende neurologische Ereignisse²⁸
 - Tumorlysesyndrom
 - Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie
 - Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Jeweils gesamt und therapieassoziiert sowie nach CTCAE-Graden

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EQ-5D Visual Analog Scale (VAS)
- PedsQL

Mortalität: Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität (*Ansprechrate, Minimale Resterkrankung, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben*): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als

²⁸ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.

„diagnostischer Schock“ erlebt wird“.²⁹ Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet (21). Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“³⁰ Da auch die Therapie der pädALL mit kurativer Intention erfolgt, werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Das Erreichen einer Komplettremission bzw. die Dauer der ersten Komplettremission gilt als prognostischer Faktor für das langfristige Überleben (22). Ist bei einem Therapieansprechen auch keine minimale Resterkrankung mehr nachweisbar (MRD negative Erkrankung), ist die Prognose für den Patienten maximal günstig (23, 24).

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert (25).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die Erfassung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. deren Linderung auf das Befinden des Patienten und seinen Alltag wider und ist damit unmittelbar patientenrelevant.

²⁹ vgl. IQWiG: Vorbericht N17-02. Allogene Stammzelltransplantation bei aggressivem B-NHL und T-NHL“ vom 13.06.2017: „Bei der allo-SZT handelt es sich unabhängig von der Therapielinie, in der sie angewendet wird, um eine Behandlung mit kurativer Intention. Für Patientinnen und Patienten mit den vorliegenden Erkrankungen ist davon auszugehen, dass ein Rezidiv oder Progress nach einer allo-SZT eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als „diagnostischer Schock“ erlebt wird. Daher werden die Operationalisierungen ereignisfreies Überleben (EFS), krankheitsfreies Überleben (DFS) und progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevant betrachtet, sofern sie den sicheren Nachweis für ein Rezidiv bedeuten. Die direkte Patientenrelevanz dieser Endpunkte wird anhand der konkreten Operationalisierung in den jeweiligen Studien überprüft.“

³⁰ Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: <https://www.G-BA.de/informationen/nutzenbewertung/65/>. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die ALL ist eine maligne, lebensbedrohliche Erkrankung des blutbildenden Systems, die bei Kindern im Alter von 0 bis 14 Jahren ca. 80 % aller Leukämien ausmacht (64, 65). Trotz Fortschritten in der Behandlung treten Rezidive auf oder die Patienten erreichen überhaupt kein Therapieansprechen (66). Die Primärbehandlung dient dem Erreichen einer kompletten Remission mit dem Ziel der Heilung und besteht aus einer mehrwöchigen Induktionstherapie mit anschließender Konsolidierungstherapie mittels verschiedener chemotherapeutische Kombinationstherapien und einer Erhaltungstherapie (37). Bei Patienten, die während des ersten vierwöchigen Zyklus im Rahmen der Induktionstherapie keine morphologische Remission erreichen, spricht man von einer primär refraktären Erkrankung. Das Fünfjahresüberleben primär refraktärer Patienten liegt bei nur 30 % (67).

Für primär refraktäre so wie auch rezidierte Patienten gibt es keine Standardtherapien. In Abhängigkeit der patientenindividuellen Situation werden verschiedene Chemotherapie- bzw. Reinduktionsprotokolle mit oder ohne nachfolgende alloSZT als mögliche Salvage-Therapie eingesetzt, eine palliative Versorgung eingeleitet, oder die Patienten in klinische Studien eingeschlossen (37, 60).

Fortschritte in der Therapie wurden in diesem therapeutischen Einsatzgebiet zuletzt mit Blinatumomab erreicht, dem im Nutzenbewertungsverfahren ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen attestiert wurde. Blinatumomab wird jedoch nicht als kurativ eingestuft, sondern wird mit dem Ziel der Remission angewendet, um Patienten einer alloSZT zuführen zu können.

Nicht alle Patienten können im Rezidiv eine potentiell kurative alloSZT erhalten. Mangels passenden Stammzellspenders oder aufgrund von Komorbiditäten, bedingt durch die Grunderkrankung oder durch vorangegangene Therapielinien, kommen nur etwa 50 % der Patienten für eine Behandlung mit einer alloSZT in Frage.

Zudem setzt eine alloSZT ein schnelles und effektives Ansprechen auf eine aggressive Hochdosischemotherapie möglichst in Form einer kompletten Remission voraus. Dies ist jedoch bei primär refraktären Patienten sowie mit zunehmenden Therapielinien immer schwieriger zu erreichen (27).

Etwa die Hälfte der Patienten erhält nach erstem Rezidiv eine alloSZT (27). Trotz dieses potentiell kurativen Ansatzes erleiden 29,2% dieser Patienten nach einer erfolgreichen ersten Transplantation ein Rezidiv, die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei 59,7 % (68). Erfolgt eine alloSZT trotz eines fehlenden Ansprechens auf die Induktionstherapie, liegt die Zweijahresüberlebensrate bei nur noch 15,3 % (69).

Mit jedem weiteren Rezidiv welches die Patienten erleiden, sinkt die Wahrscheinlichkeit, ein komplettes Ansprechen zu erreichen und damit auch der Anteil der Patienten, die tatsächlich transplantiert werden können, weiter: Nach einem zweitem oder drittem Rezidiv liegt der Patientenanteil mit alloSZT bei nur noch 22 % bzw. 9 % (27). Insgesamt liegt die ereignisfreie Überlebensrate nach zehn Jahren bei Patienten mit zwei oder mehr Rezidiven unter 10 % (59).

Patienten mit einem ersten Rezidiv nach alloSZT haben eine schlechte Prognose, da kurative Therapieoptionen fehlen. Eine Analyse des CIBMTR CT Registers zeigte, dass die Häufigkeit einer zweiten alloSZT (unabhängig in welcher Linie) bei nur noch 17,3 % liegt (68). Die Überlebenschancen sind gering, die Fünfjahresüberlebensrate fällt für Patienten mit zweiter alloSZT auf 21,6 % ab, das mediane Gesamtüberleben liegt trotz kurativer Intention der alloSZT bei nur 12,9 Monaten (68). Vielen Patienten bleibt in dieser Situation nur noch eine palliative Behandlungsstrategie oder der Einschluss in eine Studie mit einer experimentellen Therapie (37).

Bei jeder Therapieentscheidung ist neben der Erfolgsaussicht auch die Schwere des Eingriffs zu berücksichtigen. Generell ist die alloSZT mit hohen nicht-Rezidiv-bedingten Mortalitätsraten von etwa 20 % innerhalb von zwei Jahren verbunden (70). Außerdem ist sie mit ernsthaften und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen assoziiert (71-73). Darüber hinaus kann bei einigen Patienten die Entwicklung von sekundären Malignomen nach erfolgreicher Therapie beobachtet werden. Dies ist zwar keine häufige aber eine schwerwiegende Konsequenz der Erkrankung und ihrer Therapie (68).

Zusammenfassend besteht beim Patientenkollektiv mit primär refraktärer oder rezidivierter (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) (r/r) pädiatrischer Patienten mit einer B-Zell-ALL ein erheblicher therapeutischer Bedarf an kurativen Therapieansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tisagenlecleucel hat in der EU den Status eines Arzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Disease Designation) für die Indikationen B-Zell-ALL und DLBCL erhalten (1, 2). Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation wurde Tisagenlecleucel bei der EMA der sogenannte ‚Prime status‘ zuerkannt (26).

Tisagenlecleucel bietet Patienten bis 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL einen potentiell kurativen Behandlungsansatz, den es für viele Kinder und junge Erwachsene in der beschriebenen Therapiesituation bislang nicht gab. Dies wird durch eine Einmalgabe von gentechnisch modifizierten körpereigenen Zellen ermöglicht. Ohne diese Therapiemöglichkeit haben diese Patienten teilweise nur noch wenige Monate zu leben. Die Therapie mit Tisagenlecleucel ist ein Durchbruch in der Behandlung dieser austerapierten Patientengruppe und bietet erstmalig eine Chance auf Heilung.

Im Folgenden werden Ergebnisse aus den Zulassungsstudien und dem Vergleich mit historischen Kontrollen sowie aus Beobachtungsstudien zu Tisagenlecleucel zu Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt und beschrieben. Dabei werden die klinischen Studien **ELIANA** und **ENSIGN** sowohl gepoolt als auch getrennt dargestellt. **ELIANA** stellt die für die Zulassung maßgebliche klinische Studie dar. **ENSIGN**, als in den USA durchgeführte multizentrische Studie, bildet eine unterstützende Evidenzquelle.

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. Juli 2019 lagen die Raten für das **Gesamtüberleben** (Overall Survival, OS) in der **ELIANA**-Studie von Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (Full Analysis Set, **FAS**) nach einem Jahr, nach zwei Jahren und zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungszeit von 39 Monaten bei 77,1 %, 67,7 % bzw. 62,8 %. Für die Überlebensrate zeigte sich ab Monat 24 ein stabiles Plateau, welches ab Monat 33 mit 62,8 % konstant blieb. Das mediane OS war nicht bestimmbar, da die Überlebenskurve die 50 %-Schwelle nicht erreichte. Für Patienten des FAS, die im Studienverlauf eine **Komplettremission** mit vollständiger oder unvollständiger Erholung des Blutbildes erreichten (CR / CRi), lag das Gesamtüberleben nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 87,7 %, 76,5 % bzw. 70,6 %. Die Überlebensrate blieb ab Monat 33 stabil (70,6 %) und erreichte ein Plateau. Das mediane OS war nicht bestimmbar, da auch hier die Überlebenskurve die 50 %-Schwelle nicht erreichte.

Für alle in die **ELIANA**-Studie eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set, **ITT**) betragen die Überlebensraten 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss in die Studie 69,5 %, 57,5 % bzw. 52,1 %. Auch in der ITT Population wurde das mediane OS noch nicht erreicht. Stabile Überlebensraten konnten analog der FAS Population beobachtet werden: Ab Monat 36 lag die Rate in der ITT-Population stabil bei 52,1 %. Für Patienten mit CR / CRi lagen die Überlebensraten (ITT) 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss bei 92,3 %, 76,6 % bzw. 70,6 %. Auffällig ist das nur noch geringfügige Sinken ab Monat 18 und das stabile Plateau der Überlebensraten ab Monat 36. Auch in der ITT wurde das mediane OS nicht erreicht.

| ELIANA - OS | FAS | ITT |
|--|----------------------|----------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 77,1 [66,1; 84,9] | 69,5 [59,2; 77,7] |
| 24 Monate | 67,7 [56,0; 76,9] | 57,5 [46,9; 66,8] |
| 33 Monate | 62,8 [50,7; 72,7] | 53,7 [43,0; 63,3] |
| 36 Monate | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| 39 Monate | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] |
| ELIANA - OS Patienten mit CR / CRi | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 87,7 [76,9; 93,6] | 92,3 [82,5; 96,7] |
| 24 Monate | 76,5 [64,0; 85,1] | 76,6 [64,1; 85,2] |
| 33 Monate | 70,6 [57,3; 80,5] | 72,8 [59,8; 82,2] |
| 36 Monate | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| 39 Monate | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [n. b.; n. b.] |
| CR / CRi: Komplettremission mit / ohne vollständiger Erholung der Blutwerte; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>] Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten des FAS definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten des FAS bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab. | | |

In der **ENSIGN-Studie (FAS)** lagen zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 24. Mai 2019 (Zeitpunkt des Studienendes) die Überlebensraten 12, 24 bzw. 39 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion bei 65,4 %, 54,7% bzw. 32,4%. Bei Patienten mit **CR / CRi** lag das Gesamtüberleben nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 84,3 %, 78,7 % bzw. 46,6 %. Das **mediane OS** betrug 29,9 Monate bzw. 36,8 Monate bei Patienten mit CR /CRi.

Für alle in die **ENSIGN-Studie** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set, **ITT**) betrug die Überlebensrate zu 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss in die Studie 59,9 %, 56,5 % bzw. 29,5 %. Für Patienten mit CR / CRi lagen die Überlebensraten zu 12, 24 bzw. 39 Monaten nach Einschluss bei 84,3 %, 79,0 % bzw. 46,8 %. Das mediane OS betrug 25,9 Monate bzw. 37,7 Monate für Patienten mit erreichter CR / CRi.

| ENSIGN - OS | FAS | ITT |
|--|--------------------|--------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 65,4 [52,4; 75,7] | 59,9 [47,4; 70,3] |
| 24 Monate | 54,7 [39,8; 67,4] | 56,5 [43,9; 67,3] |
| 39 Monate | 32,4 [13,2; 53,5] | 29,5 [12,1; 49,4] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 29,9 [15,1; 42,4] | 25,9 [10,2; 37,7] |
| ENSIGN - OS Patienten mit CR / CRi | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 84,3 [69,9; 92,2] | 84,3 [69,9; 92,2] |
| 24 Monate | 78,7 [62,8; 88,4] | 79,0 [63,3; 88,5] |
| 39 Monate | 46,6 [17,5; 71,6] | 46,8 [17,5; 71,8] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 36,8 [29,9; n. b.] | 37,7 [31,2; n. b.] |
| CR / CRi: Komplettremission mit / ohne vollständiger Erholung der Blutwerte; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>] Das Gesamtüberleben eines Patienten der ITT Population war definiert als die Zeit von Einschluss in die Studie bis zum Tod jedweder Ursache, während das Gesamtüberleben eines Patienten des FAS definiert war als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jedweder Ursache. Für den Patienten des FAS bleibt dabei die Zeit zwischen Einschluss in die Studie und Tisagenlecleucel-Infusion unberücksichtigt und bildet daher für den Patienten im Studienverlauf einen chronologisch späteren Zeitpunkt ab. | | |

In den **gepoolten Studien (ELIANA + ENSIGN, FAS)** lagen die Überlebensraten zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 01. Juli 2019 bzw. 24. Mai 2019 nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 71,9 %, 62,6 % bzw. 53,6 %. Bei Patienten mit CR / CRi lag das Gesamtüberleben bei 86,3 %, 76,8 % bzw. 65,3 %. Das mediane Gesamtüberleben betrug 42,4 Monate bzw. war für Patienten mit CR / CRi nicht bestimmbar, da die Überlebenskurve die 50 %-Schwelle nicht erreicht hatte. Zudem bleibt die Überlebensrate ab Monat 33 stabil und es bildet sich ein Plateau.

Für alle in die gepoolten Studien eingeschlossenen Patienten (**ITT**) lagen die Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 39 Monaten bei 65,5 %, 56,7 % bzw. 46,8 % und bildeten analog der FAS ein Plateau. Das mediane OS betrug 34,4 Monate. Für Patienten mit einer erreichten CR /CRi zeigten sich nach 12, 24 bzw. 39 Monaten eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit von

89,0 %, 76,9 %, 66,2 % und ein nicht bestimmbares medianes OS. Analog des FAS bleibt die Überlebensrate ab Monat 33 weitestgehend stabil.

| Gepoolte Studien - OS | FAS | ITT |
|--|---------------------|---------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 71,9 [63,7; 78,5] | 65,5 [57,7; 72,2] |
| 24 Monate | 62,6 [53,7; 70,2] | 56,7 [48,6; 64,0] |
| 33 Monate | 57,6 [48,2; 66,0] | 51,0 [42,5; 58,8] |
| 39 Monate | 53,6 [43,2; 63,0] | 46,8 [37,8; 55,3] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] |
| Gepoolte Studien - OS Patienten mit CR / CRi | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 86,3 [78,3; 91,5] | 89,0 [81,5; 93,6] |
| 24 Monate | 76,8 [67,3; 83,9] | 76,9 [67,4; 83,9] |
| 33 Monate | 70,4 [59,6; 78,9] | 72,2 [61,8; 80,3] |
| 39 Monate | 65,3 [52,7; 75,4] | 66,2 [54,2; 75,7] |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [42,4; n. b.] | n. b. [43,2; n. b.] |
| CR / CRi: Komplettremission mit / ohne vollständiger Erholung der Blutwerte; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; OS: Overall survival [<i>Gesamtüberleben</i>] | | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) berichten in ihrer Analyse der CIBMTR Registerdaten nach 6 Monaten ein Gesamtüberleben von 87,2 %. Diese Beobachtung stützt die in **ELIANA** berichteten Überlebensraten von 88,6 % nach 6 Monaten für Patienten des FAS (ITT: 77,0 %) bzw. 86,7 % für die Patienten des FAS der **gepoolten Studien** ELIANA + ENSIGN (ITT: 77,7 %).

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Gesamtüberleben 6 Monate – % [95 %-KI] | 88,6 [79,3; 93,9] | 77,0 [67,1; 84,2] | 87,2 % |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | | | |
| | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Gesamtüberleben 6 Monate – % [95 %-KI] | 86,7 [80,0; 91,3] | 77,7 [70,5; 83,3] | 87,2 % |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar | | | |

Ergebnisse des Historischen Vergleichs: Unter der Behandlung mit **Blinatumomab** (mit oder ohne SZT) lag, wie bei von Stackelberg et al. 2016 berichtet, die Überlebensrate nach 6, 12 und 24 Monaten bei 54,5 %, 36,9 % bzw. 25,9 % und war damit für die jeweiligen Zeitpunkte deutlich niedriger als die mit Tisagenlecleucel in der Studie **ELIANA** erreichten 90,4 %, 75,5 % bzw. 62,5 % für das FAS (ITT: 78,0 %, 69,6 % bzw. 53,8 %) bzw. der **gepoolten Studien** 87,9 %, 70,1 % bzw. 56,5 % für das FAS (ITT: 79,0 %, 65,2 % bzw. 52,0 %). Die Wahrscheinlichkeit zu Überleben war unter Blinatumomab gegenüber

Tisagenlecleucel statistisch signifikant um 69 % bzw. 56 % verringert (ITT: 62 % bzw. 55 %).

Die mediane Überlebenszeit lag in der Studie von von Stackelberg et al. 2016 für Blinatumomab bei lediglich 7,5 Monaten. Unter Tisagenlecleucel wurde das mediane Gesamtüberleben in der Studie **ELIANA** zum aktuellsten Datenschnitt mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als 3 Jahren durch eine stabile Plateaubildung bei über 60 % noch nicht erreicht. Das mediane Gesamtüberleben der FAS in den **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN betrug 42,4 Monate (ITT: 34,4 Monate). Dies spricht für eine deutliche Verlängerung des medianen OS durch Tisagenlecleucel auf mehr als das Fünffache (ITT: mehr als das Vierfache).

| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | Blinatumomab (v. Stackelberg et al. 2016) |
|--|--|---|---|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 90,4 [82,2; 99,4] | 78,0 [67,6; 89,9] | 54,5 [43,1; 68,9] |
| 12 Monate | 75,5 [64,0; 89,2] | 69,6 [58,2; 83,1] | 36,9 [26,3; 51,7] |
| 24 Monate | 62,5 [49,6; 78,8] | 53,8 [41,9; 69,2] | 25,9 [16,7; 40,3] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,31 [0,18; 0,55] p = 0,0001 | 0,44 [0,27; 0,72] p = 0,0012 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 87,9 [81,4; 95,0] | 79,0 [71,3; 87,5] | 54,5 [43,1; 68,9] |
| 12 Monate | 70,1 [61,1; 80,4] | 65,2 [56,4; 75,4] | 36,9 [26,3; 51,7] |
| 24 Monate | 56,5 [46,4; 68,7] | 52,0 [42,6; 63,5] | 25,9 [16,7; 40,3] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,38 [0,24; 0,59] p < 0,0001 | 0,45 [0,30; 0,69] p = 0,0002 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Analog des Vergleichs aggregierter Daten stützte auch der historische Vergleich anhand von Daten auf Patientenebene diese Ergebnisse. Für **ELIANA** (FAS) betrug das HR 0,25 (ITT: 0,41) bzw. für die **gepoolten Studien** 0,32 (ITT: 0,43) zugunsten Tisagenlecleucel. Dies bedeutet ein um 75 % (ITT: 59 %) bzw. 68 % (ITT: 57 %) statistisch signifikant reduziertes Sterberisiko. Das mediane Gesamtüberleben lag unter Blinatumomab bei 7,5 Monate. Unter Tisagenlecleucel dagegen wird in der **ELIANA** das mediane OS nach einer Beobachtungsdauer von 39 Monaten noch nicht erreicht. In den **gepoolten** Daten liegt das Mediane OS bei 42,4 Monate (ITT: 34,4 Monate). Dies entspricht eine Fünffache (ITT: mehr als das Vierfache) Verlängerung der medianen Überlebenswahrscheinlichkeit.

| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | Blinatumomab (Gore et al. 2018) |
|--|--|--|---------------------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 91,1 [85,1; 97,6] | 77,0 [69,0; 85,9] | 54,2 [43,3; 67,7] |
| 12 Monate | 82,2 [74,2; 91,1] | 69,5 [60,9; 79,4] | 36,8 [26,7; 50,7] |
| 24 Monate | 71,9 [62,6; 82,6] | 60,9 [51,8; 71,6] | 26,3 [17,3; 40,0] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,25 [0,15; 0,43]; p < 0,001 | 0,41 [0,26; 0,65]; p < 0,001 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT anhand Patientenindividueller Daten (Gore et al. 2018) | | | |
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 88,8 [83,8; 94,1] | 77,7 [71,6; 84,3] | 54,2 [43,3; 67,7] |
| 12 Monate | 74,7 [67,9; 82,2] | 65,5 [58,6; 73,1] | 36,8 [26,7; 50,7] |
| 24 Monate | 67,2 [59,9; 75,5] | 59,0 [51,8; 67,0] | 26,3 [17,3; 40,0] |
| HR [95 %-KI] gegenüber Blinatumomab | 0,32 [0,21; 0,48]; p < 0,001 | 0,43 [0,29; 0,64]; p < 0,001 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 7,5 [k. A.; k. A.] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Unter Vergleichstherapie mit Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid (CEC) (mit oder ohne SZT) lag, wie von von Hijiya et al. 2011 (19) berichtete, die 1-Jahres-Überlebensrate mit 29,4 % bedeutend niedriger als die mit Tisagenlecleucel erreichte mit 75,0 % (ITT: 65,6 %) für **ELIANA** bzw. 68,5 % (ITT: 61,8 %) für die gepoolten Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Das Mortalitätsrisiko wurde unter Tisagenlecleucel gegenüber CEC um 76 % (ITT: 64 %) bzw. 73 % (ITT: 65 %) reduziert. Auch hier war der Unterschied statistisch signifikant.

Die mediane Überlebenszeit lag in der eingeschlossenen Studie für CEC bei 2,7 Monaten (10,7 Wochen). Unter Tisagenlecleucel betrug das mediane Gesamtüberleben der FAS in den gepoolten Studien **ELIANA** und **ENSIGN** 42,4 Monate (ITT: 34,4 Monate). Dies zeigt eine deutliche Verlängerung der Überlebensdauer durch Tisagenlecleucel auf mehr als das das 15fache (ITT: 12fache).

| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CEC (Hijiya et al. 2011) |
|---|---|---|---------------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 82,7 [72,2; 94,9] | 69,4 [58,1; 82,9] | 34,3 [18,9; 62,2] |
| 12 Monate | 75,0 [63,1; 89,1] | 65,6 [54,0; 79,6] | 29,4 [15,1; 57,3] |
| 24 Monate | 65,1 [52,2; 81,2] | 54,7 [42,8; 69,8] | 14,7 [3,2; 68,4] |
| HR [95 %-KI] gegenüber CEC | 0,24 [0,11; 0,51] p = 0,0002 | 0,36 [0,19; 0,70] p = 0,0024 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | 2,7 [k. A.; k. A.] |

| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CEC (Hijiya et al. 2011) |
|--|--|---|---------------------------|
| Gesamtüberlebensrate – % [95 %-KI] | | | |
| 6 Monate | 83,5 [76,2; 91,4] | 73,7 [65,8; 82,5] | 34,3 [18,9; 62,2] |
| 12 Monate | 68,5 [59,6; 78,7] | 61,8 [53,3; 71,8] | 29,4 [15,1; 57,3] |
| 24 Monate | 60,3 [50,7; 71,7] | 54,9 [46,1; 65,4] | 14,7 [3,2; 68,4] |
| HR [95 %-KI] gegenüber CEC | 0,27 [0,14; 0,49] p < 0,0001 | 0,35 [0,20; 0,62] p = 0,0004 | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | 2,7 [k. A.; k. A.] |
| CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Morbidität³¹

Ansprechrate (ORR)

Die **Ansprechrate** (Overall Response Rate, ORR) war definiert als bestes Ansprechen in Form einer CR (Komplettremission) oder CRi (Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte) und lag in **ELIANA-Studie (FAS)** zu Tag 28 und innerhalb von drei Monaten bzw. sechs Monaten nach Infusion bei 78,5 %, 82,3 % bzw. 83,5 %.

Für die **ITT-Population** betrug die Ansprechrate an Tag 28 und 3 bzw. 6 Monaten 63,9 %, 67,0 % bzw. 68 %.

| ELIANA - ORR | FAS | ITT |
|---|-------------------|-------------------|
| Ansprechrate – % [95 %-KI] | | |
| zu Tag 28 (± 4 Tage) | 78,5 [67,8; 86,9] | 63,9 [53,5; 73,4] |
| in 3 Monaten | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] |
| in 6 Monaten | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] |
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [Ansprechrate] | | |

In der **ENSIGN-Studie (FAS)** lag die ORR nach 28 Tagen bzw. drei Monate nach Infusion bei 81,3 % bzw. 70,3 % und veränderte sich zu Monat 6 nicht.

In der **ITT-Population** lag die Ansprechrate nach 28 Tagen bei 69,3 % und blieb innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten bei 60,0 %.

| ENSIGN - ORR | FAS | ITT |
|-----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Ansprechrate – % [95 %-KI] | | |
| zu Tag 28 (± 4 Tage) | 81,3 [69,5; 89,9] | 69,3 [57,6; 79,5] |
| in 3 Monaten | 70,3 [57,6; 81,1] | 60,0 [48,0; 71,1] |
| in 6 Monaten | 70,3 [57,6; 81,1] | 60,0 [48,0; 71,1] |

³¹ Ein indirekter Vergleich für Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben und gesundheitsbezogene Lebensqualität war aufgrund fehlender Informationen zum Endpunkt in den Vergleichsstudien nicht möglich.

| |
|---|
| FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [Ansprechrate] |
|---|

Die ORR in den **gepoolten Studien ELIANA + ENSIGN (FAS)** lag nach 28 Tagen, drei Monaten bzw. sechs Monaten nach Infusion bei 79,9 %, 76,9 % bzw. 77,6 %.

Für die **ITT-Population** lag die Ansprechrate nach 28 Tagen bei etwa zwei Dritteln und sank zu 3 bzw. 6 Monaten nach Infusion auf 64,0 % bzw. 64,5 %.

| Gepoolte Studien - ORR | FAS | ITT |
|---|-------------------|-------------------|
| Ansprechrate – % [95 %-KI] | | |
| zu Tag 28 (± 4 Tage) | 79,7 [72,2; 86,0] | 66,3 [58,7; 73,3] |
| in 3 Monaten | 76,9 [69,1; 83,6] | 64,0 [56,3; 71,1] |
| in 6 Monaten | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; ORR: Overall response rate [Ansprechrate] | | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) verzeichnen aus der CIBMTR Registeranalyse eine Komplettremission bei 85 % der 146 Patienten und stützen damit den in der Studie ELIANA beobachteten Anteil von 83,5 % (ITT: 68,0 %) bzw. den in den gepoolten Studien beobachteten Anteil von 77,6 % (ITT: 64,6 %) an Patienten mit Komplettremission nach 6 Monaten.

| | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] | 85 |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] | 85 |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Ergebnisse des Historischen Vergleichs: Unter der Therapie mit **Blinatumomab** (von Stackelberg et al. 2016) lag die ORR gegenüber Tisagenlecleucel gemäß den Ergebnissen des historischen Vergleichs deutlich niedriger: 38,6 % gegenüber 84,6 % der **FAS** für **ELIANA** bzw. 76,8 % für die Analyse der **gepoolten Studien**. Das Erreichen eines Ansprechens betrug unter Tisagenlecleucel das 8-fache bzw. 5-fache gegenüber Blinatumomab.

Für die **ITT-Population** der Studie **ELIANA** lag die ORR nach 6 Monaten im Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 bei 70,3 % (OR: 3,77; p = 0,0006) bzw. für die **gepoolten Studien** bei 65,4 % (OR 3,01; p = 0,0006) und bestätigte dabei das signifikant höhere Ansprechen der **FAS** gegenüber Blinatumomab.

| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | Blinatumomab (v. Stackelberg et al. 2016) |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--|
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 84,6 [70,7; 93,6] | 70,3 [56,2; 82,0] | 38,6 [27,2, 51,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – OR [95 %-KI]; p-Wert | 8,72 [3,41; 22,35]; p < 0,0001 | 3,77 [1,77; 8,05]; p = 0,0006 | |
| | | | |
| Historischer Vergleich Blinatumomab +/- SZT (von Stackelberg et al. 2016) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | Blinatumomab (v. Stackelberg et al. 2016) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 76,8 [66,5; 85,1] | 65,4 [55,3; 74,7] | 38,6 [27,2; 51,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab – OR [95 %-KI]; p-Wert | 5,26 [2,64, 10,49]; p < 0,0001 | 3,01 [1,60; 5,68]; p = 0,0006 | |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Unter der Therapie mit **CEC** mit oder ohne SZT (Hijiya et al 2011) lag die ORR innerhalb von 6 Monaten gegenüber Tisagenlecleucel gemäß den Ergebnissen des historischen Vergleichs mit 44,0 % niedriger gegenüber 79,0 % für **ELIANA** bzw. 75,5 % für die Analyse der gepoolten Studien. Das Erreichen eines Ansprechens betrug unter Tisagenlecleucel das Vierfache gegenüber CEC.

Für die ITT-Population der Studie **ELIANA** lag die ORR nach 6 Monaten im Vergleich mit von Hijiya et al. mit 63,3 % (OR: 2,19; p = 0,1105) bzw. für die **gepoolten** Studien bei 62,1 % (OR 2,08; p = 0,1011) ebenfalls höher und bestätigte dabei das bessere Ansprechen zugunsten von Tisagenlecleucel.

| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CEC (Hijiya et al. 2011) |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 79,0 [83,9; 90,9] | 63,3 [49,1; 76,0] | 44,0 [24,4; 65,1] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC – OR [95 %-KI]; p-Wert | 4,80 [1,63; 14,11]; p = 0,0044 | 2,19 [0,84; 5,75]; p = 0,1105 | |
| | | | |
| Historischer Vergleich CEC +/- SZT (Hijiya et al. 2011) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CEC (Hijiya et al. 2011) |
| Ansprechrate 6 Monate – % [95 %-KI] | 75,5 [65,5; 83,9] | 62,1 [52,4; 71,0] | 44,0 [24,4; 65,1] |
| Tisagenlecleucel vs. CEC – OR [95 %-KI]; p-Wert | 3,93 [1,56; 9,87]; p = 0,0036 | 2,08 [0,87; 5,00]; p = 0,1011 | |
| CEC: Clofarabin, Etoposid, Cyclophosphamid; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; OR: Odds Ratio; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Minimale Resterkrankung (MRD)

In der Studie **ELIANA** lag der Anteil der Patienten ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD; MRD-negativ) nach 28 Tagen, 3 Monaten bzw. 6 Monaten bei 75,9 %, 81,0 % bzw. bei 82,3 %. Der Anteil ist für die ITT-Population mit 61,9 %, 66,0 % bzw. 67,0 % vergleichsweise geringer, stützt aber die Daten des FAS.

| ELIANA - MRD | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| MRD negativ – % [95 %-KI] | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | 75,9 [65,0; 84,9] | 61,9 [51,4; 71,5] |
| in 3 Monaten | 81,0 [70,6; 89,0] | 66,0 [70,6; 89,0] |
| in 6 Monaten | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal residual disease [Minimale Resterkrankung] | | |

In der **ENSIGN**-Studie (FAS) lag der Anteil der Patienten ohne MRD nach 28 Tagen bzw. drei Monaten nach Infusion bei 71,9% bzw. 67,2 % und blieb unverändert zu Monat 6.

Für die ITT-Population betrug der Anteil 61,3 %, 57,3 % und blieb unverändert zu Monat 6.

| ENSIGN - MRD | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| MRD negativ – % [95 %-KI] | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | 71,9 [59,2; 82,4] | 61,3 [59,2; 82,4] |
| in 3 Monaten | 67,2 [54,3; 78,4] | 57,3 [54,3; 78,4] |
| in 6 Monaten | 67,2 [54,3; 78,4] | 57,3 [54,3; 78,4] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal residual disease [Minimale Resterkrankung] | | |

Der Anteil MRD negativer Patienten in den **gepoolten Studien** (FAS) lag 28 Tage, drei Monate bzw. sechs Monaten nach Infusion bei 74,1 %, 74,8 % bzw. 75,5 %.

Für die ITT-Population betrug der Anteil 61,6 %, 62,2 % bzw. 62,8 %.

| Gepoolte Studien - MRD | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| MRD negativ – % [95 %-KI] | | |
| zu 28 (± 4) Tagen | 74,1 [66,1; 81,1] | 61,6 [58,0; 73,1] |
| in 3 Monaten | 74,8 [66,9; 81,7] | 62,2 [58,6; 73,7] |
| in 6 Monaten | 75,5 [67,6; 82,3] | 62,8 [59,2; 74,3] |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimal residual disease [Minimale Resterkrankung] | | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) berichten berichten aus dem CIBMTR Register nach drei Monaten für 65 Patienten, bei denen der MRD-Status erhoben wurde, einen Anteil von 99 % MRD-negativen Patienten. Für **ELIANA** bzw. die gepoolten Studien lag der Anteil bei 100 % bzw. 98 %.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|---|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Patienten mit CR / CRi MRD negativ (6 Monate) – % | 100 | 100 | 99 |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | | | |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Patienten mit CR / CRi MRD negativ (6 Monate) – % | 98 | 98 | 99 % |
| CR: Komplettremission; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung; n. b.: nicht bestimmbar; | | | |

Remissionsdauer (DOR)

Der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen lag in der **ELIANA**-Studie (FAS) nach 12 Monaten bei 67,4 %, nach 24 Monaten bei 57,9 % und nach 39 Monaten bei 52,2 %. Die mediane DOR wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes noch nicht erreicht. Ein stabiles Plateau zeichnet sich ab Monat 33 bei 52,2 % ab.

| ELIANA - DOR | FAS |
|---|---------------------|
| Krankheitsfreie Patienten – % [95 %-KI] | |
| 12 Monate | 67,4 [53,2; 78,1] |
| 24 Monate | 57,9 [43,0; 70,2] |
| 33 Monate | 52,2 [36,9; 65,5] |
| 39 Monate | 52,2 [36,9; 65,5] |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | n. b. [17,8; n. b.] |
| DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall | |
| Die Remissionsdauer kann für die ITT Population nicht dargestellt werden, da das Ansprechen und damit die Bewertung der Remissionsdauer vor Infusion lediglich zu Baseline (Screening) erhoben wurde. Alle weiteren Erhebungen des Ansprechens erfolgten ausschließlich nach Tisagenlecleucel-Infusion. | |

In der **ENSIGN**-Studie (FAS) lag der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen nach 12 Monaten bei 70,5 % und blieb ab Monat 15 stabil bei 62,8 %. Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht.

| ENSIGN - DOR | FAS |
|--|---------------------|
| Krankheitsfreie Patienten – % [95 %-KI] | |
| 12 Monate | 70,5 [52,8; 82,6] |
| 24 Monate | 62,8 [43,9; 76,9] |
| 33 Monate | 62,8 [43,9; 76,9] |
| 39 Monate | 62,8 [43,9; 76,9] |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | n. b. (13,6; n. b.) |
| DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall Die Remissionsdauer kann für die ITT Population nicht dargestellt werden, da das Ansprechen und damit die Bewertung der Remissionsdauer vor Infusion lediglich zu Baseline (Screening) erhoben wurde. Alle weiteren Erhebungen des Ansprechens erfolgten ausschließlich nach Tisagenlecleucel-Infusion. | |

In der **gepoolten Auswertung (ELIANA + ENSIGN; FAS)** lag der Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen nach 12 Monaten bei 68,6 %, nach 24 Monaten bei 59,3 % und nach 39 Monaten bei 54,1 %. Eine Stabilisierung der Überlebensrate (Plateau) zeigt sich ab Monat 33. Die mediane Remissionsdauer wurde zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes nicht erreicht.

| Gepoolte Studien - DOR | FAS |
|--|---------------------|
| Krankheitsfreie Patienten – % [95 %-KI] | |
| 12 Monate | 68,6 [58,0; 77,1] |
| 24 Monate | 59,3 [47,7; 69,2] |
| 33 Monate | 54,1 [41,3; 65,2] |
| 39 Monate | 54,1 [41,3; 65,2] |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | n. b. [20,0; n. b.] |
| DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall Die Remissionsdauer kann für die ITT Population nicht dargestellt werden, da das Ansprechen und damit die Bewertung der Remissionsdauer vor Infusion lediglich zu Baseline (Screening) erhoben wurde. Alle weiteren Erhebungen des Ansprechens erfolgten ausschließlich nach Tisagenlecleucel-Infusion. | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Grupp et al. (2019) (11) berichten aus dem CIBMTR Register nach sechs Monaten ein Ansprechen bei 72,4 % der Patienten.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | Gepoolte Studien (FAS) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|--------------|------------------------|-------------------------------------|
| DOR nach 6 Monaten – % | 80,8 % | 80,3 % | 72,4 % |
| DOR: Duration of remission [<i>Remissionsdauer</i>]; FAS: Full Analysis Set [<i>Gesamtauswertungspopulation</i>] | | | |

Ereignisfreies Überleben

Die Rate für das ereignisfreie Überleben lag in der **ELIANA**-Studie (FAS) nach zwölf Monaten bei 57,2 %, nach 24 Monaten bei 49,3 % und nach 39 Monaten bei 44,4 %. Die Kurve erreichte ein Plateau ab Monat 33. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 23,7 Monaten.

Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für die Studie **ELIANA** einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12, 24 bzw. 39 nach Infusion von 52,6 %, 45,8 % bzw. 39,7 %. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 16,4 Monaten. Die Kurve erreichte ab Monat 36 ein Plateau.

| ELIANA - EFS | FAS | ITT |
|--|-------------------|-------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 57,2 [44,5; 68,0] | 52,6 [41,1; 62,9] |
| 24 Monate | 49,3 [36,3; 61,0] | 45,8 [34,2; 56,8] |
| 33 Monate | 47,0 [34,0; 59,0] | 42,0 [30,3; 53,3] |
| 39 Monate | 44,4 [31,3; 56,8] | 39,7 [27,9; 51,2] |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 23,7 [9,2; n. b.] | 16,4 [9,0; n. b.] |
| EFS: Event-free survival [<i>ereignisfreies Überleben</i>]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall | | |

In der **ENSIGN**-Studie (FAS) lag die Rate für das ereignisfreie Überleben nach 12 Monaten bei 53,6 %, nach 24 Monaten bei 47,8 % und nach 39 Monaten bei 47,8 %. Die Kurve erreichte ab Monat 18 ein Plateau, das mediane EFS lag bei 15,6 Monaten. Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für die Studie **ENSIGN** einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12, 24 bzw. 39 nach Infusion von 49,7 %, 41,9 % bzw. 41,9 %. Das mediane ereignisfreie Überleben lag bei 9,3 Monaten. Ein Plateau bildete sich ab Monat 18.

| ENSIGN - EFS | FAS | ITT |
|---|-------------------|-------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 53,6 [39,3; 66,0] | 49,7 [36,8; 61,3] |
| 18 Monate | 47,8 [33,0; 61,1] | 44,7 [31,5; 57,0] |
| 24 Monate | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| 39 Monate | 47,8 [33,0; 61,1] | 41,9 [28,6; 54,6] |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 15,6 [6,4, n. b.] | 9,3 [5,4; n. b.] |
| EFS: Event-free survival [ereignisfreies Überleben]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall | | |

In der Analyse der **gepoolten** Auswertung (FAS) lag die Rate für das ereignisfreie Überleben nach 12 Monaten bei 55,6 %, nach 24 Monaten bei 48,1 % und nach 39 Monaten bei 43,9 %. Die Kurve erreichte ab Monat 36 ein Plateau. das mediane EFS lag bei 20,9 Monaten. Die Daten der ITT stützen diese Auswertung und zeigen für die **gepoolten** Studien einen Anteil an ereignisfreien Patienten zu Monat 12, 24 bzw. 39 nach Infusion von 51,3 %, 44,0 % bzw. 38,8 %. Die Kurve erreichte ab Monat 36 ein Plateau. Das mediane EFS betrug 13,0 Monate.

| Gepoolte Studien - EFS | FAS | ITT |
|---|-------------------|-------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | | |
| 12 Monate | 55,6 [46,2; 64,0] | 51,3 [42,8; 59,2] |
| 24 Monate | 48,1 [38,3; 57,3] | 44,0 [35,2; 52,5] |
| 36 Monate | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| 39 Monate | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 20,9 [9,5; n. b.] | 13,0 [9,0; 30,7] |
| EFS: Event-free survival [ereignisfreies Überleben]; FAS: Full Analysis Set (Infused Set); ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall | | |

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Die Auswertung von Grupp et al. (2019) aus der CIBMTR Registeranalyse zeigt ein ereignisfreies Überleben von 66,2 % der Patienten nach 6 Monaten. Dies bestätigt die bei **ELIANA** berichtete Rate ereignisfreier Patienten zu Monat 6 von 71,7 % (ITT: 72,0 %) bzw. der gepoolten Studien von 69,6 % (ITT: 67,2 %)

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | 71,7 [59,8; 80,6] | 72,0 [61,6; 80,1] | 66,2 |
| <hr/> | | | |
| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | Gepoolte Studien (FAS) | Gepoolte Studien (ITT) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
| Ereignisfreie Patienten – % [95 %-KI] | 69,6 [61,0; 76,7] | 67,2 [59,4; 73,9] | 66,2 |
| FAS: Full Analysis Set (Infused Set); HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to Treat (Enrolled Set); KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht bestimmbar; SZT: Stammzelltransplantation | | | |

Ein historischer Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der Datenlage in den Publikationen nicht möglich.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der **ELIANA**-Studie zeigten nach drei Monaten ca. 70 % bzw. 80 % der Patienten eine relevante Verbesserung der Lebensqualität (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL) vs. Studienbeginn. Dieser Effekt blieb bestehen und konnte weiter gesteigert werden, sodass nach neun bzw. 24 Monaten die Lebensqualität der Patienten der einer gesunden Population entsprach.

Ein Vergleich war für diesen Endpunkt aufgrund der Datenlage in den Publikationen zu historischen Kontrollen nicht möglich.

Verträglichkeit

In den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** und den **gepoolten Studien** traten Unerwünschte Ereignisse (UE) bei allen (100 %) Patienten auf. Therapieassoziierte UEs traten in den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** bzw. der **gepoolten Auswertung** bei 94,9 %, 96,9 % bzw. 95,8 % der Patienten auf.

In der Studie **ELIANA** traten UE \geq Grad 3 bei 89,9 % der Patienten auf, bei **ENSIGN** 92,2 % und in den **gepoolten Studien** bei 90,9 %. Therapieassoziierte UE \geq Grad 3 erfuhren in den Studien **ELIANA**, **ENSIGN** bzw. den **gepoolten Studien** 74,7 %, 81,3 % bzw. 77,6 % der Patienten.

Schwerwiegende UE (SUE) traten bei 78,5 % (**ELIANA**), 81,3 % (**ENSIGN**) bzw. 79,7 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf, therapieassoziierte SUE bei 67,1 % (**ELIANA**), 71,9 % (**ENSIGN**) bzw. 69,2 % (**gepoolte Studien**).

UE von besonderem Interesse traten bei 100,0 % (**ELIANA**), 98,4 % (**ENSIGN**) bzw. 99,3 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf. Therapieassoziierte UE von besonderem Interesse wurden bei 92,4 %, 92,2 % bzw. 92,3 % der Patienten registriert.

| Verträglichkeit, Anteil Patienten mit... | Tisagenlecleucel | | |
|--|------------------|--------|------------------|
| | ELIANA | ENSIGN | gepoolte Studien |
| Unerwünschten Ereignissen | 100 % | 100 % | 100 % |
| therapieassoziiert | 94,9 % | 96,9 % | 95,8 % |
| Unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 | 89,9 % | 92,2 % | 90,9 % |
| therapieassoziiert | 74,7 % | 81,3 % | 77,6 % |
| Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen | 78,5 % | 81,3 % | 79,7 % |
| therapieassoziiert | 67,1 % | 71,9 % | 69,2 % |
| Unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse | 100 % | 98,4 % | 99,3 % |
| therapieassoziiert | 92,4 % | 92,2 % | 92,3 % |

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse³² und das Tumorlysesyndrom.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) trat insgesamt bei 77,2 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie, bei 78,1 % der Patienten in der **ENSIGN**-Studie und bei 77,6 % der **gepoolten Studien** auf. Alle Ereignisse waren therapieassoziiert. In den beiden Studien trat ein CRS von Grad 3 bei 21,5 % (**ELIANA**), bei 12,5 % (**ENSIGN**) bzw. bei insgesamt 17,5 % (**gepoolte Studien**) der Patienten und ein CRS von Grad 4 bei 26,6 % (**ELIANA**), 17,2 % (**ENSIGN**) bzw. 22,4 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf. Im Median setzte dies nach etwa fünf Tagen nach Infusion ein und war nach acht Tagen wieder abgeklungen (7, 8).

Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie traten in der **ELIANA**-Studie bei 58,2 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 51,6 % der Patienten bzw. bei 55,2 % in den **gepoolten Studien** auf. Therapieassoziierte länger anhaltende Zytopenien wurden bei 51,9 % der Patienten in der Studie **ELIANA**, bei 48,4 % der Patienten in der Studie **ENSIGN** bzw. bei 50,3 % der Patienten in den **gepoolten Studien** beobachtet. Das Auftreten erfolgte im Median nach über 80 Tagen. Bei etwa einem Drittel der Patienten war das AESI im Studienverlauf abgeklungen.

Länger als 28 Tage anhaltende Zytopenien traten in der **ELIANA**-Studie bei 41,8 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 42,2 % der Patienten bzw. bei 42,0 % in den **gepoolten Studien** auf. Therapieassoziierte länger anhaltende Zytopenien wurden bei 24,1 % der Patienten in der Studie **ELIANA**, bei 28,1 % der Patienten in der Studie **ENSIGN** bzw. bei 25,9 % der Patienten in den **gepoolten Studien** beobachtet. Am häufigsten traten Leukopenien, Thrombozytopenien, und Neutropenien auf. Im Median waren die Zytopenien

³² Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

nach 62 Tagen wieder abgeklungen. Nach sechs Monaten waren sie in 97,2 % der Fälle abgeklungen.

Infektionen traten in der **ELIANA**-Studie bei 74,7 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 71,9 % der Patienten bzw. in den **gepoolten** Studien bei 73,4 % auf. Therapieassoziierte Infektionen traten bei 30,4 % (**ELIANA**), 21,9 % (**ENSIGN**) bzw. 26,6 % (**gepoolte Studien**) der Patienten auf. Infektionen traten im Median nach über 90 Tagen auf und waren nach etwa 18 Tagen wieder abgeklungen.

Schwerwiegende neurologische Ereignisse³³ (umfasst schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse wie auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4) traten in der **ELIANA**-Studie bei 44,3 %, in der **ENSIGN**-Studie bei 32,8 % und in den **gepoolten** Studien bei 39,2 % der Patienten auf. Die Häufigkeit therapieassoziiertes schwerwiegender neurologischer Ereignisse lag in **ELIANA** bei 34,2 %, in **ENSIGN** bei 20,3 % und für die **gepoolte** Auswertung bei 28,0 %. Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Enzephalopathie, Verwirrheitszustände, Delirium und Tremor. Die Ereignisse traten im Median acht Tage nach Infusion auf und waren im Median nach bereits sieben Tagen wieder abgeklungen.

Ein Tumorlysesyndrom trat in der **ELIANA**-Studie bei 6,3 % der Patienten, in der **ENSIGN**-Studie bei 3,1 % der Patienten und in den **gepoolten** Studien bei 4,9 % der Patienten auf. Die Häufigkeit eines therapieassoziierten Tumorlysesyndroms lag in der **ELIANA**-Studie bei 5,1 %, in der **ENSIGN**-Studie bei 1,6 % bzw. in den **gepoolten** Studien bei 3,5 %. Im Median war das Tumorlysesyndrom nach sechs Tagen wieder abgeklungen und blieb insgesamt nicht länger als 21 Tage bestehen.

Ergebnisse aus Beobachtungsstudien: Die Auswertung von Grupp et al. (2019) aus der CIBMTR Registeranalyse identifizierten ein CRS bei 57 % der Patienten. Davon waren 14 % \geq Grad 3 (ASTCT CRS grading). Im Median traten diese innerhalb von 5 Tagen auf und waren nach 6 Tagen abgeklungen. Neurotoxizität traten bei 24 % der Patienten auf. Davon waren 8 % \geq Grad 3 (ASTCT ICANS grading). Diese traten im Median nach 7 Tagen auf und waren nach 7 Tagen abgeklungen. Für **ELIANA** traten CRS \geq Grad 3 (UPenn grading) bei 48 % der Patienten und Neurotoxizität \geq Grad 3 (MedDRA SMQ) bei 13 % der Patienten auf.

Aufgrund der unterschiedlichen Grading Systeme zwischen dem CIBMTR Register und der klinischen Studie **ELIANA** sind die Anteile von Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom und Neurotoxizität nicht direkt vergleichbar, jedoch zeigen die Registerdaten einen sowohl für das Zytokinfreisetzungssyndrom als auch für auftretende Neurotoxizitäten einen geringeren Anteil von Patienten mit Ereignissen \geq Grad 3 im Versorgungsalltag.

³³ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.

| Beobachtungsstudie CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) | ELIANA (Safety Set) | CIBMTR Register (Grupp et al. 2019) |
|--|---------------------|-------------------------------------|
| Zytokinfreisetzungssyndrom \geq Grad 3 | 48 % ^a | 14 % ^b |
| Neurotoxizität \geq Grad 3 | 13 % ^c | 8 % ^d |
| CRS: Cytokine Release Syndrome [Zytokinfreisetzungssyndrom]; ICANS: Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [Enzephalopathiesyndrom]; SMQ: Standardised MedDRA Queries; SZT: Stammzelltransplantation; UPenn: University of Pennsylvania a: Definiert anhand UPenn Grading b: Definiert anhand ASTCT CRS Grading c: Definiert anhand MedDRA SMQ [Nichtinfektiöse Enzephalopathie / Delirium] d: Definiert als Neurotoxizität anhand ASTCT ICANS Grading | | |

Ergebnisse des Historischen Vergleichs: Unter der Therapie mit Blinatumomab (ohne Berücksichtigung von SZT) traten bei jedem Patienten mindestens ein Unerwünschtes Ereignis auf. Für **ELIANA** und die gepoolte Analyse waren die Zahlen für alle UE sowie UE \geq Grad 3 vergleichbar. SUE (17) traten unter Blinatumomab (ohne Berücksichtigung der nachfolgenden alloSZT) weniger häufig auf.

| Historischer Vergleich Blinatumomab (Dossier) | Tisagenlecleucel | | Blinatumomab (ohne SCT) | ELIANA vs. Blinatumomab RR [95 %-KI]; p-Wert | gepoolt vs. Blinatumomab RR [95 %-KI]; p-Wert |
|---|------------------|------------------|-------------------------|--|---|
| | ELIANA | gepoolte Studien | Dossier | | |
| Verträglichkeit, Anteil Patienten mit... | | | | | |
| Unerwünschten Ereignissen | 100 % | 98,2 % | 100 % | 1,00 [n. b.; n. b.]; p = n. b. | 0,98 [n. b.; n. b.]; p = n. b. |
| Unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 | 85,5 % | 87,4 % | 87,1 % | 0,98 [0,84; 1,15]; p = 0,8145 | 1,00 [0,88; 1,14]; p = 0,9698 |
| Schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen | 71,0 % | 75,3 % | 55,7 % | 1,27 [0,95; 1,71]; p = 0,1061 | 1,35 [1,05; 1,73]; p = 0,0177 |

Tabelle 4-132: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Mortalität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| Mortalität | | | |
| Gesamtüberleben (OS) | | | Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| ELIANA | | | |
| OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 77,1 [66,1; 84,9] | 69,5 [59,2; 77,7] | |
| Monat 24 | 67,7 [56,0; 76,9] | 57,5 [46,9; 66,8] | |
| Monat 39 | 62,8 [50,7; 72,7] | 52,1 [41,3; 61,9] | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [19,4; n. b.] | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| OS zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 71,9 [63,7; 78,5] | 65,5 [57,7; 72,2] | |
| Monat 24 | 62,6 [53,7; 70,2] | 56,7 [48,6; 64,0] | |
| Monat 39 | 53,6 [43,2; 63,0] | 46,8 [37,8; 55,3] | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | 42,4 [29,9; n. b.] | 34,4 [20,1; n. b.] | |
| Gesamtüberleben (OS) von Patienten mit Komplettremission (CR / CRi) | | | |
| ELIANA | | | |
| OS (CR / CRi) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 87,7 [76,9; 93,6] | 92,3 [82,5; 96,7] | |
| Monat 24 | 76,5 [64,0; 85,1] | 76,6 [64,1; 85,2] | |
| Monat 39 | 70,6 [57,3; 80,5] | 70,6 [57,2; 80,5] | |
| medianes OS – Monate [95 %-KI] | n. b. [n. b.; n. b.] | n. b. [n. b.; n. b.] | |
| ELIANA + ENSIGN OS (CR / CRi) - KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| OS (CR / CRi) zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 86,3 [78,3; 91,5] | 89,0 [81,5; 93,6] | |
| Monat 24 | 76,8 [67,3; 83,9] | 76,9 [67,4; 83,9] | |
| Monat 39 | 65,3 [52,7; 75,4] | 66,2 [54,2; 75,7] | |
| medianes OS (CR/CRi) – Monate [95 %-KI] | n. b. [42,4; n. b.] | n. b. [43,2; n. b.] | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | | |
| Ergebnisse Gesamtüberleben aus Beobachtungsstudien | | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | | |
| OS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 87,2 % | 88,6 [79,3; 93,9] | 77,0 [67,1; 84,2] | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | | |
| OS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) | |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 87,2 % | 86,7 [80,0; 91,3] | 77,7 [70,5; 83,3] | |
| Historischer Vergleich des Gesamtüberlebens | | | | |
| ELIANA OS vs Stackelberg et al. 2016 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,5 [43,1; 68,9] | 90,4 [82,2; 99,4] | 78,0 [67,6; 89,9] | |
| Monat 12 | 36,9 [26,3; 51,7] | 75,5 [64,0; 89,2] | 69,6 [58,2; 83,1] | |
| Monat 24 | 25,9 [16,7; 40,3] | 62,5 [49,6; 78,8] | 53,8 [41,9; 69,2] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | n. b. | n. b. | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,31 [0,18; 0,55]; p = 0,0001 | 0,44 [0,27; 0,72] p = 0,0012 | |
| ELIANA + ENSIGN OS vs Stackelberg et al. 2016 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,5 [43,1; 68,9] | 87,9 [81,4; 95,0] | 79,0 [71,3; 87,5] | |
| Monat 12 | 36,9 [26,3; 51,7] | 70,1 [61,1; 80,4] | 65,2 [56,4; 75,4] | |
| Monat 24 | 25,9 [16,7; 40,3] | 56,5 [46,4; 68,7] | 52,0 [42,6; 63,5] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | 42,4 Monate | 34,4 Monate | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,38 [0,24; 0,59] p < 0,0001 | 0,45 [0,30; 0,69] p = 0,0002 | |
| ELIANA OS vs Gore et al. 2018 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT)^d | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,2 [43,3; 67,7] | 91,1 [85,1; 97,6] | 77,0 [69,0; 85,9] | |
| Monat 12 | 36,8 [26,7; 50,7] | 82,2 [74,2; 91,1] | 69,5 [60,9; 79,4] | |
| Monat 18 | 26,3 [17,3; 40,0] | 71,9 [62,6; 82,6] | 60,9 [51,8; 71,6] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | n. b. | n. b. | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,25 [0,15; 0,43]; p < 0,001 | 0,41 [0,26; 0,65]; p < 0,001 | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| | | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| ELIANA + ENSIGN OS vs Gore et al. 2018 OS (Blinatumomab mit / ohne SZT)^d | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 54,2 [43,3; 67,7] | 88,8 [83,8; 94,1] | 77,7 [71,6; 84,3] | |
| Monat 12 | 36,8 [26,7; 50,7] | 74,7 [67,9; 82,2] | 65,5 [58,6; 73,1] | |
| Monat 18 | 26,3 [17,3; 40,0] | 67,2 [59,9; 75,5] | 59,0 [51,8; 67,0] | |
| medianes OS | 7,5 Monate | 42,4 Monate | 34,4 Monate | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,32 [0,21; 0,48]; p < 0,001 | 0,43 [0,29; 0,64]; p < 0,001 | |
| ELIANA OS vs Hijjiya et al. 2011 OS (CEC mit / ohne SZT)^e | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 34,3 [18,9; 62,2] | 82,7 [72,2; 94,9] | 69,4 [58,1; 82,9] | |
| Monat 12 | 29,4 [15,1; 57,3] | 75,0 [63,1; 89,1] | 65,6 [54,0; 79,6] | |
| Monat 24 | 14,7 [3,2; 68,4] | 65,1 [52,2; 81,2] | 54,7 [42,8; 69,8] | |
| medianes OS | 2,7 Monate | n. b. | n. b. | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,24 [0,11; 0,51] p = 0,0002 | 0,36 [0,19; 0,70] p = 0,0024 | |
| ELIANA + ENSIGN OS vs Hijjiya et al. 2011 OS (CEC mit / ohne SZT)^e | | | | |
| OS zu | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT | |
| Monat 6 | 34,3 [18,9; 62,2] | 83,5 [76,2; 91,4] | 73,7 [65,8; 82,5] | |
| Monat 12 | 29,4 [15,1; 57,3] | 68,5 [59,6; 78,7] | 61,8 [53,3; 71,8] | |
| Monat 24 | 14,7 [3,2; 68,4] | 60,3 [50,7; 71,7] | 54,9 [46,1; 65,4] | |
| medianes OS | 2,7 Monate | 42,4 Monate | 34,4 Monate | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 0,27 [0,14; 0,49] p < 0,0001 | 0,35 [0,20; 0,62] p = 0,0004 | |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; n: Patienten mit Ereignis; N^c: Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]</p> <p>a: Das Full Analysis Set (FAS) umfasst Patienten ab Infusion</p> <p>b: Das Enrolled Set (ITT) umfasst Patienten ab Enrollment</p> <p>c: Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 mit Blinatumomab (15)</p> <p>d: Vergleich mit Gore et al. 2018 mit Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten (16)</p> <p>e: Vergleich mit Hijjiya et al. 2011 mit CEC (19)</p> | | | | |

Tabelle 4-133: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Morbidität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|---------------------------------|---|---|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| Morbidität | | | |
| Ansprechrate (ORR) | | | Zusatznutzen Ausmaß: erheblich |
| ELIANA | | | |
| ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| 28 (± 4) Tagen | 78,5 [67,8; 86,9] | 63,9 [53,5; 73,4] | |
| 3 Monaten | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] | |
| 6 Monaten | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| ORR in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| in 28 (± 4) Tagen | 79,7 [72,2; 86,0] | 66,3 [58,7; 73,3] | |
| in 3 Monaten | 76,9 [69,1; 83,6] | 64,0 [56,3; 71,1] | |
| in 6 Monaten | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] | |
| Ergebnisse Ansprechrate aus Beobachtungsstudien | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | |
| ORR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 85 % | 83,5 [73,5; 90,9] | 68,0 [57,8; 77,1] |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | |
| ORR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) |
| Monat 6 % [95 %-KI] | 85 % | 77,6 [69,9; 84,2] | 64,5 [56,9; 71,7] |
| Historischer Vergleich der Ansprechrate (ORR) | | | |
| ELIANA vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | |
| ORR in 6 Monaten | Komparator 38,6 [27,2, 51,0] | Tisagenlecleucel FAS 84,6 [70,7; 93,6] | Tisagenlecleucel ITT 70,3 [56,2; 82,0] |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 8,72 [3,41; 22,35]; p < 0,0001 | 3,77 [1,77; 8,05]; p = 0,0006 |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---------------------------------|--|--|-----------------------------|
| | | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| ELIANA + ENSIGN vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| ORR in 6 Monaten | Komparator 38,6 [27,2; 51,0] | Tisagenlecleucel FAS 76,8 [66,5; 85,1] | Tisagenlecleucel ITT 65,4 [55,3; 74,7] | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 5,26 [2,64, 10,49]; p < 0,0001 | 3,01 [1,60; 5,68]; p = 0,0006 | |
| ELIANA vs Hijiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| ORR in 6 Monaten | Komparator 44,0 [24,4; 65,1] | Tisagenlecleucel FAS 79,0 [83,9; 90,9] | Tisagenlecleucel ITT 63,3 [49,1; 76,0] | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 4,80 [1,63; 14,11]; p = 0,0044 | 2,19 [0,84; 5,75]; p = 0,1105 | |
| ELIANA + ENSIGN vs Hijiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| ORR in 6 Monaten | Komparator 44,0 [24,4; 65,1] | Tisagenlecleucel FAS 75,5 [65,5; 83,9] | Tisagenlecleucel ITT 62,1 [52,4; 71,0] | |
| Tisagenlecleucel vs. Komparator HR [95 %-KI]; p-Wert | | 3,93 [1,56; 9,87]; p = 0,0036 | 2,08 [0,87; 5,00]; p = 0,1011 | |
| Minimale Resterkrankung (MRD) | | | | |
| ELIANA | | | | |
| MRD negativ (< 0,01 %) in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| 28 (± 4) Tagen | | 75,9 [65,0; 84,9] | 61,9 [51,4; 71,5] | |
| 3 Monaten | | 81,0 [70,6; 89,0] | 66,0 [70,6; 89,0] | |
| 6 Monaten | | 82,3 [72,1; 90,0] | 67,0 [56,7; 76,2] | |
| ELIANA + ENSIGN | | | | |
| MRD negativ (< 0,01 %) in ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| in 28 (± 4) Tagen | | 74,1 [66,1; 81,1] | 61,6 [58,0; 73,1] | |
| in 3 Monaten | | 74,8 [66,9; 81,7] | 62,2 [58,6; 73,7] | |
| in 6 Monaten | | 75,5 [67,6; 82,3] | 62,8 [59,2; 74,3] | |
| Ergebnisse Minimale Resterkrankung aus Beobachtungsstudien | | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | | |
| MRD zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) Patienten mit CR/CRi | ELIANA (ITT) Patienten mit CR/CRi | |
| Monat 6 – [%] | 99 % | 100 % | 100 % | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------------|---|---|-----------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | | |
| MRD zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) Patienten mit CR/CRi | ELIANA + ENSIGN (ITT) Patienten mit CR/CRi | |
| Monat 6 – [%] | 99 % | 98 % | 98 % | |
| Remissionsdauer (DOR) | | | | |
| ELIANA | | | | |
| Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| Monat 12 | | 67,4 [53,2; 78,1] | n. b. ^e | |
| Monat 24 | | 57,9 [43,0; 70,2] | n. b. ^e | |
| Monat 39 | | 52,2 [36,9; 65,5] | n. b. ^e | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | | n. b. [17,8; n. b.] | n. b. ^e | |
| ELIANA + ENSIGN | | | | |
| Krankheitsfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| Monat 12 | | 68,6 [58,0; 77,1] | n. b. ^e | |
| Monat 24 | | 59,3 [47,7; 69,2] | n. b. ^e | |
| Monat 39 | | 54,1 [41,3; 65,2] | n. b. ^e | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | | n. b. [20,0; n. b.] | n. b. ^e | |
| Ergebnisse Remissionsdauer aus Beobachtungsstudien | | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | | |
| DOR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) | |
| Monat 6 – [%] | 72,4 % | 80,8 % | n. b. ^e | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | | |
| DOR zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) | |
| Monat 6 – [%] | 72,4 % | 80,3 % | n. b. ^e | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | | |
| Historischer Vergleich der Remissionsdauer (DOR) | | | | |
| ELIANA vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | 11,5 | 10,6 | k. A. | |
| mediane DOR - Monate [95 %-KI] | 5,2 | n. b. [17,8; n. b.] | k. A. | |
| ELIANA + ENSIGN vs Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab mit / ohne SZT)^c | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | 11,5 | 10,9 | k. A. | |
| mediane DOR - Monate [95 %-KI] | 5,2 | n. b. [20,0; n. b.] | k. A. | |
| ELIANA vs Hijjiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | k. A. | 10,6 | k. A. | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | 16,8 | n. b. [17,8; n. b.] | k. A. | |
| ELIANA + ENSIGN vs Hijjiya et al. 2011 (CEC mit / ohne SZT)^d | | | | |
| | Komparator | Tisagenlecleucel FAS | Tisagenlecleucel ITT ^e | |
| mediane Beobachtungsdauer- Monate | k. A. | 10,9 | k. A. | |
| mediane DOR – Monate [95 %-KI] | 16,8 | n. b. [20,0; n. b.] | k. A. | |
| Ereignisfreies Überleben (EFS) | | | | |
| ELIANA | | | | |
| Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | | |
| Monat 12 | | 57,2 [44,5; 68,0] | 52,6 [41,1; 62,9] | |
| Monat 24 | | 49,3 [36,3; 61,0] | 45,8 [34,2; 56,8] | |
| Monat 39 | | 44,4 [31,3; 56,8] | 39,7 [27,9; 51,2] | |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | | 23,7 [9,2; n. b.] | 16,4 [9,0; n. b.] | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | Full Analysis Set ^a | Enrolled Set ^b | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| Ereignisfreie Patienten zu ... – KM-Schätzer [95 %-KI] | | | |
| Monat 12 | 55,6 [46,2; 64,0] | 51,3 [42,8; 59,2] | |
| Monat 24 | 48,1 [38,3; 57,3] | 44,0 [35,2; 52,5] | |
| Monat 39 | 43,9 [33,4; 53,9] | 38,8 [29,3; 48,1] | |
| medianes EFS – Monate [95 %-KI] | 20,9 [9,5; n. b.] | 13,0 [9,0; 30,7] | |
| Ergebnisse ereignisfreies Überleben aus Beobachtungsstudien | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA | | | |
| EFS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA (FAS) | ELIANA (ITT) |
| Monat 6 – [%] | 66,2 % | 71,7 [59,8; 80,6] | 72,0 [61,6; 80,1] |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA + ENSIGN | | | |
| EFS zu | Grupp et al. 2019 | ELIANA + ENSIGN (FAS) | ELIANA + ENSIGN (ITT) |
| Monat 6 – [%] | 66,2 % | 69,6 [61,0; 76,7] | 67,2 [59,4; 73,9] |
| <p>CR: Complete Remission [<i>Komplettremission</i>]; CRi: Complete Remission with incomplete blood count recovery [<i>Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte</i>]; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention to Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM-Schätzer: Kaplan-Meier-Schätzer; MRD: Minimal Residual Disease [<i>Minimale Resterkrankung</i>]; n: Patienten mit Ereignis; N': Patienten mit CR oder CRi; n. b.: nicht bestimmbar; ORR: Overall Response Rate [Gesamtansprechrage]; OS: Overall Survival [<i>Gesamtüberleben</i>]</p> <p>a: Das Full Analysis Set (FAS) umfasst Patienten ab Infusion</p> <p>b: Das Enrolled Set (ITT) umfasst Patienten ab Enrollment</p> <p>c: Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 mit Blinatumomab.(15)</p> <p>d: Vergleich mit Hijjiya et al. 2011 mit CEC (19)</p> <p>e: Ansprechen wurde für ITT-Population nicht analysiert, da das Ansprechen nach Erhebung zu Baseline nur für mit Tisagenlecleucel infundierte Patienten nach Infusion erhoben wurde und daher für nicht-infundierte Patienten nicht bewertbar ist.</p> | | | |

Tabelle 4-134: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Verträglichkeit mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------------|---------------------|--------------------------------|--|
| Verträglichkeit | | | | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) | | | | Zusatznutzen; Ausmaß: größerer/ geringerer Schaden nicht belegt |
| UE alle Grade – % | gesamt | Therapie-assoziiert | | |
| ELIANA (N = 79) | 79 (100) | 75 (94,9) | | |
| ELIANA + ENSIGN (N = 143) | 143 (100) | 137 (95,8) | | |
| Historischer Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab ohne SZT)^c | | | | |
| UE alle Grade – % | Tisagenlecleucel | Komparator | RR [95 %-KI]; p-Wert | |
| ELIANA | 100,0 % | 100 % | 1,00 [n. b.; n. b.]; p = n. b. | |
| ELIANA + ENSIGN | 98,2 % | 100 % | 0,98 [n. b.; n. b.]; p = n. b. | |
| Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade ≥ 3 | | | | |
| UE CTCAE-Grade ≥ 3– n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | | |
| ELIANA (N = 79) | 71 (89,9) | 59 (74,7) | | |
| ELIANA + ENSIGN (N = 143) | 130 (90,9) | 111 (77,60) | | |
| Historischer Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab ohne SZT)^c | | | | |
| UE Grade ≥ 3 – % | Tisagenlecleucel | Komparator | RR [95 %-KI]; p-Wert | |
| ELIANA | 85,5 % | 87,1 % | 0,98 [0,84; 1,15]; p = 0,8145 | |
| ELIANA + ENSIGN | 87,4 % | 87,1 % | 1,00 [0,88; 1,14]; p = 0,9698 | |
| Schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | |
| SUE– n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | | |
| ELIANA (N = 79) | 62 (78,5) | 53 (67,1) | | |
| ELIANA + ENSIGN (N = 143) | 114 (79,7) | 99 (69,2) | | |
| Historischer Vergleich mit von Stackelberg et al. 2016 (Blinatumomab ohne SZT)^c | | | | |
| SUE – % | Tisagenlecleucel | Komparator | RR [95 %-KI]; p-Wert | |
| ELIANA | 71,0 % | 55,7 % | 1,27 [0,95; 1,71]; p = 0,1061 | |
| ELIANA + ENSIGN | 75,3 % | 55,7 % | 1,35 [1,05; 1,73]; p = 0,0177 | |

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) | | | |
| ELIANA | | | |
| AESI – n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 61 (77,2) | 61 (77,2) | |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 46 (58,2) | 41 (51,9) | |
| Infektionen | 59 (74,7) | 24 (30,4) | |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 33 (41,8) | 19 (24,1) | |
| Tumorlysesyndrom | 5 (6,3) | 4 (5,1) | |
| Schwerwiegende Neurologische Ereignisse ^a | 35 (44,3) | 27 (34,2) | |
| ELIANA + ENSIGN | | | |
| AESI – n (%) | gesamt | Therapie-assoziiert | |
| Zytokin-Freisetzungssyndrom | 111 (77,6) | 111 (77,6) | |
| Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie | 79 (55,2) | 72 (50,3) | |
| Infektionen | 105 (73,4) | 38 (26,6) | |
| Hämatopoetische Zytopenie (länger als bis Tag 28) | 60 (42,0) | 37 (25,9) | |
| Tumorlysesyndrom | 7 (4,9) | 5 (3,5) | |
| Schwerwiegende Neurologische Ereignisse ^a | 56 (39,2) | 40 (28,0) | |
| Ergebnisse AESI aus Beobachtungsstudien | | | |
| CIBMTR Register, Grupp et al. 2019 vs. ELIANA bzw. ELIANA + ENSIGN | | | |
| AESI | Grupp et al. 2019 | ELIANA (Safety Set) | |
| Zytokinfreisetzungssyndrom ≥ Grad 3 | 14 % ^e | 48 % ^f | |
| Neurotoxizität ≥ Grad 3 | 8 % ^g | 13 % ^h | |
| <p>AESI: Adverse Events of Special Interest [<i>UE von besonderem Interesse</i>];; n: Patienten mit Ereignis; N: Patienten gesamt; N': Patienten unter Risiko; n. b.: nicht bestimmbar; SUE: Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE für die CAR-T-Zell Therapie.</p> | | | |

Tabelle 4-135: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

| Endpunktkategorie Endpunkt | Tisagenlecleucel | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|--|--------------------------|
| | Full Analysis Set (Patienten ≥ 8 Jahre) | |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| EQ-5D-VAS – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten | | |
| ELIANA | | |
| N' zu Studienbeginn | 52 | |
| MW (SD) zu Studienbeginn | 66,1 (21,5) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 10), n/N' (%) | 28/41 (68,3) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 10), n/N' (%) | 17/24 (70,8) | |
| PedsQL – Klinisch relevante Veränderung nach drei bzw. zwölf Monaten | | |
| ELIANA | | |
| N' zu Studienbeginn | 52 | |
| MW (SD) zu Studienbeginn | 58,6 (20,6) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach drei Monaten (MID 4,4), n/N' (%) | 32/40 (80,0) | |
| Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung nach zwölf Monaten (MID 4,4), n / N' (%) | 19/23 (82,6) | |
| <p>EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des EuroQol-5 Dimensionen Gesundheitsfragebogens; MID: Minimal important difference [<i>Kleinsten relevanter Unterschied</i>]; MW: Mittelwert; n: Anzahl der Ereignisse; N: Patienten gesamt; N': Anzahl auswertbarer Patienten; n. b.: nicht bestimmbar; SD: Standard deviation [<i>Standardabweichung</i>]</p> <p>a: Von Stackelberg et al. 2016; Vergleich mit Blinatumomab. b: Gore et al. 2018; Vergleich mit Blinatumomab anhand Patientenindividueller Daten c: Blinatumomab G-BA Nutzenbewertung 2019 d: Hijiya et al. 2011; Vergleich mit CEC e: Definiert anhand ASTCT CRS Grading f: Definiert anhand UPenn Grading g: Definiert als Neurotoxizität anhand ASTCT ICANS Grading h: Definiert anhand MedDRA SMQ [Nichtinfektiöse Enzephalopathie / Delirium]</p> | | |

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für pädiatrische Patienten mit refraktärer oder rezidivierter (nach Transplantation oder nach zwei oder mehr Therapielinien) (r/r) B-Zell-ALL besteht ein gravierender therapeutischer Bedarf an kurativen Ansätzen mit besserer Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu bisherigen Optionen. Diese Patienten wurden bereits mehrfach erfolglos behandelt und haben daher einen besonderen und dringenden Therapiebedarf. Bisher fehlten in Deutschland therapeutische Ansätze, welche diesem Anspruch im vorliegenden Anwendungsgebiet vollständig gerecht werden.

Tisagenlecleucel ist ein gänzlich neuer Therapieansatz mit dem Therapieziel Heilung und gilt als Sprunginnovation in der Behandlung der akuten lymphatischen B-Zell-Leukämie (ALL). Damit unterscheidet es sich sowohl im Wirkmechanismus als auch in Bezug auf Wirksamkeit im Anwendungsgebiet und gilt als Durchbruch in der (ziel)gerichteten Zelltherapie.

Die Bewertung von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen 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) beruht auf den einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studien **ELIANA** und **ENSIGN**. Zur Nutzenbewertung werden als primäre Quelle die Daten aus **ELIANA** herangezogen, der pivotalen, zulassungsrelevanten multizentrisch und international durchgeführten Studie. Die in den USA multizentrisch durchgeführten **ENSIGN**-Studie sowie die Auswertung der **gepoolten Studien** ELIANA und ENSIGN dienen als zusätzliche supportive Evidenz

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studien **ELIANA** und **ENSIGN** auf Basis des Full Analysis Sets (FAS, infused set). Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Entsprechend der Befristungsaufgabe des G-BA werden im vorliegenden Dossier ergänzend auch die Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population). Im gegebenen Kontext wird die Betrachtung des Full Analysis Set (FAS) als näher an der Versorgungsrealität angesehen.

In der **ELIANA** und **ENSIGN** wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien erfüllt haben, eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set). Dies führte teilweise zu längeren Wartezeiten und Planungsunsicherheiten.

Unter anderem aufgrund dieser Wartezeiten wurden nicht alle Patienten infundiert. Insgesamt wurden in der ELIANA Studie von den 97 eingeschlossenen Patienten 79 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt. In der ENSIGN wurden von 75 eingeschlossenen Patienten 64 behandelt.

In der Routine können, anders als in der der ELIANA und ENSIGN, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant in den Behandlungsalgorithmus des r/r pädiatrischen ALL integriert werden. Daher spiegelt die FAS aus der **ELIANA** und **ENSIGN** die Versorgungsrealität adäquater wider.

Mortalität

Auch nach einer Nachbeobachtungszeit von über drei Jahren (39 Monate) zeigt sich für **ELIANA** ein stabiles und hohes Plateau ab Monat 24 bei 67,7 %. Eine Plateaubildung ist ab diesem Zeitpunkt ebenfalls für die **gepoolte Analyse** zu erkennen (ab Monat 24 bei 62,6 %). Das Plateau zeigt sich sowohl in der FAS wie auch in der ITT-Population. Mit dieser nach zwei Jahren deutlich werdenden Plateaubildung der Überlebensraten zeigt Tisagenlecleucel ein bisher nicht vorhandenes kuratives Potential für diese bereits mehrfach vorbehandelten Patienten.

Für Patienten, die im Studienverlauf von **ELIANA** eine **Komplettremission** erreichten, wird das Plateau im FAS wie bei der ITT-Population mit 76,5 % bzw. 76,6 % bereits nach 24 Monaten erreicht. Es besteht für die behandelten Patienten eine reelle Chance auf Heilung. Supportive Evidenz hierfür liefert auch die **gepoolte Analyse** des FAS bzw. der ITT der Studien ELINA + ENSIGN, bei denen ebenfalls ein Plateau ab Monat 24 zu beobachten ist (76,8 % bzw. 76,9 %).

Die Auswertung von Grupp et al. (2019) aus der CIBMTR Registeranalyse des Gesamtüberleben von 87,2% nach 6 Monaten bestätigt die in **ELIANA** berichteten Überlebensraten des FAS von 88,6 % und sind höher als die in der ITT (77,0 %). Für die Auswertung des FAS der **gepoolten Studien** lag das Gesamtüberleben nach 6 Monaten bei 86,7 % (ITT: 77,7 %).

Die historischen Vergleiche auf Basis aggregierter Daten zeigen durchgängig deutlich höhere und statistisch signifikant überlegene Gesamtüberlebensraten für die mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten gegenüber den externen Vergleichsgruppen.

Dieses Gesamtbild wird auch durch die Ergebnisse der historischen Vergleiche auf Basis patientenindividueller Daten bestätigt. Auch hier zeigen sich unter Tisagenlecleucel deutlich gesteigerte und statistisch signifikant bessere Überlebensraten sowie eine drastische Reduktion des Mortalitätsrisikos – unabhängig von der betrachteten Population.

Der adjustierte Vergleich zu Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) zeigt für Tisagenlecleucel (**ELIANA**) nach 24 Monaten eine Überlebensrate des FAS von 62,5 % (ITT: 53,8 %) bzw. für die Auswertung der **gepoolten Studien** nach 24 Monaten eine Überlebensrate des FAS von 56,5 % (ITT: 52,0 %) gegenüber knapp 25,9 % unter Blinatumomab. Die Wahrscheinlichkeit, zwei Jahre nach der Infusion von Tisagenlecleucel noch am Leben zu sein, ist damit mehr als zweimal so hoch wie unter einer Blinatumomabtherapie. Dieses Bild wird durch die Betrachtung der patientenindividuellen Daten bestätigt: Der adjustierte Vergleich gegenüber Gore et al. 2018 zeigt für Tisagenlecleucel (**ELIANA**) nach 18 Monaten ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben mit einer Überlebensrate des FAS von 71,9 % (ITT: 60,9 %) unter Tisagenlecleucel bzw. für die Auswertung der **gepoolten Studien** nach 18 Monaten eine Überlebensrate des FAS von 67,2 % (ITT: 59,0 %) gegenüber 26,3 % unter Blinatumomab, also einen mehr als zweifachen Wert. Gegenüber CEC ist das Bild ebenfalls

deutlich. Nach zwei Jahren liegen die Überlebensraten des FAS unter Tisagenlecleucel (**ELIANA**) mit 65,1 % (ITT: 54,7 %) bzw. für die Auswertung der **gepoolten Studien** mit 60,3 % (ITT: 54,9 %) mehr als das Dreifache so hoch wie unter CEC (knapp 15 %). Auch hier erreicht die Verringerung des Mortalitätsrisikos, wie bei den anderen Vergleichen, statistische Signifikanz.

Die Wahrscheinlichkeit unter Tisagenlecleucel (**ELIANA**) zu Versterben, ist deutlich geringer als unter einer Blinatumomabtherapie. Gegenüber der aggregierten Auswertung (von Stackelberg et al. 2019) ist die Wahrscheinlichkeit unter Tisagenlecleucel zu Versterben um 69 % reduziert als unter Blinatumomab; bei Vergleich mit patientenindividuellen Daten (Gore et al. 2018) ist die Wahrscheinlichkeit um 75 % reduziert (ITT-Population: 56 % bzw. 59 %). Der Vergleich mit den **gepoolten Daten** zu Tisagenlecleucel resultiert in einer 62 % bzw. 68 % geringeren Wahrscheinlichkeit zu Versterben unter Tisagenlecleucel (ITT-Population: 55 % bzw. 57 %). Das mediane OS beträgt unter Tisagenlecleucel (FAS) ggü. Blinatumomab mehr als das Fünffache (ITT: über als das Vierfache). Gegenüber CEC erreicht das mediane Gesamtüberleben den über 15-Fachen (FAS) bzw. fast 13-Fachen Wert. Da in der **ELIANA**-Studie das mediane OS nach einer medianen Beobachtungsdauer von mehr als drei Jahren noch nicht erreicht wurde, ist für den tatsächlichen Effekt ein noch höherer Unterschied zu vermuten.

Gemäß der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Chance auf Heilung infolge der nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren immer noch stabilen langanhaltenden Überlebensraten, der Größe der beobachteten Effekte – das 2,5- bis 4,5-Fache bei den Überlebensraten bzw. über das 5- bis über das 15-Fache beim medianen Gesamtüberleben – ergibt sich somit in der Kategorie Mortalität ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Morbidität

Zum Datenschnitt der Studie **ELIANA** am 01. Juli 2019 lag das Gesamtansprechen (ORR) in der FAS innerhalb von drei Monaten für Tisagenlecleucel bei 82,3 % der Patienten (ITT: 67,0 %). Innerhalb von sechs Monaten betrug der Anteil an Patienten mit Komplettremission in der FAS 83,5 % (ITT: 68,0 %). Wird das frühe Therapieansprechen zu Tag 28 (± 4) bewertet, erreichten 78,5 % des FAS eine Komplettremission (ITT: 63,9 %). Die Auswertung der **gepoolten Studien** war mit einem ORR der FAS zu Tag 28 bzw. innerhalb von drei bzw. sechs Monaten von 79,9 %, 76,9 % bzw. 77,6 % (ITT: 66,3 %, 64,0 % bzw. 64,5 %). Die Versorgungsdaten bestätigen diese Ergebnisse. In dem CIBMTR Register erreichten 85% der Patienten eine Komplettremission

Gegenüber bestehenden Therapien zeigt sich unter Tisagenlecleucel eine signifikant höhere Ansprechrate. Gegenüber Blinatumomab (von Stackelberg et al. 2016) zeigten mehr als doppelt so viele Patienten ein Therapieansprechen (84,6% des FAS bzw. 70,3 % der ITT unter Tisagenlecleucel vs. 38,6 % unter einer Blinatumomabtherapie). Im Vergleich mit CEC war der Unterschied ähnlich groß (79,0 % des FAS bzw. 63,3 % der ITT unter Tisagenlecleucel vs. 44,0 % unter CEC).

Die Dauer des krankheitsfreien Überlebens und des ereignisfreien Überlebens sind hinweise auf eine heilende Therapie und untertützen die Ergebnisse des Gesamtüberlebens. In der Studie **ELIANA** waren nach 6 Monaten 80,8 % der Patienten mit Therapieansprechen auf Tisagenlecleucel krankheitsfrei. Nach 12 Monaten lag der Anteil der Patienten in Remission bei 67,4 %, nach 24 Monaten bei 57,9 % und nach 39 Monaten bei 52,2 %. Sowohl die Auswertung der **gepoolten Studien** mit dauerhaftem Ansprechen nach 6, 12, 24 bzw. 39 Monaten von 80,3 %, 68,6 %, 59,3 % bzw. 54,1 % und die Daten aus dem CIBMTR Register von 72,4 % nach 6 Monaten bestätigten diese Beobachtungen.

Das ereignisfreie Überleben der FAS lag für alle Patienten der Studie **ELIANA**, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden nach 6, 12, 24 und 39 Monaten bei 71,7 %, 57,2 %, 49,3 % und 44,4 % (ITT: 72,0 %, 52,6 %, 45,8 % und 39,7 %). Für die **gepoolten Studien** betrug die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überleben nach 6, 12, 24 und 39 Monaten 69,6 %, 55,6 %, 48,1 % und 43,9 % (ITT: 67,2 %, 51,3 %, 44,0 % und 38,8 %) und wurden ebenfalls durch Versorgungsdaten bestätigt, die einen Anteil von rund zwei Dritteln der Patienten nach 6 Monaten berichteten.

Da Rezidive in der Regel in den ersten zwölf Monaten auftreten und spätere Rezidive selten sind (27), besteht für Patienten mit stabiler Remission ein Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion eine hohe Heilungschance. Dies zeigt sich auch in den anhaltend stabilen Überlebensraten (Plateaubildung ab Monat 33 in der **ELIANA**-Studie sowie den **gepoolten Studien**).

In mehreren Studien wurde die minimale Resterkrankung als hoch-signifikanter Parameter für die Prognose von Patienten mit einer B-Zell-ALL verifiziert (23, 24). Eine nicht nachweisbare MRD (MRD negativ) geht mit einer maximal günstigen Prognose für den Patienten einher. In der **ELIANA**-Studie lag der Anteil der MRD-negativen Patienten des FAS nach 3 sowie nach 6 Monaten bei 81,0 % bzw. 82,3 % (ITT: 66,0 % bzw. 67,0 %). Für die Analyse der **gepoolten Studien** **ELIANA** + **ENSIGN** lag der Anteil der MRD-negativen Patienten des FAS nach 3 sowie nach 6 Monaten bei 74,8 % bzw. 75,5 % (ITT: 62,2 % bzw. 62,8 %). Die Beobachtungsstudien bestätigen diese Ergebnisse: Grupp et al. (2019) berichten aus dem CIBMTR Register nach drei Monaten für 65 Patienten, bei denen der MRD-Status erhoben wurde, 99 % MRD-negative Patienten, für **ELIANA** beträgt dieser Wert 100 %, für die **gepoolten Studien** 99 %.

Gemäß der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich in der Kategorie Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nach drei Monaten zeigten knapp 70 % bzw. 80 % der Patienten eine nachhaltige klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität gegenüber Studienbeginn (EQ-5D-VAS bzw. PedsQL). Nach 12 bzw. 24 Monaten lag der Anteil bei etwa 70 % bzw. 80 % (EQ-5D-VAS) und bei 80 % bzw. 90 % (PedsQL).

Ein statistischer Vergleich mit historischen Kontrollen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität war aufgrund der Datenlage nicht möglich. Aus den Studiendaten ergibt sich jedoch, dass mit Tisagenlecleucel nach neun Monaten im Mittel der Normwert einer gesunden Population von 83 erreicht wurde (28), was für die schwerkranken, mehrfach vorbehandelten Patienten im Anwendungsgebiet eine maßgebliche Verbesserung darstellt. Im Vergleich dazu liegt die Lebensqualität bei Patienten unter Behandlung mit einer Chemotherapie, ebenfalls gemessen anhand des PedsQL, um etwa ein bis zwei Standardabweichungen (entspricht 12 bis 24 Punkten in der Summenskala) unter den Normwerten (29). Da bereits ein Unterschied von 4,4 Punkten als klinisch relevant eingestuft wird (30, 31), ist die unter Chemotherapie beobachtete Einschränkung der Lebensqualität als stark ausgeprägt einzustufen. Ebenfalls stark eingeschränkt ist die Lebensqualität zwölf Monate nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Hier lagen die PedsQL-Werte in der Summenskala bei 70,12 und damit um 13 Punkte unter dem Normwert (30). Gemäß der AM-NutzenV, der Bewertungspraxis des G-BA sowie unter Berücksichtigung der Größe der beobachteten Effekte ergibt sich somit in der Kategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Tisagenlecleucel.

Verträglichkeit

Alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten hatten mindestens ein unerwünschtes Ereignis. Zu den UE von besonderem Interesse zählen das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), hämatopoetische Zytopenien (länger als 28 Tage andauernd), Infektionen, Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, schwerwiegende neurologische Ereignisse³⁴ und das Tumorlysesyndrom.

Unter den AESI ist für Therapien in dieser Klasse unter Fachgruppen besonders das CRS und die neurologischen Ereignisse von gesteigertem Interesse. Ein CRS trat bei 77,2 % der Patienten in der **ELIANA**-Studie und bei 77,6 % der **gepoolten Studien** auf und war in allen Fällen therapieassoziiert. Das CRS ist auf eine Immunreaktion mit übermäßiger Zytokinfreisetzung zurückzuführen (32). Im Median setzte das CRS drei Tage nach Infusion ein und war nach acht Tagen wieder abgeklungen. Die Ergebnisse aus dem CIBMTR Register zeigen ein geringeres Auftreten von CRS (57% der Patienten) gegenüber den klinischen Studien zu Tisagenlecleucel, aber ebenfalls mit einem Auftreten innerhalb von median 5 Tagen. Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome wird mit 7 Tagen angegeben.

Schwerwiegende neurologische Ereignisse⁷ waren in der **ELIANA**-Studie bei rund 44 % und in den **gepoolten Studien** bei 39,2 % der Patienten zu verzeichnen, darunter insbesondere Enzephalopathien, auch bezeichnet als CAR-T-assoziiertes Enzephalopathiesyndrom (CAR-T cell related encephalopathy syndrome, CRES) (32). Unter dem Begriff CRES werden

³⁴ Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende Unerwünschte Ereignisse als auch Unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.

verschiedene neurologische Ereignisse zusammengefasst, wie z. B. Enzephalopathien, Verwirrtheit, Delirium und Tremor. Der pathologische Mechanismus des CRES ist noch unklar, es kann in Assoziation mit einem CRS, aber auch unabhängig davon auftreten (32). Neurologische Ereignisse werden in der Regel symptomorientiert sowie durch Gabe von Kortikosteroiden behandelt (32). Die Ereignisse traten acht Tage nach Infusion auf und waren im Median nach 7 Tagen abgeklungen. Die Ergebnisse aus dem CIBMTR Register zeigen, Neurologische Ereignisse traten innerhalb von median 6 Tagen bei 24% der Patienten auf. Dies ist deutlich geringer als in den Studien. Die mediane Zeit bis zum Abklingen der Symptome wird mit 7 Tagen angegeben.

Weitere, zum Teil nicht behandlungsspezifische Nebenwirkungen sind länger anhaltende Zytopenien, die in der **ELIANA**-Studie bei 41,8 % der Patienten bzw. in den **gepoolten Studien** bei 42,0 % der Patienten auftraten. Therapieassoziiert waren länger anhaltende Zytopenien bei 24,1 % der Patienten in der Studie **ELIANA** bzw. bei 25,9 % der Patienten in den **gepoolten Studien**. Länger anhaltende Zytopenien waren im Median nach 62 Tagen abgeklungen. Der Umgang mit hämatologischen Blutbildveränderungen und den zugehörigen klinischen

Infektionen traten in der **ELIANA**-Studie bei 74,7 % der Patienten bzw. in den **gepoolten Studien** bei 73,4 % auf. Therapieassoziierte Infektionen traten bei 30,4 % in der Studie **ELIANA** bzw. bei 26,6 % der Patienten auf in den **gepoolten Studien**.

Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie wurde insgesamt bei 58,2 % der Patienten identifiziert. Ein Tumorlysesyndrom trat bei 5 Patienten vorrangig innerhalb 28 Tage nach Infusion auf und war im Median nach 6 Tagen abgeklungen. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden. Symptomen, wie z. B. ein erhöhtes Infektionsrisiko, ist den behandelnden Ärzten aus dem Behandlungsalltag im Anwendungsgebiet vertraut. Die aufgrund des Wirkmechanismus von Tisagenlecleucel häufiger beobachtete hämatologische Blutbildveränderung der B-Zell-Aplasie bzw. die daraus in manchen Fällen resultierende Hypogammaglobulinämie ist bei Bedarf mit intravenöser Gabe von Immunglobulinen gut kontrollierbar (33).

Diese beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel therapierbar, gut beherrschbar und reversibel. Die Auswertungen zur Lebensqualität zeigen außerdem keine Einschränkungen.

Der Vergleich gegenüber **historischen Kontrollen** zeigt sowohl für **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Auswertung ein gegenüber Blinatumomab vergleichbar häufiges Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE) sowie von UE \geq Grad 3. SUE treten in der **ELIANA**-Studie wie in der **gepoolten** Auswertung unter Tisagenlecleucel häufiger auf als unter Blinatumomab.

Bei den unerwünschten Ereignissen \geq Grad 3 mit einer Inzidenz \geq 5 % besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Tisagenlecleucel bzgl. febriler Neutropenie, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Gefäßerkrankungen sowie bei Untersuchungen. Hingegen zeigte sich unter Blinatumomab ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Anämien und Thrombozytopenien sowohl gegenüber **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Analyse. Auch Leukopenien und Neutropenien werden unter Blinatumomab häufiger berichtet.

Bei der Interpretation der Ergebnisse des historischen Vergleichs ist hinsichtlich der Verträglichkeit zu berücksichtigen, dass Blinatumomab allein, anders als Tisagenlecleucel, keinen potentiell kurativen Ansatz darstellt. Die Anwendung von Blinatumomab erfolgt mit dem Ziel, eine Remission zu erreichen um Patienten dem bisher einzigen potentiell kurativen Ansatz, der alloSZT, zuführen zu können.

Somit ist zu berücksichtigen, dass bei Blinatumomab die unerwünschten Ereignisse einer möglichen alloSZT nicht erfasst sind. Wie in Modul 3A dargestellt, gehören zu den Spätfolgen einer alloSZT chronische Transplantat-gegen-Wirt-Reaktionen, Lungenschäden, Niereninsuffizienz bis zum kompletten Nierenversagen mit Dialysepflicht und hormonelle Störungen.

Ein weiterer systematischer Nachteil für Tisagenlecleucel resultiert aus dem gewählten Vorgehen betreffend den Betrachtungszeitraum für unerwünschte Ereignisse: So erfolgte deren vollständige Erfassung für Blinatumomb für den Zeitraum der Therapie zuzüglich der 30 Tage nach Therapieende. Ein Therapiezyklus dauerte 42 Tage (28 Tage Blinatumomab plus 14 Tage Pause). Da die Patienten 1-5 Behandlungszyklen erhielten, lag die maximale Zeit zur Erfassung unerwünschter Ereignisse unter Blinatumomab bei 8 Monaten (5 x 42 Tage + 30 Tage). Zur Vergleichbarkeit der Beobachtungszeit wurde dieser Beobachtungszeitraum von 8 Monaten auch für die UE unter Tisagenlecleucel gewählt. Dieser Ansatz sichert die zeitliche Kongruenz des Vergleichs, ist aber sehr konservativ gewählt, da die Patienten unter Blinatumomab im Mittel tatsächlich nur 1,5 Zyklen erhielten. Dies entspricht einer Behandlungsdauer von nur rund 2,3 Monaten (1,5 x 28 Tage + 2 x 14 Tage). Unter Berücksichtigung der zusätzlichen Beobachtungszeit von 30 Tagen nach der letzten Dosis Blinatumomab resultiert hieraus eine reale mittlere Dauer von rund 3,5 Monaten – gegenüber der für Tisagenlecleucel herangezogenen tatsächlichen 8 Monate. Somit werden die Anzahl der Nebenwirkungen im Vergleich zu Tisagenlecleucel unter Blinatumomab unterschätzt.

Weiterhin wurde das Zytokin-Freisetzungssyndrom für Blinatumomab anhand der NCI-CTCAE-Skala erfasst und in den beiden Studien **ELIANA** und **ENSIGN** anhand der UPenn-Skala. Die beiden Skalen unterscheiden sich hinsichtlich welche Fälle ein Grad 1, 2, 3 oder 4 entsprechen. So sind Ergebnisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom aus der Blinatumomab Studie auf Eben der verschiedenen Graden mit **ELIANA** und **ENSIGN** nicht direktvergleichbar aber es können Ergebnisse zu der gesamten Anzahl (alle Grade) verglichen werden. Daher ging nur der Vergleich „alle Grade“ in den Vergleich ein.

Aus den Ergebnissen zur Verträglichkeit und aus dem historischen Vergleich mit Blinatumomab bzw. CEC ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen höheren Schaden durch Tisagenlecleucel. Zudem zeigen die Auswertungen, dass die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, wenige Monate nach einer Infusion mit Tisagenlecleucel nicht eingeschränkt ist. Dies lässt annehmen, dass keine die Lebensqualität beeinflussenden Nebenwirkungen auftreten. Dem Zusatznutzen stehen somit negative Effekte nicht in einem Ausmaß gegenüber, dass eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre.

Fazit

Bei Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) B-Zell-ALL handelt es sich um Patienten in einer schwierigen Therapiesituation und mit ungünstiger Prognose, d.h. einer sehr kurzen Lebenserwartung. Der Bedarf an neuen wirksamen Therapien ist erheblich.

Als Behandlungsoptionen für Patienten mit refraktärer oder rezidivierter B-Zell-ALL kamen bis dato nur weitere Chemotherapien, eine alloSZT oder palliative Strategien in Frage, wovon lediglich die alloSZT einen kurativen Ansatz darstellt. Sie wird hauptsächlich in zweiter Linie eingesetzt. Spätere oder wiederholte Transplantationen sind lediglich Ausdruck der fehlenden Therapiealternativen. Die alloSZT ist eine mit schweren Nebenwirkungen verbundene Option und setzt eine gute Grundkonstitution, einen passenden Spender und ein Therapieansprechen auf Chemotherapie voraus. Viele Patienten im Anwendungsgebiet können diese Voraussetzungen nicht erfüllen. Jüngste therapeutische Fortschritte wie Inotuzumab Ozogamicin bei Erwachsenen oder Blinatumomab gelten als Brückentherapien zur alloSZT, jedoch nicht als eigener kurativer Ansatz. Mehrfache Behandlungsversuche mit den bisherigen Optionen ohne nachhaltigen Erfolg lassen nur äußerst geringe Erfolgschancen bei einer Wiederholung der gleichen Behandlungsstrategien für Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv oder wiederholt fehlendem Ansprechen erwarten. Der Wechsel des Therapieansatzes ist angezeigt. Durch Tisagenlecleucel, bislang die einzige im Anwendungsgebiet zugelassene CAR-T Therapie, konnte nun ein potenziell kurativer Ansatz für stark vorbehandelte Patienten geschaffen werden, für die es bisher keine solche kurative Therapiemöglichkeit gab.

Unter Tisagenlecleucel zeigt sich eine bislang nicht erreichte Verlängerung des Überlebens und ein stabiles Plateau der Überlebensraten ab Monat 33 bei 62,5 %. Eine entsprechende stabile Darstellung der Überlebensraten zeigt sich in der ITT-Population. Diese hohen Überlebensraten spiegeln sich auch in der Auswertung der CIBTMR Register-Daten, sprich im Versorgungsalltag wider.

Zudem zeigt eine quantitative Auswertung von Tisagenlecleucel gegenüber historischen Kontrollen ein durchgängig stringentes und deutliches Bild: Gegenüber der CEC-Behandlung und Blinatumomab, jeweils mit oder ohne Stammzelltransplantation, zeigen sich unter Tisagenlecleucel drastisch höhere Überlebensraten sowohl für das FAS als auch für die ITT-Population von statistischer Signifikanz. Dies gilt in gleicher Form für den Vergleich gegenüber Blinatumomab auf Basis individueller Patientendaten.

Unter Berücksichtigung der Chance auf Heilung infolge der nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren immer noch stabilen und langanhaltenden Überlebensraten, der Größe der beobachteten Effekte – das 2,5- bis 4,5- Fache bei den Überlebensraten bzw. über das 5-Fache bis über das 15fache beim medianen Gesamtüberleben – ergibt sich somit in der Kategorie Mortalität ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel gegenüber den untersuchten Therapiealternativen.

Die Daten zu morbiditätsbezogenen Endpunkten untermauern die Ergebnisse für das Gesamtüberleben. Nach 33 Monaten zeigte sich für die Remissionsdauer ein stabiles Plateau bei 52,2 %. Die Resultate der CIBMTR Registeranalyse von Grupp et al. (2019) liegen dabei mit 72,4 % nach 6 Monaten vergleichbar mit den Ergebnissen von Tisagenlecleucel (**ELIANA**:80,8 %; Analyse der **gepoolten Studien**: 80,3 %).

Auswertungen zur Sicherheit zeigen die im Anwendungsgebiet erwarteten Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Auch für die CAR-T spezifischen Nebenwirkungen, wie das CRS und die neurologischen Ereignisse, welche in der Regel nach wenigen Tagen auftreten und in wenigen Tagen aufgelöst sind, gibt es Behandlungsempfehlungen. Daten des CIBMTR zeigen ein generell deutlich selteneres Auftreten eines CRS sowie neurologischer Ereignisse. Dabei zeigen die Versorgungsdaten ein geringeres Auftreten insbesondere der höhergradigen Ereignisse, was vermutlich steigende Erfahrungswerte in der Anwendung der CAR-T Therapien widerspiegelt. Trotz des Auftretens unerwünschter Ereignisse zeigen nach einem Jahr 70,8 % (EQ-5D-VAS) bzw. 82,6 % (PedsQL) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Lebensqualität.

Im Vergleich zu historischen Kontrollen treten sowohl bei **ELIANA** als auch in der **gepoolten** Auswertung UE und UE \geq Grad 3 vergleichbar häufig auf wie unter Blinatumomab. SUE sind unter Tisagenlecleucel häufiger zu verzeichnen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei Blinatumomab die UE und SUE einer möglichen anschließenden Stammzelltransplantation nicht erfasst sind. Die allogene SZT ist aufgrund der vorhergehenden toxischen Hochdosismotherapie mit potenziell letalen Nebenwirkungen und einer hohen behandlungsassoziierten Mortalitätsrate von 10 bis 20 % assoziiert. Außerdem ist sie mit ernsthaften und potenziell lebensbedrohlichen akuten sowie chronischen Nebenwirkungen behaftet.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Bewertung der Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit ein erheblicher Zusatznutzen von Tisagenlecleucel im relevanten Anwendungsgebiet. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von mehr als drei Jahren zeigt sich sowohl in der FAS wie auch in der ITT Population weiterhin ein stabiles und langanhaltendes Plateau für die Dauer des Ansprechens und das Gesamtüberleben. Die klinischen Studien und die Versorgungsrealität zeigen ein konsistentes Bild einer wirksamen und heilenden Therapie. Es besteht außerdem ein erheblicher Vorteil gegenüber den bisher verfügbaren Therapieoptionen.

Nebenwirkungen treten hauptsächlich in den ersten Wochen auf, sind mehrheitlich von begrenzter Dauer und gut beherrschbar. 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) B-Zell-ALL, für welche bisher kein bzw. nur ein limitierter kurativer Ansatz zur Verfügung stand, bietet Tisagenlecleucel eine reelle Chance auf Heilung und verbessert die Prognose dieser Patienten drastisch. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sowie unter Berücksichtigung der Effektstärken, des Schweregrads der Erkrankung und des therapeutischen Ziels der Behandlung ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel für Patienten mit B-Zell-ALL als erheblich einzustufen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-136: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen | Ausmaß des Zusatznutzens |
|--|--------------------------|
| Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patienten im Alter bis zu 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B Zell Leukämie (ALL) | Erheblich |

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zu Tisagenlecleucel liegen nur einarmige Studien vor. Um einen Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit mit bisher verfügbaren Therapieoptionen zu ermöglichen, wurde mit historischen Kontrollen verglichen. Es wurden nur solche Studien in den Vergleich eingeschlossen, die hinsichtlich Population und Beobachtungsdauer ähnlich waren und damit die Vergleichbarkeit der Studien zu gewährleisten.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005³⁵, Molenberghs 2010³⁶). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006³⁷) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95 %- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006³⁸) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
 - Intervention
 - Kontrolle
 - Datenherkunft
 - verwendete Methodik
 - entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

³⁵ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

³⁶ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

³⁷ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

³⁸ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Commission. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2014.
2. European Commission. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. 2016.
3. European Commission. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. 2018.
4. European Commission. COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. 2018.
5. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah [online]. Stand: 09.2018. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 12.02.2020]. 2018.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (akute lymphatische B-Zell-Leukämie) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5623/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-ALL_D-376_TrG.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2019.
7. Novartis. CCTL019B2202 - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Studienbericht. Stand: 17.12.2019. 2019.
8. Novartis. CCTL019B2205J - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia (ENSIGN). Studienbericht. Stand: 18.11.2019. 2019.
9. Novartis. Report for additional analysis - CCTL019B2202 (ELIANA) - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. Stand: 14.02.2020. 2020.
10. Novartis. Report for additional analysis - CCTL019B2205J (ENSIGN) - A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia Stand: 14.02.2020. 2020.

11. Grupp, S., Hu, Z.-H., Zhang, Y., Keating, A., Pulsipher, M. A. et al. Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Relapsed/Refractory Children and Young Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): Real World Experience from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) and Cellular Therapy (CT) Registry - ASH 2019 Poster. 2019.
12. Novartis. Report: Systematic Literature Review (SLR): Safety of Treatments for Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Methods to Support Submission to G-BA. January 2020, Version 1.0. 2020.
13. Novartis. MAIC Technical Report: Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic- Leukemia (r/r pALL). MAIC Technical Report: CTL019 vs. Blinatumomab, Clofarabine + Etoposide + Cyclophosphamide (CEC), Clofarabine Monotherapy, Salvage Chemotherapy, and Salvage Treatment. EVA-23186; February 5, 2020; Version 5.3. 2020.
14. Novartis. MAIC Technical Report: Indirect Treatment Comparison in Relapsed/Refractory Pediatric Acute Lymphocytic Leukemia (r/r pALL). Appendix to MAIC Technical Report: Sensitivity Analyses. EVA-23186; February 5, 2020; Version 4.2. 2020.
15. von Stackelberg, A., Locatelli, F., Zugmaier, G., Handgretinger, R., Trippett, T. M. et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34(36): 4381-9.
16. Gore, L., Locatelli, F., Zugmaier, G., Handgretinger, R., O'Brien, M. M. et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J* 2018; 8(9): 80.
17. Amgen GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Blinatomumab (BLINCYTO®) Modul 4 B: Als Monotherapie zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit Philadelphia-Chromosom-negativer, CD19-positiver B-Vorläufer-ALL, die refraktär ist oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien rezidiert ist oder nach vorangegangener allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation rezidiert ist. Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. [online]. Stand: 13.02.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2997/2019-02-13_Modul4B_Blinatumomab.pdf [Zugriff: 06.02.2020]. 2019.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Blinatumomab (AWG B) [online]. Stand: 15.05.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2998/2019-02-15_Nutzenbewertung%20G-BA_Blinatumomab_ALL-D-397.pdf [Zugriff: 05.02.2020]. 2019.
19. Hijiya, N., Thomson, B., Isakoff, M. S., Silverman, L. B., Steinherz, P. G. 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): 6043-9.

20. Novartis. Study Report: Indirect Treatment Comparison of Overall Survival for Tisagenlecleucel vs. Blinatumomab in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Using Patient-Level Data. January, 2020. 2020.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte-Nr. 742: Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen [online]. Stand: 26.03.2019. URL: https://www.iqwig.de/download/N17-02_Allogene-Stammzelltransplantation-bei-aggressiven-B-NHL-und-T-NHL_Abschlussbericht_V1-0.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2019.
22. Conter, V., Rizzari, C., Sala, A., Chiesa, R., Citterio, M. et al. Acute lymphoblastic leukemia. Orphanet Encyclopedia 2004; 14: 1-13.
23. Berry, D. A., Zhou, S., Higley, H., Mukundan, L., Fu, S. et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. JAMA Oncol 2017; 3(7): e170580.
24. Schrappe, M. Detection and management of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2014; 2014(1): 244-9.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2017.
26. European Medicines Agency (EMA). Request for eligibility to PRIME scheme Autologous T cells transduced with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19/CTL019 - EMA/PRIME/16/027. 2016.
27. Ko, R. H., Ji, L., Barnette, P., Bostrom, B., Hutchinson, R. et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. J Clin Oncol 2010; 28(4): 648-54.
28. Varni, J. W., Seid, M., Kurtin, P. S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med Care 2001; 39(8): 800-12.
29. Sung, L., Yanofsky, R., Klaassen, R. J., Dix, D., Pritchard, S. et al. Quality of life during active treatment for pediatric acute lymphoblastic leukemia. Int J Cancer 2011; 128(5): 1213-20.
30. Clarke, S. A., Skinner, R., Guest, J., Darbyshire, P., Cooper, J. et al. Clinical outcomes and health-related quality of life (HRQOL) following haemopoietic stem cell transplantation (HSCT) for paediatric leukaemia. Child Care Health Dev 2011; 37(4): 571-80.
31. Sidana, S., Thanarajasingam, G., Griffin, J., Thompson, C., Burtis, M. et al. Patient Experience of CAR-T Cell Therapy vs. Stem Cell Transplant: Longitudinal Patient Reported Adverse Events, Cognition and Quality of Life. Blood 2019; 134(Suppl 1): 794.

32. Mahadeo, K. M., Khazal, S. J., Abdel-Azim, H., Fitzgerald, J. C., Taraseviciute, A. et al. Management guidelines for paediatric patients receiving chimeric antigen receptor T cell therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2019; 16(1): 45-63.
33. Maude, S. L., Laetsch, T. W., Buechner, J., Rives, S., Boyer, M. et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(5): 439-48.
34. Novartis. Dokumentation der Suche nach Real World Evidence (RWE) Daten zu Kymriah. Stand: 11/2019 2019.
35. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.5 [online]. Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2017.
36. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte-Jahr:2011 Nr. 80: Aussagekräftigkeit von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report [online]. Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2011.
37. Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter [online]. Stand: 04/2016. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2016.
38. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001; 33(5): 337-43.
39. Wille, N., Badia, X., Bonsel, G., Burstrom, K., Cavrini, G. et al. Development of the EQ-5D-Y: a child-friendly version of the EQ-5D. *Qual Life Res* 2010; 19(6): 875-86.
40. Pickard, A. S., Neary, M. P., Cella, D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
41. Webster, K., Cella, D., Yost, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79.
42. Varni, J. W., Seid, M., Rode, C. A. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999; 37(2): 126-39.
43. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., Skarr, D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003; 3(6): 329-41.

44. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02435849. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 13.01.2020. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02435849> [Zugriff: 23.01.2020]. 2020.

45. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02435849. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 03.02.2020. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02435849> [Zugriff: 23.01.2020]. 2020.

46. Novartis pharmaceuticals. EU-CTR: 2013-003205-25. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003205-25> [Zugriff: 23.01.2020].

47. Laetsch, T. W., Myers, G. D., Baruchel, A., Dietz, A. C., Pulsipher, M. A. et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(12): 1710-8.

48. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02228096. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 28.08.2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02228096> [Zugriff: 23.01.2020]. 2019.

49. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02228096. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 02.09.2019. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228096> [Zugriff: 23.01.2020]. 2019.

50. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [online]. Stand: 02.10.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA> [Zugriff: 23.01.2020]. 2017.

51. Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2015-003736-13. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003736-13/3rd> [Zugriff: 23.01.2020].

52. Amgen. Clinicaltrials.gov: NCT01471782. Clinical Study With Blinatumomab in Pediatric and Adolescent Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia [online]. Stand: 08.02.2017. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01471782> [Zugriff: 13.02.2020]. 2017.

53. Amgen. ICTRP: EUCTR2010-024264-18. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. Stand: 05.09.2016. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024264-18-DE> [Zugriff: 27.01.2020]. 2016.
54. Amgen. EU-CTR: 2010-024264-18. A Single-Arm Multicenter Phase II Study preceded by Dose Evaluation to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab (MT103) in Pediatric and Adolescent Patients with Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) [online]. URL: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024264-18/results [Zugriff: 27.01.2020].
55. Genzyme. Clinicaltrials.gov: NCT00315705. A Study of Clofarabine in Combination With Etoposide and Cyclophosphamide in Children With Acute Leukemias [online]. Stand: 14.04.2014. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00315705> [Zugriff: 27.01.2020]. 2014.
56. Genzyme. EU-CTR: 2015-001174-18. A Phase I/II Dose-Escalation Study of Clofarabine in Combination with Etoposide and Cyclophosphamide in Pediatric Patients with Refractory or Relapsed Acute Leukemias [online]. URL: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-001174-18/3rd [Zugriff: 27.01.2020].
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss: des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter) [online]. Stand: 15.08.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3920/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_BAnz.pdf [Zugriff: 13.02.2020]. 2019.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Blinatumomab (neues Anwendungsgebiet: akute lymphatische Leukämie, pädiatrische Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter) [online]. Stand: 15.08.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5932/2019-08-15_AM-RL-XII_Blinatumomab_D-397_TrG.pdf [Zugriff: 13.02.2020]. 2019.
59. Reismüller, B., Peters, C., Dworzak, M. N., Potschger, U., Urban, C. et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a population-based analysis of the Austrian ALL-BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) study group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35(5): e200-4.
60. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Version 5.2017 - Acute lymphoblastic leukemia [online]. URL: www.nccn.org [Zugriff: 17.01.2018]. 2017.
61. Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Buchner, T., Willman, C. L. et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of

Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21(24): 4642-9.

62. Appelbaum, F. R., Rosenblum, D., Arceci, R. J., Carroll, W. L., Breitfeld, P. P. et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood* 2007; 109(5): 1810-6.

63. Szende, A., Janssen, B., Cabases, J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Springer. Dordrecht, Heidelberg, New York, London. 2014.

64. Kompetenznetz-Leukämien. Informationsbroschüre Strahlentherapie [online]. Stand: 05.10.2015. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/behandlung/strahlentherapie> [Zugriff: 11.01.2018]. 2015.

65. Coebergh, J. W. W., Reedijk, A. M. J., de Vries, E., Martos, C., Jakab, Z. et al. Leukaemia incidence and survival in children and adolescents in Europe during 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42(13): 2019-36.

66. Hunger, S. P., Mullighan, C. G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373(16): 1541-52.

67. Oudot, C., Auclerc, M. F., Levy, V., Porcher, R., Piguet, C. et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1496-503.

68. Crotta, A., Zhang, J., Keir, C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Curr Med Res Opin* 2018; 34(3): 435-40.

69. Kato, M., Horikoshi, Y., Okamoto, Y., Takahashi, Y., Hasegawa, D. et al. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. *Bone marrow transplantation* 2012; 47(10): 1307-11.

70. Goldstone, A. H., Richards, S. M., Lazarus, H. M., Tallman, M. S., Buck, G. et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111(4): 1827-33.

71. Wingard, J. R., Majhail, N. S., Brazauskas, R., Wang, Z., Sobocinski, K. A. et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011; 29(16): 2230-9.

72. Baker, K. S., Ness, K. K., Weisdorf, D., Francisco, L., Sun, C. L. et al. Late effects in survivors of acute leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Leukemia* 2010; 24(12): 2039-47.

73. Sorrow, M., Storer, B., Sandmaier, B. M., Maloney, D. G., Chauncey, T. R. et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer* 2008; 112(9): 1992-2001.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

| | | |
|------------------------|--|-----------------|
| Datenbankname | EMBASE | |
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 07.11.2016 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2016 November 04 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ³⁹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | Diabetes Mellitus/ | 552986 |
| 2 | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/ | 195234 |
| 3 | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti. | 714228 |
| 4 | or/1-3 | 847068 |
| 5 | linagliptin*.mp. | 1562 |
| 6 | (random* or double-blind*).tw. | 1193849 |
| 7 | placebo*.mp. | 388057 |
| 8 | or/6-7 | 1382838 |
| 9 | and/4,5,8 | 633 |

³⁹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Datenbank | Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily | |
|-----------------|---|----------|
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 16. Dezember 2019 | |
| Zeitsegment | 1946 to December 16, 2019 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (Tisagenlecleucel* or CART-019 or “CART 019” or CART019* or CART-19 or “cart 19” or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or “ctl 019” or Kymriah* or LG-740 or LG740* or “lg 740”).mp. | 229 |
| 2 | 1823078-37-0.rn. | 0 |
| 3 | (“chimeric antigen receptor” and (T-cell or “T”)).mp. | 2.736 |
| 4 | (“CAR” and (T-cell or “T”)).mp. | 3.579 |
| 5 | (“CD19 targeted chimeric antigen receptor” or “CD19 targeted CAR T” or “CD19 targeted CAR” or “CD19 specific chimeric antigen receptor” or “CD19 specific CAR T” or “CD19 specific CAR” or “CD19 directed chimeric antigen receptor” or “CD19 directed CAR T” or “CD19 directed CAR” or “anti CD19 chimeric antigen receptor” or “anti CD19 CAR T” or “anti CD19 CAR Ts” or “anti CD19 CAR” or “Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19”).mp. | 449 |
| 6 | or/1-5 | 4.220 |
| 7 | exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ | 27.855 |
| 8 | exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ | 2.191 |
| 9 | (leukemia* or leukaemia*).mp. | 317.650 |
| 10 | (“B cell ALL” or “B ALL” or “Pre B ALL”).mp. | 4.909 |
| 11 | or/7-10 | 319.661 |
| 12 | randomized controlled trial.pt. | 496.017 |
| 13 | randomized.mp. | 816.322 |
| 14 | placebo.mp. | 210.153 |
| 15 | or/12-14 | 878.395 |
| 16 | and/6,11,15 | 12 |
| 17 | remove duplicates from 16 | 12 |

| Datenbank | EMBASE | |
|-----------------|---|-----------|
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 16. Dezember 2019 | |
| Zeitsegment | 1974 to 2019 December 16 | |
| Suchfilter | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | exp tisagenlecleucel T/ | 649 |
| 2 | (Tisagenlecleucel* or CART-019 or “CART 019” or CART019* or CART-19 or “cart 19” or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or “ctl 019” or Kymriah* or LG-740 or LG740* or “lg 740”).mp. | 769 |
| 3 | 1823078-37-0.rm. | 0 |
| 4 | (“chimeric antigen receptor” and (T-cell or “T”)).mp. | 7.687 |
| 5 | (“CAR” and (T-cell or “T”)).mp. | 7.833 |
| 6 | (“CD19 targeted chimeric antigen receptor” or “CD19 targeted CAR T” or “CD19 targeted CAR” or “CD19 specific chimeric antigen receptor” or “CD19 specific CAR T” or “CD19 specific CAR” or “CD19 directed chimeric antigen receptor” or “CD19 directed CAR T” or “CD19 directed CAR” or “anti CD19 chimeric antigen receptor” or “anti CD19 CAR T” or “anti CD19 CAR Ts” or “anti CD19 CAR” or “Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19”).mp. | 1.099 |
| 7 | or/1-6 | 10.081 |
| 8 | exp acute lymphoblastic leukemia/ | 52.090 |
| 9 | (leukemia* or leukaemia*).mp. | 443.817 |
| 10 | (“B cell ALL” or “B ALL” or “Pre B ALL”).mp. | 9.242 |
| 11 | or/8-10 | 447.166 |
| 12 | random:.tw. | 1.479.578 |
| 13 | placebo:.mp. | 444.106 |
| 14 | double-blind:.tw. | 204.408 |
| 15 | or/12-14 | 1.730.405 |
| 16 | and/7,11,15 | 72 |
| 17 | remove duplicates from 16 | 71 |

| Datenbank | COCHRANE Central Register of Controlled Trials | |
|-----------------|---|----------|
| Suchoberfläche | Ovid | |
| Datum der Suche | 16. Dezember 2019 | |
| Zeitsegment | 1991 to November 2019 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | (Tisagenlecleucel* or CART-019 or “CART 019” or CART019* or CART-19 or “cart 19” or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or “ctl 019” or Kymriah* or LG-740 or LG740* or “lg 740”).mp. | 23 |
| 2 | (“chimeric antigen receptor” and (T-cell or “T”)).mp. | 173 |
| 3 | (“CAR” and (T-cell or “T”)).mp. | 227 |
| 4 | (“CD19 targeted chimeric antigen receptor” or “CD19 targeted CAR T” or “CD19 targeted CAR” or “CD19 specific chimeric antigen receptor” or “CD19 specific CAR T” or “CD19 specific CAR” or “CD19 directed chimeric antigen receptor” or “CD19 directed CAR T” or “CD19 directed CAR” or “anti CD19 chimeric antigen receptor” or “anti CD19 CAR T” or “anti CD19 CAR Ts” or “anti CD19 CAR” or “Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy Targeting CD19”).mp. | 74 |
| 5 | or/1-4 | 268 |
| 6 | exp Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ | 1.045 |
| 7 | exp Precursor B-Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma/ | 34 |
| 8 | (leukemia* or leukaemia*).mp. | 14.084 |
| 9 | (“B cell ALL” or “B ALL” or “Pre B ALL”).mp. | 125.419 |
| 10 | or/6-9 | 136.432 |
| 11 | and/5,10 | 155 |
| 12 | remove duplicates from 11 | 154 |

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Datenbank | Medline und Medline In-Process | |
|-----------------|--|------------|
| Suchoberfläche | PubMed | |
| Datum der Suche | 20. Dezember 2019 | |
| Zeitsegment | 1946 to 20 December 2019 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | “Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma”[Mesh] OR “acute lymphocytic leukemia” OR “acute lymphocytic leukaemia” OR “acute lymphoblastic leukemia” OR “acute lymphoblastic leukaemia” OR ((lymphocyt*[TIAB] OR lymphoblast*[TIAB] OR lymphat*[TIAB] OR lymphoid*[TIAB]) AND (leukemi*[TIAB] OR leukaemi*[TIAB]) AND acute[TIAB]) | 51.505 |
| 2 | relapsed OR relapses OR relapsing OR refractory OR chemorefractory OR drug-resistant OR “drug resistant” OR failed OR failure OR “transplant ineligible” OR “stem cell transplant ineligible” OR “SCT ineligible” | 2.214.047 |
| 3 | #1 AND #2 | 12.429 |
| 4 | “Clinical Trials as Topic”[Mesh] OR “Clinical Trial” [ptyp] OR “Randomized Controlled Trials as Topic”[Mesh] OR “Randomized Controlled Trial” [ptyp] OR “Cross-Over Studies”[Mesh] OR “Prospective Studies”[Mesh] OR random* OR “random allocation” OR randomized OR randomised OR “double-blind” OR “single-blind” OR “single blind” OR “double blind” OR “clinical trial” “phase 1” OR “phase 2” OR “phase ½” OR “phase 1/phase 2” OR “phase 3” OR “phase 4” OR “Clinical Study”[ptyp] OR “Clinical Trial, Phase I”[ptyp] OR “Clinical Trial, Phase II”[ptyp] OR “Clinical Trial, Phase III”[ptyp] OR “Clinical Trial, Phase IV” [ptyp] OR “Controlled Clinical Trial”[ptyp] OR “Multicenter Study”[ptyp] OR placebo* OR “prospective study” OR single-arm OR “single arm” OR open-label OR “open label” OR trial OR “nonblinded” OR non-blinded OR non-randomized OR nonrandomized OR non-randomised OR nonrandomised OR parallel-group OR “parallel study” OR superiority OR non-inferiority | 1.762.541 |
| 5 | change OR evaluat* OR prospectiv* OR retrospective* OR baseline OR cohort or consecutive* OR compare* OR compara* OR “case series” OR “comparative studies” OR “follow-up studies” OR registry OR observational OR non-randomized OR nonrandomized | 9.792.671 |
| 6 | #4 OR #5 | 10.240.007 |
| 7 | #3 And #6 | 6.782 |
| 8 | #7 limited to articles published in English or German language | 6.102 |

| Datenbank | EMBASE | |
|-----------------|---|------------|
| Suchoberfläche | EMBASE | |
| Datum der Suche | 20. Dezember 2019 | |
| Zeitsegment | 1974 to 20 Dezember 2019 | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | ('acute lymphocytic leukemia'/exp OR 'acute lymphocytic leukaemia' OR 'acute lymphoblastic leukemia'/exp OR 'acute lymphoblastic leukaemia') OR ((lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*) NEAR/1 (leukemi* OR leukaemi*)):ab,ti AND (acute NEAR/3 (lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*)):ab,ti | 74.667 |
| 2 | relapsed OR relapses OR relapsing OR refractory OR chemorefractory OR failed OR failure OR 'transplant ineligible' OR 'stem cell transplant ineligible' OR 'SCT ineligible' | 2.028.871 |
| 3 | #1 AND #2 | 11,058 |
| 4 | 'crossover procedure' OR random* OR 'random allocation' OR randomized OR randomised OR 'double-blind' OR 'single-blind' OR 'single blind' OR 'double blind' OR 'clinical trial' OR 'phase 1' OR 'phase 2' OR 'phase ½' OR 'phase 1/phase 2' OR 'phase 3' OR 'phase 4' OR placebo* OR 'prospective study' OR 'single arm' OR 'open label' OR trial OR 'nonblinded' OR 'non blinded' OR 'non randomized' OR nonrandomized OR 'non randomised' OR nonrandomised OR 'parallel group' OR 'parallel study' OR superiority OR 'non inferiority' OR 'clinical trial'/it OR 'clinical trial (topic)/it OR 'controlled clinical trial'/it OR 'controlled study'/it OR 'major clinical study'/it OR 'multicenter study'/it OR 'phase 1 clinical trial'/it OR 'phase 2 clinical trial'/it OR 'phase 2 clinical trial (topic)/it OR 'prospective study'/it OR 'randomized controlled trial'/it | 3.437.596 |
| 5 | 'controlled study' OR 'treatment outcome' OR 'major clinical study' OR change OR changes OR evaluate OR evaluated OR evaluating OR reviewed OR prospective OR prospectively OR retrospective OR prospectively OR baseline OR cohort OR consecutive OR consecutively OR compare OR compares OR compared OR comparison OR comparisons OR 'case series' OR 'comparative studies' OR 'follow-up studies' OR registry OR observational OR non-randomized OR nonrandomized | 16.755.387 |
| 6 | #4 OR #5 | 17.388.865 |
| 7 | #3 And #6 | 12.913 |
| 8 | #7 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it) | 6.834 |
| 9 | #8 limited to articles published in English or German language | 6.190 |

| Datenbank | COCHRANE Central Register of Controlled Trials | |
|-----------------|---|----------|
| Suchoberfläche | Cochrane Library | |
| Datum der Suche | 20. Dezember 2019 | |
| Zeitsegment | Keine Einschränkung | |
| # | Suchbegriffe | Ergebnis |
| 1 | MeSH descriptor: [Precursor Cell Lymphoblastic Leukemia-Lymphoma] explode all trees | 1.045 |
| 2 | “acute lymphocytic leukemia” OR “acute lymphoblastic leukemia” OR “acute lymphocytic leukaemia” OR “acute lymphoblastic leukaemia” OR ((lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*) NEAR/1 (leukemi* OR leukaemi*)):ab,ti AND (acute NEAR/3 (lymphocyt* OR lymphoblast* OR lymphat* OR lymphoid*)):ab,ti | 2.887 |
| 3 | relapsed OR relapses OR relapsing OR refractory OR failed OR failure OR “transplant ineligible” OR “stem cell transplant ineligible” OR “SCT ineligible” | 148.051 |
| 4 | (#1 OR #2) AND #3 | 930 |

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

| | |
|--|---|
| Studienregister/ Studienergebnisdatenbank | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 07.11.2016 |
| Eingabeoberfläche | Standard Search |
| Suchstrategie | linagliptin OR BI 1356 |
| Treffer | 169 |

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | http://www.clinicaltrials.gov ; Expert Search |
| Datum der Suche | 16. Dezember 2019 |
| Suchstrategie | Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740 |
| Treffer | 61 |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/ |
| Datum der Suche | 16. Dezember 2019 |
| Suchstrategie | Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740 |
| Treffer | 107 Einträge für 65 Studien |

| | |
|------------------------|---|
| Studienregister | EU Clinical Trials Register |
| Internetadresse | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| Datum der Suche | 16. Dezember 2019 |
| Suchstrategie | Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740 |
| Treffer | 10 |

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | Clinicaltrials.gov |
| Internetadresse | www.clinicaltrials.gov |
| Datum der Suche | 20. Dezember 2019 |
| Suchstrategie | Search Terms = (Acute Lymphocytic Leukemia OR Acute Lymphoblastic Leukemia OR Acute Lymphocytic Leukaemia OR Acute Lymphoblastic Leukaemia) AND (relapsed OR refractory) |
| Treffer | 907 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | ICTRP |
| Internetadresse | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| Datum der Suche | 20. Dezember 2019 |
| Suchstrategie | Advanced Search: in the Title: Acute lymphocytic leukemia OR acute Lymphoblastic leukemia OR Acute lymphocytic leukaemia OR acute Lymphoblastic leukaemia in the Condition: refractory OR relapsed Recruitment Status: ALL |
| Treffer | 89 |

| | |
|------------------------|--|
| Studienregister | EU-CTR |
| Internetadresse | www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search |
| Datum der Suche | 20. Dezember 2019 |
| Suchstrategie | Search Terms= ((acute lymphocytic leukemia OR acute lymphoblastic leukemia) AND (relapsed OR refractory)) OR ((acute lymphocytic leukaemia OR acute lymphoblastic leukaemia) AND (relapsed OR refractory)) |
| Treffer | 60 |

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|----------|--|--|
| [1] | Hao, L., Li, T., Chang, L. J., & Chen, X. (2019). Adoptive Immunotherapy for B-cell Malignancies Using CD19- Targeted Chimeric Antigen Receptor T-Cells: A Systematic Review of Efficacy and Safety. <i>Curr Med Chem</i> , 26(17), 3068-3079. doi:10.2174/0929867324666170801101842 | A5 |

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 1 | Anonymus. A cooperative study on the therapy of acute lymphoblastic leukemia. Results of the Italian Association against Leukemia. <i>Haematologica</i> . 64(2):119-47, 1979. | A1 |
| 2 | Anonymus. Anti-CD22 CAR Therapy Leads to ALL Remissions. <i>Cancer Discovery</i> . 7(2):120, 2017. | A7 |
| 3 | Castleton A, et al. Characteristics and outcomes of adults with acute lymphoblastic leukaemia relapsing post-allogeneic haematopoietic cell transplantation in the prospective UKALL14 trial (ISRCTN 665421317). Characteristics and outcomes of adults with acute lymphoblastic leukaemia relapsing post-allogeneic haematopoietic cell transplantation in the prospective UKALL14 trial (ISRCTN 665421317). Poster, 2018. | A7 |
| 4 | Anonymus. Duration of chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. The Medical Research Council's Working Party on Leukaemia in Childhood. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 10(5):511-20, 1982. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 5 | Anonymus. Erratum for: Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome–positive b-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, single-arm, multicenter study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 35(24):2856, 2017. | A1 |
| 6 | Anonymus. Mitoxantrone improves survival in children with relapsed ALL. <i>Clinical Pharmacist</i> . 3:4, 2011. | A7 |
| 7 | Anonymus. Nelarabine (Arranon) for T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Medical Letter on Drugs and Therapeutics</i> . 48(1228):14-5, 2006. | A7 |
| 8 | Anonymus. Trial initiated for liposomal vincristine in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Oncology (Williston Park)</i> . 20(10):1292, 2006. | A7 |
| 9 | Abdelmabood S, Fouda AE, Boujettif F, Mansour A. Treatment outcomes of children with acute lymphoblastic leukemia in a middle-income developing country: high mortalities, early relapses, and poor survival. <i>Jornal de Pediatria</i> . 96(1):108-16, 2020. | A5 |
| 10 | Abou Dalle I, Kantarjian HM, Short NJ, Konopleva M, Jain N, Garcia-Manero G, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors. <i>American Journal of Hematology</i> . 94(12):1388-1395, 2019. | A1 |
| 11 | Abshire TC, Pollock BH, Billett AL, Bradley P, Buchanan GR. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: A pediatric oncology group study. <i>Blood</i> . 96(5):1709-15, 2000. | A6 |
| 12 | Adamson PC, Zimm S, Ragab AH, Balis F, Steinberg SM, Kamen BA, et al. A phase II trial of continuous-infusion 6-mercaptopurine for childhood leukemia. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 30(2):155-7, 1992. | A6 |
| 13 | Advani A, Jin T, Bolwell B, Copelan E, Sekeres M, Sobecks R, et al. A prognostic scoring system for adult patients less than 60 years of age with acute lymphoblastic leukemia in first relapse. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 50(7):1126-31, 2009. | A4 für die relevante Population |
| 14 | Advani AS, Gibson S, Douglas E, Diacovo J, Elson P, Kalaycio M, et al. Histone H4 acetylation by immunohistochemistry and prognosis in relapsed acute lymphocytic leukaemia (ALL). <i>British Journal of Haematology</i> . 153(4):504-7, 2011. | A4 für die relevante Population |
| 15 | Advani AS, Gundacker HM, Sala-Torra O, Radich JP, Lai R, Slovak ML, et al. Southwest Oncology Group Study S0530: A phase 2 trial of clofarabine and cytarabine for relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 151(5):430-4, 2010. | A1 |
| 16 | Advani AS, McDonough S, Coutre S, Wood B, Radich J, Mims M, et al. SWOG S0910: A phase 2 trial of clofarabine/cytarabine/epratuzumab for relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 165(4):504-9, 2014. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 17 | Aguayo A, Cortes J, Thomas D, Pierce S, Keating M, Kantarjian H. Combination therapy with methotrexate, vincristine, polyethylene-glycol conjugated-asparaginase, and prednisone in the treatment of patients with refractory or recurrent acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 86(7):1203-9, 1999. | A4 für die relevante Population |
| 18 | Ahn JS, Yang DH, Jung SH, Lee JJ, Kim I, Park S, et al. Clinical efficacy of mitoxantrone and Ara-C with or without etoposide salvage chemotherapy in adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Retrospective multicenter study of the Korean adult ALL working party. <i>Acta Haematologica</i> . 133(1):91-7, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 19 | Al Malki MM, Aldoss I, Stiller T, Nakamura R, Snyder DS, Forman SJ, et al. Outcome of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 16(9):519-22, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 20 | Aldoss I, A Malki MM, Stiller T, Cao T, Sanchez JF, Palmer J, et al. Implications and Management of Central Nervous System Involvement before Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 22(3):575-8, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 21 | Aldoss I, Song J, Stiller T, Nguyen T, Palmer J, O'Donnell M, et al. Correlates of resistance and relapse during blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 92(9):858-65, 2017. | A4 für die relevante Population |
| 22 | Alexander BM1, Wechsler D, Braun TM, Levine J, Herman J, Yanik G, et al. Utility of cranial boost in addition to total body irradiation in the treatment of high risk acute lymphoblastic leukemia. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 63(4):1191-6, 2005. | A4 für die relevante Population |
| 23 | Alexander S, Fisher BT, Gaur AH, Dvorak CC, Villa Luna D, Dang H, et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on Bacteremia in children with acute Leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation a randomized clinical trial. <i>JAMA - Journal of the American Medical Association</i> . 320(10):995-1004, 2018. | A5 |
| 24 | Alexander TB, Lacayo NJ, Choi JK, Ribeiro RC, Pui CH, Rubnitz JE. Phase I study of selinexor, a selective inhibitor of nuclear export, in combination with fludarabine and cytarabine, in pediatric relapsed or refractory acute leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 34(34):4094-101, 2016. | A1 |
| 25 | Alimoghaddam K, Jahani M, Mousavi S, Bahar B, Hamidieh A, Vaezi M, et al. Allogeneic stem cell transplantation outcome in acute lymphoblastic leukemia patients. <i>International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research</i> . 6(4):1-4, 2012. | A4 für die relevante Population |
| 26 | Aljaseem HA, Messner HA, Lipton JH, Kim DDH, Viswabandya A, Thyagu S, et al. Outcome following second allogeneic hematopoietic cell transplantation: A single-center experience. <i>European Journal of Haematology</i> . 100(3):308-14, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 27 | Allen A, Sireci A, Colovai A, Pinkney K, Sulis M, Bhagat G, et al. Early T-cell precursor leukemia/lymphoma in adults and children. <i>Leukemia Research</i> . 37(9):1027-34, 2013. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 28 | Alwan AF, Matti BF, Naji AS, Jawad AM. The Efficacy of Fludarabine, High Dose Cytosine Arabinoside with Granulocyte Colony Stimulating Factor (FLAG) Protocol as Salvage Therapy for Refractory/Relapsed Acute Leukemias in Adult Iraqi Patients. <i>Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion</i> . 30(4):231-5, 2014. | A1 |
| 29 | Amadori S, Tribalto M, Pacilli L, De Laurentis C, Papa G, Mandelli F. Sequential combination of methotrexate and L-asparaginase in the treatment of refractory acute leukemia. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 64(8-9):939-42, 1980. | A4 für die relevante Population |
| 30 | Anderson J, Krivit W, Chilcote R, Pyesmany A, Chard R, Hammond D. Comparison of the therapeutic response of patients with childhood acute lymphoblastic leukemia in relapse to vindesine versus vincristine in combination with prednisone and L-asparaginase: a phase III trial. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 65(11-12):1015-9, 1981. | A6 |
| 31 | Andriescu EC, Coughlin CC, Cheng CE, Prajapati VH, Huang JT, Schmidt BA, et al. Pediatric leukemia cutis: A case series. <i>Pediatric Dermatology</i> . 36(5):658-63, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 32 | Angiolillo AL, Whitlock J, Chen Z, Krailo M, Reaman G. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia or acute myelogenous leukemia (ADVL0022): A children's oncology group report. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 46(2):193-7, 2006. | A1 |
| 33 | Annino L, Vegna ML, Camera A, Specchia G, Visani G, Fioritoni G, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): Long-term follow-up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study. <i>Blood</i> . 99(3):863-71, 2002. | A1 |
| 34 | Anoop P, Sankpal S, Stiller C, Tewari S, Lancaster DL, Khabra K, et al. Outcome of childhood relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma and acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 53(10):1882-8, 2012. | A1 |
| 35 | Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, Sivonen A, Ruutu T, Ruutu P. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: Incidence and prognostic implications. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 24(3):375-80, 1997. | A1 |
| 36 | Appelbaum, FR. Measurement of minimal residual disease before and after myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute leukemia. <i>Best Practice & Research Clinical Haematology</i> . 26(3):279-84, 2013. | A1 |
| 37 | Arai Y, Kondo T, Shigematsu A, Tanaka J, Takahashi S, Kobayashi T, et al. High-dose cytarabine added to CY/TBI improves the prognosis of cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults: a retrospective cohort study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 51(12):1636-9, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 38 | Arellano ML, Langston A, Winton E, Flowers CR, Waller EK. Treatment of Relapsed Acute Leukemia after Allogeneic Transplantation: A Single Center Experience. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 13(1):116-23, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 39 | Aricò M, Valsecchi MG, Conter V, Rizzari C, Pession A, Messina C, et al. Improved outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia defined by prednisone-poor response treated with double Berlin-Frankfurt-Muenster protocol II. <i>Blood</i> . 100(2):420-6, 2002. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 40 | Arico M, Ziino O, Valsecchi MG, Cazzaniga G, Baronci C, Messina C, et al. Acute lymphoblastic leukemia and Down syndrome: presenting features and treatment outcome in the experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). <i>Cancer</i> . 113(3):515-21, 2008. | A1 |
| 41 | Arlin ZA, Fanucchi MP, Gee TS, Kempin SJ, Mertelsmann R, Young CW, et al. Treatment of refractory adult lymphoblastic leukemia (ALL) with 4' (9-acridinylamino) methanesulfon-M-anisidide (AMSA). <i>Blood</i> . 60(5):1224-6, 1982. | A4 für die relevante Population |
| 42 | Arlin ZA, Feldman E, Kempin S, Ahmed T, Mittelman A, Savona S, et al. Amsacrine with high-dose cytarabine is highly effective therapy for refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia in adults. <i>Blood</i> . 72(2):433-5, 1988. | A4 für die relevante Population |
| 43 | Arya LS, Kotikanyadanam SP, Bhargava M, Saxena R, Sazawal S, Bakhshi S, et al. Pattern of relapse in childhood ALL: challenges and lessons from a uniform treatment protocol. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 32(5):370-5, 2010. | A1 |
| 44 | Askin FB, Land VJ, Sullivan MP, Ragab AH, Steuber CP, Dymont PG, et al. Occult testicular leukemia: Testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia: A Southwest Oncology Group study. <i>Cancer</i> . 47(3):470-5, 1981. | A1 |
| 45 | Rahman AT, Mannan MA, Sadeque S. Acute and long-term neurological complications in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Bangladesh Medical Research Council Bulletin</i> . 34(3):90-3, 2008. | A1 |
| 46 | Atkinson K, Biggs JC, Concannon A, Dodds A, Raphael H, Ashby M, et al. The impact of leukemia status at the time of HLA-identical sibling marrow transplantation on subsequent complication rate and survival of adults with acute leukemia. <i>Australian and New Zealand Journal of Medicine</i> . 16(4):462-9, 1986. | A4 für die relevante Population |
| 47 | Atkinson K, Dodds A, Milliken S, Concannon A, Fay K, Harris M, et al. Autologous blood stem cell transplantation for haematological malignancy: treatment-related mortality of 2%. <i>Australian and New Zealand Journal of Medicine</i> . 25(5):483-9, 1995. | A1 |
| 48 | Atra A, Gerrard M, Hobson R, Imeson JD, Hann IM, Pinkerton CR. Outcome of relapsed or refractory childhood B-cell acute lymphoblastic leukaemia and B-cell non-Hodgkin's lymphoma treated with the UKCCSG 9003/9002 protocols. <i>British Journal of Haematology</i> . 112(4):965-8, 2001. | A1 |
| 49 | Attal M, Huguet F, Rubie H, Charlet JP, Schlaifer D, Huynh A, et al. Prevention of regimen-related toxicities after bone marrow transplantation by pentoxifylline: A prospective, randomized trial. <i>Blood</i> . 82(3):732-6, 1993. | A1 |
| 50 | Attarbaschi A, Mann G, Dworzak M, Urban C, Fink FM, Dieckmann K, et al. Treatment results of childhood acute lymphoblastic leukemia in Austria - A report of 20 years' experience. <i>Wiener Klinische Wochenschrift</i> . 114(4):148-57, 2002. | A1 |
| 51 | Au WY, Lie AK, Ma SK, Chan LC, Lee CK, Kwong YL, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a single-centre experience. <i>Hematological Oncology</i> . 16(4):163-8, 1998. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 52 | Aur RJ, Simone JV, Verzosa MS, Hustu HO, Barker LF, Pinkel DP, et al. Childhood acute lymphocytic leukemia: study VIII. <i>Cancer</i> . 42(5):2123-34, 1978. | A6 |
| 53 | Aur RJ, Verzosa MS, Hustu HO, Simone JV, et al. Response to combination therapy after relapse in childhood acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 30(2):334-8, 1972. | A1 |
| 54 | Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 23(15):3447-54, 2005. | A4 für die relevante Population |
| 55 | Aziz Z, Zahid M, Mahmood R, Maqbool S. Modified BFM protocol for childhood acute lymphoblastic leukemia: A retrospective analysis. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 28(1):48-53, 1997. | A1 |
| 56 | Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Bregante S, Raiola AM, et al. Allogeneic hemopoietic stem cell transplants for patients with relapsed acute leukemia: Long-term outcome. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 39(6):341-6, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 57 | Badar T, Handisides DR, Benito JM, Richie MA, Borthakur G, Jabbour E, et al. Phase I study of evofosfamide, an investigational hypoxia-activated prodrug, in patients with advanced leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 91(8):800-5, 2016. | A2 |
| 58 | Badell I1, Muñoz A, Ortega JJ, Martínez A, Madero L, Bureo E, et al. Long-term outcome of allogeneic or autologous haemopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukaemia in second remission in children. GETMON experience 1983-1998. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 35(9):895-901, 2005. | A1 |
| 59 | Bader P, Kreyenberg H, von Stackelberg A, Eckert C, Salzmann-Manrique E, Meisel R, et al. Monitoring of minimal residual disease after allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia allows for the identification of impending relapse: Results of the all-bfm-sct 2003 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 33(11):1275-84, 2015. | A1 |
| 60 | Bader P, Kreyenberg H, Henze GH, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic value of Minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: The ALL-REZ BFM Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 27(3):377-84, 2009. | A5 |
| 61 | Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, et al. Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 51(5):621-5, 2008. | A1 |
| 62 | Bajwa R, Schechter T, Soni S, Gassas A, Doyle J, Sisler I, et al. Outcome of children who experience disease relapse following allogeneic hematopoietic SCT for hematologic malignancies. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 48(5):661-5, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 63 | Bakr M, Rasheed W, Mohamed SY, Al-Mohareb F, Chaudhri N, Al-Sharif F, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adolescent and Adult Patients with High-Risk T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 18(12):1897-904, 2012. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 64 | Balduzzi A, Bonanomi S, Valsecchi MG, Gaipa G, Perseghin P, Songia S, et al. Autologous purified peripheral blood SCT in childhood low-risk relapsed ALL. Bone Marrow Transplantation. 46(2):217-26, 2011. | A1 |
| 65 | Balduzzi A, Gaipa G, Bonanomi S, Dassi M, Perseghin P, Buscemi F, et al. Purified autologous grafting in childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission: Evidence for long-term clinical and molecular remissions. Leukemia. 15(1):50-6, 2001. | A1 |
| 66 | Balduzzi A, Galimberti S, Valsecchi MG, Bonanomi S, Conter V, Barth A, et al. Autologous purified peripheral blood stem cell transplantation compare to chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia after low-risk relapse. Pediatric Blood and Cancer. 57(4):654-9, 2011. | A1 |
| 67 | Bar M, Sandmaier BM, Inamoto Y, Bruno B, Hari P, Chauncey T, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Prognostic relevance of the initial CD3+ T cell dose. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 19(6):949-57, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 68 | Barba P, Sampol A, Calbacho M, Gonzalez J, Serrano J, Martínez-Sánchez P, et al. Clofarabine-based chemotherapy for relapsed/refractory adult acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma. The Spanish experience. American Journal of Hematology. 87(6):631-4, 2012. | A7 |
| 69 | Barker JN, Fei M, Karanes C, Horwitz M, Devine S, Kindwall-Keller TL, et al. Results of a prospective multicentre myeloablative double-unit cord blood transplantation trial in adult patients with acute leukaemia and myelodysplasia. British Journal of Haematology. 168(3):405-12, 2015. | A1 |
| 70 | Barlev A, Lin VW, Katz A, Hu K, Cong Z, Barber B, et al. Estimating Long-Term Survival of Adults with Philadelphia Chromosome-Negative Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Blinatumomab Using Historical Data. Advances in Therapy. 34(1):148-55, 2017. | A1 |
| 71 | Barnett MJ, Rohatiner AZ, Ganesan TS, Richards MA, Miller A, Lister TA. A phase II study of high-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute leukaemia in adults. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 19(2):169-71, 1987. | A4 für die relevante Population |
| 72 | Barredo JC, Devidas M, Lauer SJ, Billett A, Marymont M, Pullen J, et al. Isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and delayed CNS radiation: a pediatric oncology group study. Journal of Clinical Oncology. 24(19):3142-9, 2006. | A5 |
| 73 | Barredo JC, Hastings C, Lu X, Devidas M, Chen Y, Armstrong D, et al. Isolated late testicular relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia treated with intensive systemic chemotherapy and response-based testicular radiation: A Children's Oncology Group study. Pediatric Blood and Cancer. 65(5):e26928, 2018. | A5 |
| 74 | Barrett AJ, Joshi R, Tew C. How should acute lymphoblastic leukaemia relapsing after bone-marrow transplantation be treated?. Lancet. 1(8439):1188-91, 1985. | A1 |
| 75 | Barrett, AJ. Allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. Leukemia. 6 Suppl 2:139-43, 1992. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 76 | Bass AJ, Gockerman JP, Hammett E, DeCastro CM, Adams DJ, Rosner GL, et al. Phase I evaluation of prolonged-infusion gemcitabine with irinotecan for relapsed or refractory leukemia or lymphoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 20(13):2995-3000, 2002. | A1 |
| 77 | Bassan R, Fumagalli M, Chiaretti S, Audisio E, Cascavilla N, Paolini S, et al. Phase II trial with sequential clofarabine and cyclophosphamide for refractory and relapsed philadelphia-negative adult acute lymphoblastic leukemia. Results of the GIMEMA LAL 1610 protocol. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 60(14):3482-92, 2019. | A1 |
| 78 | Bassan R, Lerede T, Borleri G, Chiodini B, Rossi A, Buelli M, et al. Phase I trial with escalating doses of idarubicin and multidrug resistance reversal by short-course cyclosporin A, sequential high-dose cytosine arabinoside, and granulocyte colony-stimulating factor for adult patients with refractory acute leukemia. <i>Haematologica</i> . 87(3):257-63, 2002. | A1 |
| 79 | Bassan R, Pogliani E, Lerede T, Fabris P, Rossi G, Morandi S, et al. Fractionated cyclophosphamide added to the IVAP regimen (idarubicin-vincristine-L-asparaginase-prednisone) could lower the risk of primary refractory disease in T-lineage but not B-lineage acute lymphoblastic leukemia: First results from a phase II clinical study. <i>Haematologica</i> . 84(12):1088-93, 1999. | A4 für die relevante Population |
| 80 | Baytan B, Güneş AM, Çelebi S, Günay Ü. Invasive fungal diseases in children with hematologic disorders. <i>Turkish Journal of Hematology</i> . 26(4):190-6, 2009. | A1 |
| 81 | Bazarbachi AH, Al Hamed R, Labopin M, Afanasyev B, Hamladji RM, Beelen D, et al. Allogeneic stem-cell transplantation with sequential conditioning in adult patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2019 [Epub ahead of print]. | A1 |
| 82 | Beauloye V, Steffens M, Zech F, Vermeylen C, Maiter D. Characterization of insulin resistance in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma. <i>Clinical Endocrinology (Oxf)</i> . 78(5):790-8, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 83 | Beck JC, Cao Q, Trotz B, Smith AR, Weigel BJ, Verneris MR, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation outcomes for children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia and early or late BM relapse. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 46(7):950-5, 2011. | A5 |
| 84 | Behrendt H, van Leeuwen EF, Schuwirth C, Verkes RJ, Hermans J, van der Does-van den Berg A, et al. Bone marrow relapse occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 18(3):190-6, 1990. | A5 |
| 85 | Behrendt H, van Leeuwen EF, Schuwirth C, Verkes RJ, Hermans J, van der Does-van den Berg A, et al. The significance of an isolated central nervous system relapse, occurring as first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 63(10):2066-72, 1989. | A5 |
| 86 | Belasco JB, Goldwein JW, Simms S, Griffin G, D'Angio G, Lange B. Hypofractionated moderate dose radiation, intrathecal chemotherapy, and repetitive reinduction/reconsolidation systemic therapy for central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 34(2):125-31, 2000. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 87 | Belasco JB, Rate W, Mancini A, Paolucci G, Frezza G, Rosito P, et al. Intermittent low-dose central nervous system radiation for high-risk pediatric leukemia patients: preliminary results. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 19:106-9, 1991. | A1 |
| 88 | Belgaumi AF, Al-Seraihy A, Siddiqui KS, Ayas M, Bukhari A, Al-Musa A, et al. Outcome of risk adapted therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 54(3):547-54, 2013. | A5 |
| 89 | Benton CB, Thomas DA, Yang H, Ravandi F, Rytting M, O'Brien S, et al. Safety and clinical activity of 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) with or without Hyper-CVAD in relapsed/refractory acute lymphocytic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 167(3):356-65, 2014. | A4 für die relevante Population |
| 90 | Berger C, Le-Gallo B, Donadieu J, Richard O, Devergie A, Galambrun C, et al. Late thyroid toxicity in 153 long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukaemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 35(10):991-5, 2005. | A4 für die relevante Population |
| 91 | Bernstein ML, Abshire TC, Pollock BH, Devine S, Toledano S, Steuber CP, et al. Idarubicin and cytosine arabinoside reinduction therapy for children with multiple recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 19(1):68-72, 1997. | A6 |
| 92 | Bernstein ML, Whitehead VM, Devine S, Grier H, Kung F, Krischer J, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide in recurrent, refractory acute leukemia in childhood. A Pediatric Oncology Group Study. <i>Cancer</i> . 72(5):1790-4, 1993. | A1 |
| 93 | Bertaina A, Vinti L, Stocchio L, Gaspari S, Caruso R, Algeri M, et al. The combination of bortezomib with chemotherapy to treat relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia of childhood. <i>British Journal of Haematology</i> . 176(4):629-36, 2017. | A5 |
| 94 | Beyermann B, Adams HP, Henze G. Philadelphia chromosome in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: a matched-pair analysis. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 15(6):2231-7, 1997. | A5 |
| 95 | Bezwoda WR, Bernasconi C, Hutchinson RM, Winfield DA, de Bock R, Mandelli F. Mitoxantrone for refractory and relapsed acute leukemia. <i>Cancer</i> . 66(3):418-2, 1990. | A1 |
| 96 | Bhojwani D, Sposto R, Shah NN, Rodriguez V, Yuan C, Stetler-Stevenson M, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 33(4):884-92, 2019. | A2 |
| 97 | Billett AL, Kornmehl E, Tarbell NJ, Weinstein HJ, Gelber RD, Ritz J, et al. Autologous bone marrow transplantation after a long first remission for children with recurrent acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 81(6):1651-7, 1993. | A1 |
| 98 | Billett AL, Sallan SE. Autologous bone marrow transplantation in childhood acute lymphoid leukemia with use of purging. <i>The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 15(2):162-8, 1993. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 99 | Bishop MR, Logan BR, Gandham S, Bolwell BJ, Cahn JY, Lazarus HM, et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 41(7):635-42, 2008. | A4 für die relevante Population |
| 100 | Blaise D, Olive D, Michallet M, Marit G, Leblond V, Maraninchi D. Impairment of leukaemia-free survival by addition of interleukin-2-receptor antibody to standard graft-versus-host prophylaxis. <i>Lancet</i> . 345(8958):1144-6, 1995. | A1 |
| 101 | Blau IW, Basara N, Bischoff M, Günzelmann S, Römer E, Kirsten D, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment for leukemia relapsing following a first transplant. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 25(1):41-5, 2000. | A1 |
| 102 | Bleakley M, Shaw PJ, Nielsen JM. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: Comparison of outcome in patients with and without a matched family donor. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 30(1):1-7, 2002. | A5 |
| 103 | Blum W, Phelps MA, Klisovic RB, Rozewski DM, Ni W, Albanese KA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of a novel schedule of flavopiridol in relapsed or refractory acute leukemias. <i>Haematologica</i> . 95(7):1098-105, 2010. | A1 |
| 104 | Blume KG, Kopecky KJ, Henslee-Downey JP, Forman SJ, Stiff PJ, LeMaistre CF, et al. A prospective randomized comparison of total body irradiation-etoposide versus busulfan-cyclophosphamide as preparatory regimens for bone marrow transplantation in patients with leukemia who were not in first remission: A Southwest Oncology Group study. <i>Blood</i> . 81(8):2187-93, 1993. | A4 für die relevante Population |
| 105 | Bokemeyer A, Eckert C, Meyr F, Koerner G, von Stackelberg A, Ullmann R, et al. Copy number genome alterations are associated with treatment response and outcome in relapsed childhood ETV6/RUNX1-positive acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> . 99(4):706-14, 2014. | A5 |
| 106 | Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, Sessa M, Patriarca F, Zallio F, et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. <i>Lancet Haematology</i> . 6(2):e89-99, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 107 | Bordigoni P, Esperou H, Souillet G, Pico J, Michel G, Lacour B, et al. Total body irradiation-high-dose cytosine arabinoside and melphalan followed by allogeneic bone marrow transplantation from HLA-identical siblings in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia after relapse while receiving chemotherapy: a Societe Francaise de Greffe de Moelle study. <i>British Journal of Haematology</i> . 102(3):656-65, 1998. | A1 |
| 108 | Borella L, Green AA, Aur RJ, Simone JV, Pinkel D. Clinical and immunological recovery of children with acute lymphocytic leukemia admitted to "total therapy" studies. <i>Recent Results in Cancer Research</i> . 43:145-50, 1973. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 109 | Borgmann A, Baumgarten E, Schmid H, Dopfer R, Ebell W, Göbel U, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for a subset of children with acute lymphoblastic leukemia in third remission: A conceivable alternative. Bone Marrow Transplantation. 20(11):939-44, 1997. | A1 |
| 110 | Borgmann A, Hartmann R, Schmid H, Klingebiel T, Ebell W, Göbel U, et al. Isolated extramedullary relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A comparison between treatment results of chemotherapy and bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplantation. 15(4):515-21, 1995. | A5 |
| 111 | Borgmann A, von Stackelberg A, Hartmann R, Ebell W, Klingebiel T, Peters C, et al. Unrelated donor stem cell transplantation compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission: A matched-pair analysis. Blood. 101(10):3835-9, 2003. | A1 |
| 112 | Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, et al. Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. European Journal of Cancer. 44(2):257-68, 2008. | A5 |
| 113 | Bornhäuser M, Platzbecker U, Theuser C, Hölig K, Ehninger G. CD34+-enriched peripheral blood progenitor cells from unrelated donors for allografting of adult patients: High risk of graft failure, infection and relapse despite donor lymphocyte add-back. British Journal of Haematology. 118(4):1095-103, 2002. | A1 |
| 114 | Borthakur G, Kantarjian H, Ravandi F, Zhang W, Konopleva M, Wright JJ, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. Haematologica. 96(1):62-8, 2011. | A1 |
| 115 | Bostrom B, Woods WG, Nesbit ME, Krivit W, Kersey J, Weisdorf D, et al. Successful reinduction of patients with acute lymphoblastic leukemia who relapse following bone marrow transplantation. Journal of Clinical Oncology. 5(3):376-81, 1987. | A4 für die relevante Population |
| 116 | Bostrom BC, Sensel MR, Sather HN, Gaynon PS, La MK, Johnston K, et al. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Cancer Group. Blood. 101(10):3809-17, 2003. | A1 |
| 117 | Bradley J, Reft C, Goldman S, Rubin C, Nachman J, Larson R, et al. High-energy total body irradiation as preparation for bone marrow transplantation in leukemia patients: Treatment technique and related complications. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. 40(2):391-6, 1998. | A4 für die relevante Population |
| 118 | Brochstein JA, Kernan NA, Groshen S, Cirincione C, Shank B, Emanuel D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total-body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. New England Journal of Medicine. 317(26):1618-24, 1987. | A4 für die relevante Population |
| 119 | Brower V. Phase 1/2 study of blinatumomab in relapsed paediatric ALL. Lancet. Oncology. 17(12):e525, 2016. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 120 | Brüggemann M, Raff T, Flohr T, Gökbuget N, Nakao M, Droese J, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 107(3):1116-23, 2006. | A1 |
| 121 | Buchanan GR, Boyett JM, Pollock BH, Smith SD, Yanofsky RA, Ghim T, et al. Improved treatment results in boys with overt testicular relapse during or shortly after initial therapy for acute lymphoblastic leukemia. A Pediatric Oncology group study. <i>Cancer</i> . 68(1):48-55, 1991. | A5 |
| 122 | Buchanan GR, Rivera GK, Pollock BH, Boyett JM, Chauvenet AR, Wagner H, et al. Alternating drug pairs with or without periodic reinduction in children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow remission: a Pediatric Oncology Group Study. <i>Cancer</i> . 88(5):1166-74, 2000. | A1 |
| 123 | Buchanan GR, Rivera GK, Boyett JM, Chauvenet AR, Crist WM, Vietti TJ. Reinduction therapy in 297 children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse: A pediatric oncology group study. <i>Blood</i> . 72(4):1286-92, 1988. | A1 |
| 124 | Buckner CD, Clift RA. Marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. <i>Seminars in Hematology</i> . 21(1):43-7, 1984. | A7 |
| 125 | Buckner CD, Doney K, Sanders J, Petersen F, Appelbaum F. Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: the Seattle experience. <i>Leukemia</i> . 6 Suppl 2:193-5, 1992. | A7 |
| 126 | Buhrer C, Hartmann R, Fengler R, Schober S, Arlt I, Loewke M, et al. Importance of effective central nervous system therapy in isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. BFM (Berlin-Frankfurt-Munster) Relapse Study Group. <i>Blood</i> . 83(12):3468-7, 1994. | A1 |
| 127 | Buhrer C, Hartmann R, Fengler R, Rath B, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 14(10):2812-7, 1996. | A6 |
| 128 | Buhrer C, Hartmann R, Fengler R, Dopfer R, Gadner H, Gerein V, et al. Superior prognosis in combined compared to isolated bone marrow relapses in salvage therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 21(7):470-6, 1993. | A1 |
| 129 | Bunin N, Aplenc R, Kamani N, Shaw K, Cnaan A, Simms S. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: A pediatric blood and marrow transplant consortium study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 32(6):543-8, 2003. | A6 |
| 130 | Burke MJ, Lamba JK, Pounds S, Cao X, Ghodke-Puranik Y, Lindgren BR, et al. A therapeutic trial of decitabine and vorinostat in combination with chemotherapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 89(9):889-95, 2014. | A1 |
| 131 | Burke MJ, Verneris MR, Le Rademacher J, He W, Abdel-Azim H, Abraham AA, et al. Transplant Outcomes for Children with T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Second Remission: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 21(12):2154-9, 2015. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 132 | Busca A, Anasetti C, Anderson G, Appelbaum FR, Buckner CD, Doney K, et al. Unrelated donor or autologous marrow transplantation for treatment of acute leukemia. <i>Blood</i> . 83(10):3077-84, 1994. | A4 für die relevante Population |
| 133 | Cahn JY, Bordigoni P, Souillet G, Pico JL, Plouvier E, Reiffers J, et al. The TAM regimen prior to allogeneic and autologous bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemias: a cooperative study of 62 patients. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 7(1):1-4, 1991. | A4 für die relevante Population |
| 134 | Caldemeyer LE, Akard LP, Edwards JR, Tandra A, Wagenknecht DR, Dugan MJ. Donor Lymphocyte Infusions Used to Treat Mixed-Chimeric and High-Risk Patient Populations in the Relapsed and Nonrelapsed Settings after Allogeneic Transplantation for Hematologic Malignancies Are Associated with High Five-Year Survival if Persistent Full Donor Chimerism Is Obtained or Maintained. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(11):1989-97, 2017. | A4 für die relevante Population |
| 135 | Calderwood S, Romeyer F, Blanchette V, Chan H, Doyle J, Greenberg M, et al. Concurrent RhGM-CSF does not offset myelosuppression from intensive chemotherapy: Randomized placebo-controlled study in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 47(1):27-32, 1994. | A1 |
| 136 | Camera A, Annino L, Chiurazzi F, Fazi P, Cascavilla N, Fabbiano F, et al. GIMEMA ALL - Rescue 97: A salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> . 89(2):145-53, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 137 | Camitta BM, Pinkel D, Thatcher LG, Casper J, Kun LE, Lauer S. Failure of early intensive chemotherapy to improve prognosis in childhood acute lymphocytic leukemia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 8(4):383-9, 1980. | A1 |
| 138 | Camuset M, Grain A, Lorton F, Minckes O, Jourdain A, Millot F, et al. Use of blinatumomab in children acute lymphoblastic leukemia in the Grand Ouest interregion: A chance for all. <i>Bulletin du Cancer</i> . 106(3):206-15, 2019. | A8 |
| 139 | Candoni A, Michelutti A, Simeone E, Damiani D, Baccarani M, Fanin R. Efficacy of liposomal daunorubicin and cytarabine as reinduction chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukaemia despite expression of multidrug resistance-related proteins. <i>European Journal of Haematology</i> . 77(4):293-9, 2006. | A1 |
| 140 | Cao JX, Gao WJ, You J, Wu LH, Liu JL, Wang ZX. The efficacy of anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells for B-cell malignancies. <i>Cytotherapy</i> . 21(17):769-81, 2019. | A7 |
| 141 | Capdeville R, Krahnke T, Hatfield A, Ford JM, Van Hoomissen I, Gathmann I. Report of an international expanded access program of imatinib in adults with Philadelphia chromosome positive leukemias. <i>Annals of Oncology</i> . 19(7):1320-6, 2008. | A4 für die relevante Population |
| 142 | Castagna L, Sarina B, Todisco E, Mazza R, Santoro A. Allogeneic peripheral stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in refractory primary B-cell prolymphocytic leukemia: a long-term follow-up. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 35(12):1225, 2005. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 143 | Ceppi F, Duval M1, Leclerc JM1, Laverdiere C1, Delva YL1, Cellot S, et al. Improvement of the outcome of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in children using a risk-based treatment strategy. PLoS ONE. 11(9):e0160310, 2016. | A5 |
| 144 | Chacar C, Jabbour E, Ravandi F, Borthakur G, Kadia T, Estrov Z, et al. Phase I-II study of bendamustine in patients with acute leukemia and high risk myelodysplastic syndrome. Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia. 12(3):197-200, 2012. | A1 |
| 145 | Champagne MA, Capdeville R, Krailo M, Qu W, Peng B, Rosamilia M, et al. Imatinib mesylate (STI571) for treatment of children with Philadelphia chromosome-positive leukemia: Results from a Children's Oncology Group phase 1 study. Blood. 104(9):2655-60, 2004. | A1 |
| 146 | Chan TSY, Sim JPY, Kwong YL. Low-dose nivolumab-induced responses in acute lymphoblastic leukaemia relapse after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. Annals of Hematology. 96(9):1569-72, 2017. | A7 |
| 147 | Chang JE, Voorhees PM, Kolesar JM, Ahuja HG, Sanchez FA, Rodriguez GA, et al. Phase II study of arsenic trioxide and ascorbic acid for relapsed or refractory lymphoid malignancies: a Wisconsin Oncology Network study. Hematological Oncology. 27(1):11-6, 2009. | A1 |
| 148 | Chessells JM, Bailey C, Wheeler K, Richards SM. Bone marrow transplantation for high-risk childhood lymphoblastic leukaemia in first remission: Experience in MRC UKALL X. Lancet. 340(8819):565-8, 1992. | A1 |
| 149 | Chessells JM, Hardisty RM, Richards S. Long survival in childhood lymphoblastic leukaemia. British Journal of Cancer. 55(3):315-9, 1987. | A1 |
| 150 | Chessells JM1, Leiper AD, Richards SM. A second course of treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia: Long-term follow-up is needed to assess results. British Journal of Haematology. 86(1):48-54, 1994. | A1 |
| 151 | Chessells JM, Rogers DW, Leiper AD, Blacklock H, Plowman PN, Richards S, et al. Bone-marrow transplantation has a limited role in prolonging second marrow remission in childhood lymphoblastic leukaemia. Lancet. 1(8492):1239-41, 1986. | A1 |
| 152 | Chessells JM, Veys P, Kempinski H, Henley P, Leiper A, Webb D, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. British Journal of Haematology. 123(3):396-405, 2003. | A5 |
| 153 | Pui CH, Costlow ME, et al. Sequential studies of lymphoblast glucocorticoid receptor levels at diagnosis and relapse in childhood leukemia: An update. Leukemia Research. 10(2):227-9, 1986. | A4 |
| 154 | Chiorean EG, DeFor TE, Weisdorf DJ, Blazar BR, McGlave PB, Burns LJ, et al. Donor chimerism does not predict response to donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 10(3):171-7, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 155 | Choi I, Yoon SR, Park SY, Kim H, Jung SJ, Kang YL, et al. Donor-Derived Natural Killer Cell Infusion after Human Leukocyte Antigen–Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Refractory Acute Leukemia. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 22(11):2065-76, 2016. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 156 | Choi SJ, Lee JH, Lee JH, Kim S, Lee YS, Seol M, et al. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation with chemotherapy followed by G-CSF-primed donor leukocyte infusion: A prospective study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 36(2):163-9, 2005. | A1 |
| 157 | Chow EJ, Asselin BL, Schwartz CL, Doody DR, Leisenring WM, Aggarwal S, et al. Late mortality after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 33(24):2639-45, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 158 | Chueh HW, Lee SH, Sung KW, Yoo KH, Koo HH. Second allogeneic stem cell transplantation in hematologic malignancies: A single-center experience. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 35(6):424-9, 2013. | A1 |
| 159 | Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Sanders JE, Stewart PS, Sullivan KM, et al. Allogeneic marrow transplantation using fractionated total body irradiation in patients with acute lymphoblastic leukemia in relapse. <i>Leukemia Research</i> . 6(3):401-7, 1982. | A1 |
| 160 | Cohen, IJ. Re: High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphatic leukemia. <i>Blood</i> . 112(3):910, 2008. | A7 |
| 161 | Cole PD, Drachtman RA, Smith AK, Cate S, Larson RA, Hawkins DS, et al. Phase II trial of oral aminopterin for adults and children with refractory acute leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> . 11(22):8089-96, 2005. | A1 |
| 162 | Colleselli P, Dini G, Andolina M, Bonetti F, Miniero R, Sonogo M, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: the high dose vincristine study of AIEOP BMT group. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 7(Suppl 3):28-30, 1991. | A6 |
| 163 | Collins RH Jr, Goldstein S, Giral S, Levine J, Porter D, Drobyski W, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 26(5):511-6, 2000. | A4 für die relevante Population |
| 164 | Cooper TM, Cassar J, Eckroth E, Malvar J, Sposto R, Gaynon P, et al. A phase i study of quizartinib combined with chemotherapy in relapsed childhood leukemia: A Therapeutic Advances in Childhood Leukemia and Lymphoma (TACL) study. <i>Clinical Cancer Research</i> . 22(16):4014-22, 2016. | A1 |
| 165 | Cooper TM, Razzouk BI, Gerbing R, Alonzo TA, Adlard K, Raetz E, et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523): A report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 60(7):1141-7, 2013. | A1 |
| 166 | Cooper TM, Sison EAR, Baker SD, Li L, Ahmed A, Trippett T, Gore L, et al. A phase 1 study of the CXCR4 antagonist plerixafor in combination with high-dose cytarabine and etoposide in children with relapsed or refractory acute leukemias or myelodysplastic syndrome: A Pediatric Oncology Experimental Therapeutics Investigators' Consortium study (POE 10-03). <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 64(8), 2017. | A1 |
| 167 | Cornbleet MA, Chessells JM, et al. Bone-marrow relapse in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. <i>British Medical Journal</i> . 2(6130):104-6, 1978. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 168 | Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C, King R, Dekker AW, Löwenberg B, et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: Strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. <i>Blood</i> . 97(6):1572-7, 2001. | A1 |
| 169 | Cornillon J, Fawaz A, Depil S, Dufosse F, Duhamel A, Bauters F, et al. Outcome of patients less than 55 years of age with high-risk acute leukemia who did not have an human leukocyte antigen-identical related donor: A long-term study of 97 consecutive patients. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 46(6):841-9, 2005. | A4 für die relevante Population |
| 170 | Cortes J, Estey E, Beran M, O'Brien S, Giles F, Koller C, et al. Cyclophosphamide, ara-C and topotecan (CAT) for patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 36(5-6):479-84, 2000. | A1 |
| 171 | Cortes J, O'Brien S, Estey E, Giles F, Keating M, Kantarjian H, et al. Phase I study of liposomal daunorubicin in patients with acute leukemia. <i>Investigational New Drugs</i> . 17(1):81-7, 1999. | A1 |
| 172 | Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre P, Paquette R, Chuah C, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. <i>New England Journal of Medicine</i> . 369(19):1783-96, 2013. | A1 |
| 173 | Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. <i>Leukemia</i> . 18(3):499-504, 2004. | A1 |
| 174 | Cowie FJ, Pinkerton CR, Phillips M, Dick G, Judson I, McCarthy PT, et al. Continuous-infusion verapamil with etoposide in relapsed or resistant paediatric cancers. <i>British Journal of Cancer</i> . 71(4):877-81, 1995. | A1 |
| 175 | Cox E, Wade R, Peron M, Dietz KC, Eastwood A, Palmer S, et al. The Clinical and Cost Effectiveness of Inotuzumab Ozogamicin for the Treatment of Adult Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia: An Evidence Review Group Evaluation of a NICE Single Technology Appraisal. <i>PharmacoEconomics</i> . 37(9):1081-91, 2019. | A7 |
| 176 | Crespo-Solis E, Espinosa-Bautista K, Alvarado-Ibarra M, Rozen-Fuller E, Pérez-Rocha F, Nava-Gómez C, et al. Survival analysis of adult patients with ALL in Mexico City: first report from the Acute Leukemia Workgroup (ALWG) (GTLA). <i>Cancer Medicine</i> . 7(6):2423-33, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 177 | Crist M, Emadi A, Duffy A. Real-world experience managing blinatumomab toxicities in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Oncology Pharmacy Practice</i> . 2019. [Epub ahead of print]. | A1 |
| 178 | Crooks GM, Sato JK. Ifosfamide and etoposide in recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 17(1):34-8, 1995. | A6 |
| 179 | Crotta A, Zhang J, Keir C. Survival after stem-cell transplant in pediatric and young-adult patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Current Medical Research and Opinion</i> . 34(3):435-40, 2018. | A5 |
| 180 | Culbert SJ, Shuster JJ, Land VJ, Wharam MD, Thomas PR, Nitschke R. Remission induction and continuation therapy in children with their first relapse of acute lymphoid leukemia. A Pediatric Oncology Group study. <i>Cancer</i> . 67(1):37-42, 1991. | A6 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 181 | Curran KJ, Margossian SP, Kernan NA, Silverman LB, Williams DA, Shukla N, et al. Toxicity and Response following CD19-specific CAR T cells in pediatric/young adult relapsed/refractory B-ALL. <i>Blood</i> . 134(26):2361-8, 2019. | A2 |
| 182 | Dalle JH, Balduzzi A, Bader P, Lankester A, Yaniv I, Wachowiak J, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation from HLA-Mismatched Donors for Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated According to the 2003 BFM and 2007 International BFM Studies: Impact of Disease Risk on Outcomes. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 24(9):1848-55, 2018. | A1 |
| 183 | Dalle JH, Moghrabi A, Rousseau P, Leclerc JM, Barrette S, Bernstein ML, et al. Second induction in pediatric patients with recurrent acute lymphoid leukemia using DFCI-ALL protocols. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 27(2):73-9, 2005. | A5 |
| 184 | Damon LE, Johnston LJ, Ries CA, Rugo HS, Case D, Ault K, et al. Treatment of acute leukemia with idarubicin, etoposide and cytarabine (IDEA). A randomized study of etoposide schedule. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 53(6):468-74, 2004. | A1 |
| 185 | Daver N, Boumber Y, Kantarjian H, Ravandi F, Cortes J, Rytting ME, et al. A phase I/II study of the mTOR inhibitor everolimus in combination with hyperCVAD chemotherapy in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> . 21(12):2704-14, 2015. | A1 |
| 186 | Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, Costello C, Liguori R, Savell A, et al. Ipilimumab for Patients with Relapse after Allogeneic Transplantation. <i>New England Journal of Medicine</i> . 375(2):143-53, 2016. | A1 |
| 187 | De Astis E, Clavio M, Raiola AM, Ghiso A, Guolo F, Minetto P, et al. Liposomal daunorubicin, fludarabine, and cytarabine (FLAD) as bridge therapy to stem cell transplant in relapsed and refractory acute leukemia. <i>Annals of Hematology</i> . 93(12):2011-8, 2014. | A1 |
| 188 | De la Cámara R, Figuera A, Steegmann JL, Tomás JF, López J, Somolinos N, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for high risk acute lymphoblastic leukemia. Results from a single institution. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 9(6):433-8, 1992. | A4 für die relevante Population |
| 189 | De Witte T, Vreugdenhil G, Schattenberg A. Prolonged administration of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) after T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation. <i>Transplantation Proceedings</i> . 25(4 Suppl 3):57-60, 1993. | A4 für die relevante Population |
| 190 | DeAngelo DJ, Cassaday R, Martinelli G, Stock W, Stelljes M, Gökbuget N, et al. Extensive safety profile of inotuzumab ozogamicin in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia patients enrolled in the phase 3 ino-vate Trial. <i>Hemasphere</i> . 2(S1):46, 2018. | A7 |
| 191 | DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, Shustov A, Liedtke M, Schiffer CA, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. <i>Blood Advances</i> . 1(15):1167-80, 2017. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 192 | DeAngelo DJ, Yu D, Johnson JL, Coutre SE, Stone RM, Stopeck AT, et al. Nelarabine induces complete remissions in adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukemia or lymphoblastic lymphoma: Cancer and Leukemia Group B study 19801. <i>Blood</i> . 109(12):5136-42, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 193 | Delaney C, Bollard CM, Shpall EJ. Cord Blood Graft Engineering. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(1 Suppl):S74-8, 2013. | A7 |
| 194 | Demichelis-Gómez R, Crespo-Solís E, Pérez-Jacobo LF, Valencia-Rocha UR, Rosas-López A. Outcomes of substituting oral fludarabine for intravenous fludarabine in combination with cytarabine and filgrastim for treatment of primary refractory or relapsed acute leukemias. <i>Revista de Investigacion Clinica</i> . 67(5):287-95, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 195 | Desjonquères A, Chevallier P, Thomas X, Huguet F, Leguay T, Bernard M, et al. Acute lymphoblastic leukemia relapsing after first-line pediatric-inspired therapy: a retrospective GRAALL study. <i>Blood Cancer Journal</i> . 6(12):e504, 2016. | A1 |
| 196 | Dey BR, McAfee S, Colby C, Sackstein R, Saidman S, Tarbell N, et al. Impact of prophylactic donor leukocyte infusions on mixed chimerism, graft-versus-host disease, and antitumor response in patients with advanced hematologic malignancies treated with nonmyeloablative conditioning and allogeneic bone marrow transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 9(5):320-9, 2003. | A1 |
| 197 | Di Blasi R, Cattaneo C, Lewis RE, Tumbarello M, Angelici L, Dragonetti G, et al. Febrile events in acute lymphoblastic leukemia: a prospective observational multicentric SEIFEM study (SEIFEM-2012/B ALL). <i>Annals of Hematology</i> . 97(5):791-8, 2018. | A1 |
| 198 | Di Bona E, Pogliani E, Rossi G, Lerede T, D'Emilio A, Vespignani M, et al. Transplant-finalized salvage of adult acute lymphoblastic leukemia: Results of a mitoxantrone- and methotrexate-based regimen in 36 patients. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 46(6):879-84, 2005. | A1 |
| 199 | Diccianni MB, Yu J, Hsiao M, Mukherjee S, Shao LE, Yu AL. Clinical significance of p53 mutations in relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 84(9):3105-12, 1994. | A5 |
| 200 | Dicke KA, Zander A, Spitzer G, Verma DS, Peters L, Vellekoop L, et al. Autologous bone-marrow transplantation in relapsed adult acute leukaemia. <i>Lancet</i> . 1(8115):514-7, 1979. | A1 |
| 201 | Dini G, Valsecchi MG, Micalizzi C, Busca A, Balduzzi A, Arcese W, et al. Impact of marrow unrelated donor search duration on outcome of children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 32(3):325-31, 2003. | A1 |
| 202 | Dippell J, Gunkel U, Kropp H, Kornhuber B, Schneider A. Longterm observations on renal function in patients with acute lymphatic leukemia under standardized treatment. <i>Therapiewoche</i> . 27(39):6763-7, 1977. | A1 |
| 203 | Dixon SB, Lane A, O'Brien MM, Burns KC, Mangino JL, Breese EH, et al. Viral surveillance using PCR during treatment of AML and ALL. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 65(1), 2018. | A4 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 204 | Dombret H, Topp MS, Schuh AC, Wei AH, Durrant S, Bacon CL, et al. Blinatumomab versus chemotherapy in first salvage or in later salvage for B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 60(9):2214-22, 2019. | A1 |
| 205 | Domenech C, Mercier M, Plouvier E, Puraveau M, Bordigoni P, Michel G, et al. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: Results of the Coopral-97 study. <i>European Journal of Cancer</i> . 44(16):2461-9, 2008. | A5 |
| 206 | Doney K, Gooley TA, Deeg HJ, Flowers ME, Storb R, Appelbaum FR. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with Full-Intensity Conditioning for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: Results from a Single Center, 1998-2006. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 17(8):1187-95, 2011. | A1 |
| 207 | Dopfer R, Henze G, Bender-Götze C, Ebell W, Ehninger G, Friedrich W, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission after intensive primary and relapse therapy according to the BFM- and CoALL-protocols: results of the German Cooperative Study. <i>Blood</i> . 78(10):2780-4, 1991. | A1 |
| 208 | Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. <i>New England Journal of Medicine</i> . 344(14):1038-42, 2001. | A1 |
| 209 | Dubowy R, Graham M, Hakami N, Kletzel M, Mahoney D, Newman E, et al. Sequential oral hydroxyurea and intravenous cytosine arabinoside in refractory childhood acute leukemia: A pediatric oncology group phase 1 study. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 30(5):353-7, 2008. | A1 |
| 210 | Duncan, CN, Majhail, et al. Long-Term Survival and Late Effects among One-Year Survivors of Second Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Relapsed Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 21(1):151-8, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 211 | Duval M, Klein JP, He W, Cahn JY, Cairo M, Camitta BM, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(23):3730-8, 2010. | A4 für die relevante Population |
| 212 | Duval M, Suci S, Ferster A, Riolland X, Nelken B, Lutz P, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: Results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer - Children's Leukemia Group phase 3 trial. <i>Blood</i> . 99(8):2734-9, 2002. | A1 |
| 213 | Dvorak CC, Wright NB, Wong WB, Kristovich KM, Matthews EW, Weinberg KI, et al. Safety of hematopoietic stem cell transplantation in children less than three years of age. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 25(8):705-22, 2008. | A1 |
| 214 | Dyment PG, Doering EJ, Asimont LA. Probable cure of acute lymphocytic leukemia following relapses. <i>JAMA</i> . 241(8):829, 1979. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 215 | Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, Klein JP, Wagner JE, Zhang MJ, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 34(8):721-7, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 216 | Eapen M, Raetz E, Zhang MJ, Muehlenbein C, Devidas M, Abshire T et al. Outcomes after HLA-matched sibling transplantation or chemotherapy in children with B-precursor acute lymphoblastic leukemia in a second remission: A collaborative study of the Children's Oncology Group and the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. <i>Blood</i> . 107(12):4961-7, 2006. | A1 |
| 217 | Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, Stevens C, Kurtzberg J, Scaradavou A, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. <i>Lancet</i> . 369(9577):1947-54, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 218 | Eckert C, Biondi A, Seeger K, Cazzaniga G, Hartmann R, Beyermann B, et al. Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>Lancet</i> . 358(9289):1239-41, 2001. | A7 |
| 219 | Eckert C, Groeneveld-Krentz S, Kirschner-Schwabe R, Hagedorn N, Chen-Santel C, Bader P, et al. Improving Stratification for Children With Late Bone Marrow B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Relapses With Refined Response Classification and Integration of Genetics. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(36):3493-506, 2019. | A1 |
| 220 | Eckert C, Hagedorn N, Sramkova L, Mann G, Panzer-Grümayer R, Peters C, et al. Monitoring minimal residual disease in children with high-risk relapses of acute lymphoblastic leukemia: Prognostic relevance of early and late assessment. <i>Leukemia</i> . 29(8):1648-55, 2015. | A1 |
| 221 | Eckert C, Henze G, Seeger K, Hagedorn N, Mann G, Panzer-Grümayer R, et al. Use of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation based on minimal residual disease response improves outcomes for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia in the intermediate-risk group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 31(21):2736-42, 2013. | A5 |
| 222 | Eckert C, von Stackelberg A, Seeger K, Groeneveld TW, Peters C, Klingebiel T, et al. Minimal residual disease after induction is the strongest predictor of prognosis in intermediate risk relapsed acute lymphoblastic leukaemia-Long-term results of trial ALL-REZ BFM P95/96. <i>European Journal of Cancer</i> . 49(6):1346-55, 2013. | A6 |
| 223 | Eden OB, Rankin A, Kay HE. Isolated testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia of childhood. Report on behalf of the Medical Research Council's working party on leukaemia in childhood. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 58(2):128-32, 1983. | A1 |
| 224 | Edick MJ, Gajjar A, Mahmoud HH, van de Poll ME, Harrison PL, Panetta JC, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral etoposide in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 21(7):1340-6, 2003. | A5 |
| 225 | Einsiedel HG, Taube T, Hartmann R, Wellmann S, Seifert G, Henze G, et al. Deletion analysis of p16INKa and p15INKb in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 99(12):4629-31, 2002. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 226 | Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G., et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 23(31):7942-50, 2005. | A5 |
| 227 | Ekert H, Ellis WM, Waters KD, Matthews RN. Poor outlook for childhood acute lymphoblastic leukaemia with relapse. <i>The Medical Journal of Australia</i> . 2(5):224-6, 1979. | A1 |
| 228 | Ekert H, Waters KD, Matthews RN, Tauro GP, Rice MS, Seshadri R, et al. A randomized study of intermittent chemotherapy with or without BCG inoculation in maintenance therapy of childhood ALL. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 8(4):353-60, 1980. | A1 |
| 229 | El Ansary MM, Mohammed LA, Hassan TH, Baraka A, Ahmed AA. Human leukocyte antigen-DRB1 polymorphism in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Molecular and Clinical Oncology</i> . 3(2):425-9, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 230 | El-Jurdi N, Reljic T, Kumar A, Pidala J, Bazarbachi A, Djulbegovic B, et al. Efficacy of adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusion in relapsed lymphoid malignancies. <i>Immunotherapy</i> . 5(5):457-66, 2013. | A7 |
| 231 | Ertel IJ, Nesbit ME, Hammond D, Weiner J, Sather H. Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphocytic leukemia: a report from Childrens Cancer Study Group. <i>Cancer Research</i> . 39(10):3893-6, 1979. | A4 für die relevante Population |
| 232 | Espérou H, Boiron JM, Cayuela JM, Blanchet O, Kuentz M, Jouet JP, et al. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from the French Bone Marrow Transplantation Society. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 31(10):909-18, 2003. | A1 |
| 233 | Essig S, von der Weid NX, Strippoli MP, Rebholz CE, Michel G, Rueegg CS, et al. Health-related quality of life in long-term survivors of relapsed Childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>PLoS ONE</i> . 7(5):e38015, 2012. | A1 |
| 234 | Ettinger LJ, Krailo MD, Gaynon PS, Hammond GD. A phase I study of carboplatin in children with acute leukemia in bone marrow relapse. A report from the Childrens Cancer Group. <i>Cancer</i> . 72(3):917-22, 1993. | A1 |
| 235 | Ettinger LJ, Siegel SE, Belasco JB, Evans AE, Ruccione KS, Jamin DC, et al. Phase I clinical evaluation of diaziquone in childhood cancer. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 69(3):323-7, 1985. | A1 |
| 236 | Faderl S, Balakrishnan K, Thomas DA, Ravandi F, Borthakur G, Burger J, et al. Phase I and extension study of clofarabine plus cyclophosphamide in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 14(3):231-8, 2014. | A1 |
| 237 | Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, Ravandi F, Garcia-Manero G, Borthakur G, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 11(1):54-9, 2011. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 238 | Falantes JF, Carrillo E, Márquez F, Carmona M, Espigado I. Role of second hematopoietic stem cell transplantation in relapsed or refractory hematologic malignancies. <i>Transplantation Proceedings</i> . 42(8):3225-7, 2010. | A4 für die relevante Population |
| 239 | Fanci R, Leoni F, Longo G. Nosocomial infections in acute leukemia: comparison between younger and elderly patients. <i>New Microbiologica</i> . 31(1):89-96, 2008. | A1 |
| 240 | Fay JW, Wingard JR, Antin JH, Collins RH, Piñeiro LA, Blazar BR, et al. FK506 (Tacrolimus) monotherapy for prevention of graft-versus-host disease after histocompatible sibling allogeneic bone marrow transplantation. <i>Blood</i> . 87(8):3514-9, 1996. | A1 |
| 241 | Feig SA, Ames MM, Sather HN, Steinherz L, Reid JM, Trigg M, et al. Comparison of idarubicin to daunomycin in a randomized multidrug treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia at first bone marrow relapse: A report from the Children's Cancer Group. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 27(6):505-14, 1996. | A6 |
| 242 | Feig SA, Harris RE, Sather HN. Bone marrow transplantation versus chemotherapy for maintenance of second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: A study of the children's cancer group (CCG-1884). <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 29(6):534-40, 1997. | A6 |
| 243 | Feldman E, Arlin Z, Ahmed T, Mittelman A, Puccio C, Chun H, et al. Homoharringtonine is safe and effective for patients with acute myelogenous leukemia. <i>Leukemia</i> . 6(11):1185-8, 1992. | A1 |
| 244 | Feldman EJ, Alberts DS, Arlin Z, Ahmed T, Mittelman A, Baskind P, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic evaluation of high-dose mitoxantrone in combination with cytarabine in patients with acute leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 11(10):2002-9, 1993. | A1 |
| 245 | Fengler R, Buchmann S, Riehm H, Berthold F, Dopfer R, Graf N, et al. Aggressive combination chemotherapy of bone marrow relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia containing aclacinomycin-A: a multicentric trial. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> . 30:493-6, 1987. | A6 |
| 246 | Fengler R, Hartmann R, Bode U, Janka G, Jürgens H, Riehm H, et al. Risk of CNS relapse after systemic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> . 33:511-5, 1990. | A6 |
| 247 | Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. <i>Blood</i> . 109(3):944-50, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 248 | Finklestein JZ, Miller DR, Feusner J, Stram DO, Baum E, Shina DC, et al. Treatment of overt isolated testicular relapse in children on therapy for acute lymphoblastic leukemia. A report from the Children's Cancer Group. <i>Cancer</i> . 73(1):219-23, 1994. | A5 |
| 249 | Fitzgerald JC, Weiss SL, Maude SL, Barrett DM, Lacey SF, Melenhorst JJ, et al. Cytokine release syndrome after chimeric antigen receptor T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. <i>Critical Care Medicine</i> . 45(2):e124-5, 2017. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 250 | Fleming DR, Henslee-Downey PJ, Romond EH, Harder EJ, Marciniak E, Munn RK, et al. Allogeneic bone marrow transplantation with T cell-depleted partially matched related donors for advanced acute lymphoblastic leukemia in children and adults: A comparative matched cohort study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 17(6):917-22, 1996. | A4 für die relevante Population |
| 251 | Folan SA, Rexwinkle A, Autry J, Bryan JC. Blinatumomab: Bridging the Gap in Adult Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 16(Suppl):S2-5, 2016. | A7 |
| 252 | Fouladi M, Park JR, Stewart CF, Gilbertson RJ, Schaiquevich P, Sun J, et al. Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of vorinostat: A children's oncology group phase I consortium report. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(22):3623-9, 2010. | A1 |
| 253 | Fraser C, Brown P, Megason G, Ahn HS, Cho B, Kirov I, et al. Open-label bendamustine monotherapy for pediatric patients with relapsed or refractory acute leukemia: Efficacy and tolerability. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 36(4):e212-8, 2014. | A4 für die relevante Population |
| 254 | Freund M, De Boben M, Diedrich H, Ganser A, Heil G, Heyll A, et al. Treatment of relapsed acute lymphocytic leukemia in adults. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> . 33:432-6, 1990. | A4 für die relevante Population |
| 255 | Freund M, Diedrich H, Ganser A, Gramatzki M, Heil G, Heyll A, et al. Treatment of relapsed or refractory adult acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 69(3):709-16, 1992. | A4 für die relevante Population |
| 256 | Frey NV, Shaw PA, Hexner EO, Pequignot E, Gill S, Luger SM, et al. Optimizing Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 38(5):415-422, 2020. | A1 |
| 257 | Freyer DR1, Devidas M, La M, Carroll WL, Gaynon PS, Hunger SP, Seibel NL. Postrelapse survival in childhood acute lymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: A report from the Children's Oncology Group. <i>Blood</i> . 117(11):3010-5, 2011. | A2 |
| 258 | Fuji S, Nakamura F, Hatanaka K, Taniguchi S, Sato M, Mori S, et al. Peripheral Blood as a Preferable Source of Stem Cells for Salvage Transplantation in Patients with Graft Failure after Cord Blood Transplantation: A Retrospective Analysis of the Registry Data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 18(9):1407-14, 2012. | A4 für die relevante Population |
| 259 | Fujishima N, Uchida T, Onishi Y, Jung CW, Goh YT, Ando K, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in Asian patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>International Journal of Hematology</i> . 110(6):709-22, 2019. | A1 |
| 260 | Fukunishi I, Tsuruta T, Hirabayashi N, Asukai N. Association of alexithymic characteristics and posttraumatic stress responses following medical treatment for children with refractory hematological diseases. <i>Psychological Reports</i> . 89(3):527-34, 2001. | A1 |
| 261 | Furman WL, Stewart CF, Kirstein M, Kepner JL, Bernstein ML, Kung F, et al. Protracted intermittent schedule of topotecan in children with refractory acute leukemia: A Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 20(6):1617-24, 2002. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 262 | Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Brümmendorf TH, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. <i>American Journal of Hematology</i> . 90(9):755-68, 2015. | A1 |
| 263 | Gandemer V, Chevret S, Petit A, Vermynen C, Leblanc T, Michel G, et al. Excellent prognosis of late relapses of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: lessons from the FRALLE 93 protocol. <i>Haematologica</i> . 97(11):1743-50, 2012. | A5 |
| 264 | Gao RW, Dusenbery KE, Cao Q, Smith AR, Yuan J. Augmenting Total Body Irradiation with a Cranial Boost before Stem Cell Transplantation Protects Against Post-Transplant Central Nervous System Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 24(3):501-6, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 265 | Gao XN, Lin J, Wang SH, Huang WR, Li F, Li HH, et al. Donor lymphocyte infusion for prevention of relapse after unmanipulated haploidentical PBSCT for very high-risk hematologic malignancies. <i>Annals of Hematology</i> . 98(1):185-93, 2019. | A1 |
| 266 | Garay G, Milone J, Dibar E, Pavlovsky S, Kvicala R, Sackmann Muriel F, et al. Vindesine, prednisone, and daunomycin in acute lymphoblastic leukemia in relapse. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 10(3):224-6, 1983. | A6 |
| 267 | Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. <i>Blood</i> . 129(25):3322-31, 2017. | A2 |
| 268 | Gauthier J, Turtle CJ. Insights into cytokine release syndrome and neurotoxicity after CD19-specific CAR-T cell therapy. <i>Current Research in Translational Medicine</i> . 66(2):50-2, 2018. | A7 |
| 269 | Gaynon PS, Harned TM. ABT-751 in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 34(7):583-4, 2012. | A1 |
| 270 | Gaynon PS, Harris RE, Altman AJ, Bostrom BC, Breneman JC, Hawks R, et al. Bone marrow transplantation versus prolonged intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia and an initial bone marrow relapse within 12 months of the completion of primary therapy: Children's oncology group study CCG-1941. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 24(1):3150-6, 2006. | A5 |
| 271 | Gaynon PS, Qu RP, Chappell RJ, Willoughby ML, Tubergen DG, Steinherz PG, et al. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: Impact of site and time to first relapse - The Children's Cancer Group experience. <i>Cancer</i> . 82(7):1387-95, 1998. | A2 |
| 272 | Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adamczyk-Cioch M, Jakubas B, Palynyczko G, Lewandowski K, et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). <i>Annals of Hematology</i> . 85(10):717-22, 2006. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 273 | Giebel S, Thomas X, Hallbook H, Geissler K, Boiron JM, Huguet F, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukaemia: A joint analysis of five randomised trials on behalf of the EWALL. <i>European Journal of Cancer</i> . 48(3):360-7, 2012. | A5 |
| 274 | Giona F, Annino L, Testi AM, Rondelli R, Arcese W, Meloni G, et al. Management of advanced acute lymphoblastic leukemia in children and adults: results of the ALL R-87 protocol. AIEOP and GIMEMA Cooperative Groups. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 32(1-2):89-95, 1998. | A5 |
| 275 | Giona F, Annino L, Rondelli R, Arcese W, Meloni G, Testi AM, et al. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. <i>British Journal of Haematology</i> . 97(4):896-903, 1997. | A6 |
| 276 | Giona F, Testi AM, Rondelli R, Amadori S, Arcese W, Meloni G, et al. ALL R-87 protocol in the treatment of children with acute lymphoblastic leukaemia in early bone marrow relapse. <i>British Journal of Haematology</i> . 99(3):671-7, 1997. | A6 |
| 277 | Giona F, Testi AM, Amadori S, Meloni G, Carotenuto M, Resegotti L, et al. Idarubicin and high-dose cytarabine in the treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Annals of Oncology</i> . 1(1):51-5, 1990. | A6 |
| 278 | Giona F, Testi AM, Annino L, Amadori S, Arcese W, Camera A, et al. Treatment of primary refractory and relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: The GIMEMA/AIEOP experience. <i>British Journal of Haematology</i> . 86(1):55-61, 1994. | A6 |
| 279 | Godder KT, Henslee-Downey PJ, Mehta J, Park BS, Chiang KY, Abhyankar S, et al. Long term disease-free survival in acute leukemia patients recovering with increased gammadelta T cells after partially mismatched related donor bone marrow transplantation. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 39(12):751-7, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 280 | Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, Beck J, Brüggemann M, Diedrich H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation. <i>Blood</i> . 118(13):3504-11, 2011. | A4 für die relevante Population |
| 281 | Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 131(14):1522-31, 2018. | A1 |
| 282 | Gökbuget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Advani A, Bassan R, et al. International reference analysis of outcomes in adults with B-precursor Ph-negative relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> . 101(12):1524-33, 2016. | A5 |
| 283 | Gökbuget N, Hartog CM, Bassan R, Derigs HG, Dombret H, Greil R, et al. Liposomal cytarabine is effective and tolerable in the treatment of central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukemia and very aggressive lymphoma. <i>Haematologica</i> . 96(2):238-44, 2011. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 284 | Gökbuget N, Kantarjian HM, Brüggemann M, Stein AS, Bargou RC, Dombret H et al. Molecular response with blinatumomab in relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood Advances</i> . 3(20):3033-7, 2019. | A1 |
| 285 | Gökbuget N, Kelsh M, Chia V, Advani A, Bassan R, Dombret H, et al. Blinatumomab vs historical standard therapy of adult relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood Cancer Journal</i> . 6(9):e473, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 286 | Gökbuget N, Stanze D, Beck J, Diedrich H, Horst HA, Hüttmann A, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors, and performance of stem cell transplantation. <i>Blood</i> . 120(10):2032-41, 2012. | A1 |
| 287 | Goldman FD, Rumelhart SL, DeAlacron P, Holida MD, Lee NF, Miller J, et al. Poor outcome in children with refractory/relapsed leukemia undergoing bone marrow transplantation with mismatched family member donors. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 25(9):943-8, 2000. | A1 |
| 288 | Gorin NC, Isnard F, Garderet L, Ikhlef S, Corm S, Quesnel B, et al. Administration of alemtuzumab and G-CSF to adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Results of a phase II study. <i>European Journal of Haematology</i> . 91(4):315-21, 2013. | A1 |
| 289 | Goussetis E, Paisiou A, Kitra V, Peristeri I, Vessalas G, Stefanaki K, et al. Acute gastrointestinal graft-versus-host disease in pediatric patients: Serum albumin on day 5 from initiation of therapy correlates with nonrelapse mortality and overall survival. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 17(7):1058-66, 2011. | A4 für die relevante Population |
| 290 | Graham ML, Estrada J, Ragab AH, Starling KA, Rosen D, Wilkenson RW. Phase II trial of mitoxantrone in acute lymphocytic leukemia of childhood. A Pediatric Oncology Group study. <i>Investigational New Drugs</i> . 9(3):263-7, 1991. | A6 |
| 291 | Grigg AP, Szer J, Beresford J, Dodds A, Bradstock K, Durrant S, et al. Factors affecting the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 107(2):409-18, 1999. | A4 für die relevante Population |
| 292 | Griffin JD, Maguire ME, Mayer RJ. Amsacrine in refractory acute leukemia. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 69(7-8):787-9, 1985. | A4 für die relevante Population |
| 293 | Griffin TC, Weitzman S, Weinstein H, Chang M, Cairo M, Hutchison R, et al. A study of rituximab and ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in children with recurrent/refractory B-cell (CD20+) non-Hodgkin lymphoma and mature B-cell acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 52(2):177-81, 2009. | A1 |
| 294 | Gunes G, Goker H, Demiroglu H, Malkan UY, Buyukasik Y. Extramedullary relapses of acute leukemias after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: clinical features, cumulative incidence, and risk factors. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 54(4):595-600, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 295 | Gupta S, Antillon FA, Bonilla M, Fu L, Howard SC, Ribeiro RC, et al. Treatment-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia in Central America. <i>Cancer</i> . 117(20):4788-95, 2011. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 296 | Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood–brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. <i>Cancer Discovery</i> . 7(12):1404-19, 2017. | A4 für die relevante Population |
| 297 | Gustafsson G, Kreuger A. Prognosis after relapse in acute lymphoblastic leukemia in childhood. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 3(2):119-26, 1986. | A1 |
| 298 | Gutierrez-Aguirre CH, Gomez-Almaguer D, Cantu-Rodríguez OG, Gonzalez-Llano O, Jaime-Perez JC, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia: Results of a multicenter study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 40(6):535-9, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 299 | Gyurkocza B, Storb R, Chauncey TR, Maloney DG, Storer BE, Sandmaier BM. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapse after first allografts. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 60(7):1758-66, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 300 | Haas RJ, Janka G, Netzel B, Helmig M. All 77-01 therapy study for treatment of acute lymphocytic leukemia in childhood. <i>Klinische Padiatrie</i> . 193(3):137-44, 1981. | A6 |
| 301 | Hagedorn N, Acquaviva C, Fronkova E, von Stackelberg A, Barth A, zur Stadt U, et al. Submicroscopic bone marrow involvement in isolated extramedullary relapses in childhood acute lymphoblastic leukemia: a more precise definition of "isolated" and its possible clinical implications, a collaborative study of the Resistant Disease Committee of the International BFM study group. <i>Blood</i> . 110(12):4022-9, 2007. | A5 |
| 302 | Hamilton BK, Rybicki L, Abounader D, Adekola K, Advani A, Aldoss I, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Adult T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biology of blood and marrow transplantation</i> . 23(7):1117-21, 2017. | A1 |
| 303 | Hao L, Li T, Chang LJ, Chen X. Adoptive immunotherapy for B-cell malignancies using CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cells: A systematic review of efficacy and safety. <i>Current Medicinal Chemistry</i> . 26(17):3068-79, 2019. | A5 |
| 304 | Harker-Murray PD, Thomas AJ, Wagner JE, Weisdorf D, Luo X, DeFor TE, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia Isolated to the Central Nervous System. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 14(6):685-92, 2008. | A1 |
| 305 | Harris RE, McCallister JA, Provisor DS, Weetman RM, Baehner RL. Methotrexate/l-asparaginase combination chemotherapy for patients with acute leukemia in relapse: A study of 36 children. <i>Cancer</i> . 46(9):2004-8, 1980. | A1 |
| 306 | Harris RE, Sather HN, Feig SA. High-dose cytosine arabinoside and L-asparaginase in refractory acute lymphoblastic leukemia: The children's cancer group experience. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 30(4):233-9, 1998. | A5 |
| 307 | Harrison G, Richards S, Lawson S, Darbyshire P, Pinkerton R, Stevens R, et al. Comparison of allogeneic transplant versus chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in the MRC UKALL R1 trial. <i>Annals of Oncology</i> . 11(8):999-1006, 2000. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 308 | Hassan IB, Kristensen J, Al Qawasmeh K, Alam A. Re-induction chemotherapy using FLAG-mitoxantrone for adult patients with relapsed acute leukemia: a single-center experience from United Arab Emirates. <i>International Journal of Hematology</i> . 108(4):390-401, 2018. | A1 |
| 309 | Haworth C, Heppleston AD, Morris Jones PH, Campbell RH, Evans DI, et al. Routine bone marrow examination in the management of acute lymphoblastic leukaemia of childhood. <i>Journal of Clinical Pathology</i> . 34(5):483-5, 1981. | A2 |
| 310 | Hawkins DS, Park JR, Thomson BG, Felgenhauer JL, Holcenberg JS, Panosyan EH, et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> . 10(16):5335-41, 2004. | A4 |
| 311 | Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, Voutsinas JM, Wu Q, Li D, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. <i>Blood</i> . 133(15):1652-63, 2019. | A1 |
| 312 | Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. <i>Blood</i> . 130(21):2295-306, 2017. | A1 |
| 313 | Heinzl S. Relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: Immunotherapy with blinatumomab prolongs survival compared to standard therapy. <i>Relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: immunotherapy with blinatumomab prolongs survival compared to standard therapy</i> . <i>Arzneimitteltherapie</i> . 34(10):375-6, 2016. | A7 |
| 314 | Heng JL, Chen YC, Quah TC, Liu TC, Yeoh AE. Dedicated cytogenetics factor is critical for improving karyotyping results for childhood leukaemias - Experience in the National University Hospital, Singapore 1989-2006. <i>Annals of the Academy of Medicine Singapore</i> . 39(2):102-6, 2010. | A5 |
| 315 | Henze G, Fengler R, Hartmann R, Niethammer D, Schellong G, Riehm H. BFM group treatment results in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> . 33:619-26, 1990. | A6 |
| 316 | Henze G, Fengler R, Hartmann R, Dopfer R, Göbel U, Graf N, et al. Chemotherapy for bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 24(Suppl 1):S16-9, 1989. | A1 |
| 317 | Henze G, Fengler R, Buchmann St.. First results of a trial for treatment of relapsed childhood ALL. <i>Onkologie</i> . 9(2):92-5, 1986. | A6 |
| 318 | Henze G, Fengler R, Hartmann R, Kornhuber B, Janka-Schaub G, Niethammer D, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. <i>Blood</i> . 78(5):1166-72, 1991. | A6 |
| 319 | Henze G, Langermann HJ, Fengler R, Brandeis M, Evers KG, Gadner H, et al. [Acute lymphoblastic leukemia therapy study BFM 79/81 in children and adolescents: intensified reinduction therapy for patients with different risk for relapse]. <i>Klinische Pädiatrie</i> . 194(4):195-203, 1982. | A6 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 320 | Henze G, Langermann HJ, Brämswig J, Schellong G, Ludwig R, Riehm H. [Results of preventive management of the central nervous system in 275 children with acute lymphoblastic leukemia]. <i>Klinische Pädiatrie</i> . 195(3):168-75, 1983. | A1 |
| 321 | Henze G, Langermann HJ, Brämswig J, Breu H, Gadner H, Schellong G, et al. [The BFM 76/79 acute lymphoblastic leukemia therapy study (author's transl)]. <i>Klinische Pädiatrie</i> . 193(3):145-54, 1981. | A6 |
| 322 | Herold R, Stibenz D, Hartmann R, Henze G, Bühner C. Soluble I-selectin (sCD62L) in relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 119(3):677-84, 2002. | A5 |
| 323 | Herson J, Starling KA, Dymont PG, Humphrey GB, Pullen J, Vats T. Vincristine and prednisone vs vincristine, L-asparaginase, and prednisone for second remission induction of acute lymphocytic leukemia in children. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 6(4):317-23, 1979. | A1 |
| 324 | Hiddemann W, Büchner T, Heil G, Schumacher K, Diedrich H, Maschmeyer G, et al. Treatment of refractory acute lymphoblastic leukemia in adults with high dose cytosine arabinoside and mitoxantrone (HAM). <i>Leukemia</i> . 4(9):637-40, 1990. | A4 für die relevante Population |
| 325 | Higgins GR, Finklestein J, Krivit W, Hammond D. Phase II evaluation of diglycoaldehyde (Inox) in children with acute leukemia: A Children's Cancer Study Group report. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 64(4-5):625-8, 1980. | A4 für die relevante Population |
| 326 | Higgins GR, Jamin DC, Shore NA, Momparler R, Hartman G, Siegel SE. Phase I evaluation of beta-2'-deoxythioguanosine in pediatric patients with leukemia. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 69(6):699-701, 1985. | A4 für die relevante Population |
| 327 | Hijiya N, Gajjar A, Zhang Z, Sandlund JT, Ribeiro RC, Rubnitz JE, et al. Low-dose oral etoposide-based induction regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first bone marrow relapse. <i>Leukemia</i> . 18(10):1581-6, 2004. | A1 |
| 328 | Hijiya N, Gaynon P, Barry E, Silverman L, Thomson B, Chu R, et al. A multi-center phase I study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide in combination in pediatric patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Leukemia</i> . 23(12):2259-64, 2009. | A1 |
| 329 | Hijiya N, Stewart CF, Zhou Y, Campana D, Coustan-Smith E, Rivera GK, et al. Phase II study of topotecan in combination with dexamethasone, asparaginase, and vincristine in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia in first relapse. <i>Cancer</i> . 112(9):1983-91, 2008. | A6 |
| 330 | Hill JA, Li D, Hay KA, Green ML, Cherian S, Chen X et al. Infectious complications of CD19-targeted chimeric antigen receptor-modified T-cell immunotherapy. <i>Blood</i> . 131(1):121-30, 2018. | A1 |
| 331 | Hiramatsu H, Adachi S, Umeda K, Kato I, Eldjerou L, Agostinho AC, et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese pediatric and young adult patients with relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. <i>International Journal of Hematology</i> . 111(2):303-310, 2020. | A1 |
| 332 | Hiwarkar P, Arkenau HT, Treleaven J, Morgan G, Potter M, Ethell M. The feasibility of using topotecan, vinorelbine, thiotepa and gemcitabine (TVTGT) in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia/lymphoma. <i>Leukemia</i> . 22(8):1627-9, 2008. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 333 | Hoelzer, D. High-dose chemotherapy in adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Seminars in Hematology</i> . 28(3 Suppl 4):84-9, 1991. | A7 |
| 334 | Hołowiecki J, Wojnar J, Krawczyk-Kuliś M, Kruzel T, Markiewicz M, Kopera M, et al. Allogeneic and autologous bone marrow transplantation in single centre experience. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 22(Suppl 4):S100-3, 1998. | A1 |
| 335 | Hoogerbrugge PM, Gerritsen EJ, vd Does-van den Berg A, vd Berg H, Zwinderman AH, Hermans J, et al. Case-control analysis of allogeneic bone marrow transplantation versus maintenance chemotherapy for relapsed ALL in children. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 15(2):255-9, 1995. | A1 |
| 336 | Horstmann MA, Hassenpflug WA, zur Stadt U, Escherich G, Janka G, Kabisch H. Amsacrine combined with etoposide and high-dose methylprednisolone as salvage therapy in acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Haematologica</i> . 90(12):1701-3, 2005. | A1 |
| 337 | Horton TM, Ames MM, Reid JM, Krailo MD, Pendergrass T, Mosher R, et al. A phase 1 and pharmacokinetic clinical trial of paclitaxel for the treatment of refractory leukemia in children: A Children's Oncology Group Study. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 50(4):788-92, 2008. | A1 |
| 338 | Horton TM, Whitlock JA, Lu X, O'Brien MM, Borowitz MJ, Devidas M, et al. Bortezomib reinduction chemotherapy in high-risk ALL in first relapse: a report from the Children's Oncology Group. <i>British Journal of Haematology</i> . 186(2):274-85, 2019. | A1 |
| 339 | Horwitz ME, Chao NJ, Rizzieri DA, Long GD, Sullivan KM, Gasparetto C, et al. Umbilical cord blood expansion with nicotinamide provides long-term multilineage engraftment. <i>Journal of Clinical Investigation</i> . 124(7):3121-8, 2014. | A1 |
| 340 | Hossain NM, Klumpp T, Ulicny J, Garner M, Kropf PL, Mangan KF, et al. Donor Lymphocyte Infusion in Hematologic Malignancies--Good to be Fresh?. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 16(2):111-5, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 341 | Hu, Q, Hu W, Chen X, Hu S, Zhu Y, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Current situation in China; a multicenter observational study. <i>Pediatric Hematology Oncology Journal</i> . 3(3):359-63, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 342 | Hu Y, Wang J, Wei G, Yu J, Luo Y, Shi J, et al. A retrospective comparison of allogeneic and autologous chimeric antigen receptor T cell therapy targeting CD19 in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 54(8):1208-17, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 343 | Hu Y, Wu Z, Luo Y, Shi J, Yu J, Pu C, et al. Potent Anti-leukemia activities of Chimeric antigen Receptor-modified T cells against CD19 in Chinese patients with relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia. <i>Clinical Cancer Research</i> . 23(13):3297-306, 2017. | A1 |
| 344 | Huang X, Guo N, Ren H, Zhang Y, Gao Z, Lu D. An improved anti-leukemic effect achieved with donor progenitor cell infusion for relapse patients after allogeneic bone marrow transplantation. <i>Chinese Medical Journal</i> . 116(5):736-41, 2003. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 345 | Huang XJ, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Chen H, Han W. Donor lymphocyte infusion for the treatment of leukemia relapse after HLA-mismatched/haploidentical T-cell-replete hematopoietic stem cell transplantation. <i>Haematologica</i> . 92(3):414-7, 2007. | A1 |
| 346 | Huang XJ, Wang Y, Liu DH, Xu LP, Chen H, Chen YH, et al. Modified donor lymphocyte infusion (DLI) for the prophylaxis of leukemia relapse after hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced leukemia--feasibility and safety study. <i>Journal of Clinical Immunology</i> . 28(4):390-7, 2008. | A1 |
| 347 | Huguet F, Leguay T, Raffoux E, Rousselot P, Vey N, Pigneux A, et al. Clofarabine for the treatment of adult acute lymphoid leukemia: The Group for Research on Adult Acute Lymphoblastic Leukemia intergroup. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(4):847-57, 2015. | A7 |
| 348 | Hulhoven R, Michaux JL, Cornu G, Ferránt A, Bosly A, Delannoy A, et al. A phase II study of vindesine in patients with hematological malignancies. <i>Biomedicine Express</i> . 33(2):31-2, 1980. | A7 |
| 349 | Hur M, Chang YH, Lee DS, Park MH, Cho HI. Immunophenotypic and cytogenetic changes in acute leukaemia at relapse. <i>Clinical and Laboratory Haematology</i> . 23(3):173-9, 2001. | A5 |
| 350 | Hutter JJ Jr, Meyskens FL. AMSA therapy for children with lymphoblastic malignancy. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 66(3):593-4, 1982. | A7 |
| 351 | Iacoangeli M, Roselli R, Pagano L, Leone G, Marra R, Pompucci A, et al. Intrathecal chemotherapy for treatment of overt meningeal leukemia: Comparison between intraventricular and traditional intralumbar route. <i>Annals of Oncology</i> . 6(4):377-82, 1995. | A1 |
| 352 | Martín Ibáñez I, Arce Casas A, Cruz Martínez O, Estella Aguado J, Martín Mateos MA. Humoral immunity in pediatric patients with acute lymphoblastic leukaemia. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> . 31(6):303-10, 2003. | A1 |
| 353 | Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, Iglehart B, Dietrich A, Tucker N, et al. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(11):1887-94, 2017. | A1 |
| 354 | Inagaki J, Fukano R, Noguchi M, Kurauchi K, Tanioka S, Okamura J. Hematopoietic stem cell transplantation following unsuccessful salvage treatment for relapsed acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 62(4):674-9, 2015. | A5 |
| 355 | Inamoto Y, Fefer A, Sandmaier BM, Gooley TA, Warren EH, Petersdorf SH, et al. A phase I/II study of chemotherapy followed by donor lymphocyte infusion plus interleukin-2 for relapsed acute leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 17(9):1308-15, 2011. | A1 |
| 356 | Jabbour E, Stelljes M, Advani A, DeAngelo D, Gökbuget N, et al. Efficacy and Safety of Inotuzumab Ozogamicin in Patients with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in the INO-VATE Trial: outcomes by Salvage-Treatment Phase. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(Suppl 1):S191, 2019. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 357 | Jabbour E, Stelljes M, Advani A, DeAngelo D, Wang T, et al. Time from randomization to first subsequent induction/salvage therapy (ST) in patients with relapsed/refractory (R/R) acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated with inotuzumab ozogamicin (InO) in the phase 3 INO-VATE trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(15 Suppl):7025, 2019. | A1 |
| 358 | Jabbour E, Advani AS, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, Gökbuget N, et al. Prognostic implications of cytogenetics in adults with acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin. <i>American Journal of Hematology</i> . 94(4):408-16, 2019. | A1 |
| 359 | Jabbour E, Düll J, Yilmaz M, Khoury JD, Ravandi F, Jain N, et al. Outcome of patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia after blinatumomab failure: No change in the level of CD19 expression. <i>American Journal of Hematology</i> . 93(3):371-4, 2018. | A1 |
| 360 | Jabbour E, Gökbuget N, Advani A, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, et al. Impact of minimal residual disease status in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin in the phase III INO-VATE trial. <i>Leukemia Research</i> . 88:106283, 2020. | A1 |
| 361 | Jabbour E, O'Brien S, Huang X, Thomas D, Rytting M, Sasaki K, et al. Prognostic factors for outcome in patients with refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody. <i>American Journal of Hematology</i> . 90(3):193-6, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 362 | Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, Huang X, Short NJ, Thomas D, et al. Salvage Chemoimmunotherapy With Inotuzumab Ozogamicin Combined With Mini-Hyper-CVD for Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Negative Acute Lymphoblastic Leukemia: A Phase 2 Clinical Trial. <i>JAMA Oncology</i> . 4(2):230-4, 2018. | A1 |
| 363 | Jabbour E, Sasaki K, Ravandi F, Huang X, Short NJ, Khouri M, et al. Chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD, with or without blinatumomab, is highly effective in patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first salvage. <i>Cancer</i> . 124(2):4044-55, 2018. | A1 |
| 364 | Jabbour EJ, DeAngelo DJ, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, Gökbuget N, et al. Efficacy and safety analysis by age cohort of inotuzumab ozogamicin in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia enrolled in INO-VATE. <i>Cancer</i> . 124(8):1722-32, 2018. | A1 |
| 365 | Jabbour EJ, Gökbuget N, Kantarjian HM, Thomas X, Larson RA, Yoon SS, et al. Transplantation in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia who are treated with blinatumomab from a phase 3 study. <i>Cancer</i> . 125(23):4181-92, 2019. | A1 |
| 366 | Jacobsen N, Badsberg JH, Lönnqvist B, Ringdén O, Volin L, Rajantie J, et al. Graft-versus-leukaemia activity associated with CMV-seropositive donor, post-transplant CMV infection, young donor age and chronic graft-versus-host disease in bone marrow allograft recipients. The Nordic Bone Marrow Transplantation Group. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 5(6):413-8, 1990. | A4 für die relevante Population |
| 367 | Jacoby E, Bielgorai B, Avigdor A, Itzhaki O, Hutt D, Nussboim V, et al. Locally produced CD19 CAR T cells leading to clinical remissions in medullary and extramedullary relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 93(12):1485-92, 2018. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 368 | Jacquillat C, Weil M, Gemon MF, Izrael V, Schaison G, Auclerc G, et al. Evaluation of 216 four year survivors of acute leukemia. <i>Cancer</i> . 32(2):286-93, 1973. | A4 für die relevante Population |
| 369 | Jahnukainen K, Salmi TT, Kristinsson J, Müller J, Madsen B, Gustafsson G. The clinical indications for identical pathogenesis of isolated and non-isolated testicular relapses in acute lymphoblastic leukaemia. <i>Acta Paediatrica</i> . 87(6):638-43, 1998. | A1 |
| 370 | Jaime-Pérez JC, López-Razo ON, García-Arellano G, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, González-Llano O, et al. Results of Treating Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in a Low-middle Income Country: 10 Year Experience in Northeast Mexico. <i>Archives of Medical Research</i> . 47(8):668-76, 2016. | A1 |
| 371 | Jaime-Pérez JC, Pinzón-Uresti MA, Jiménez-Castillo RA, Colunga-Pedraza JE, González-Llano Ó, Gómez-Almaguer D. Relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia and outcomes at a reference center in Latin America: organomegaly at diagnosis is a significant clinical predictor. <i>Hematology</i> . 23(1):1-9, 2018. | A1 |
| 372 | Janka GE, Mack R, Helmig M, Haas RJ, Bidlingmaier F. Prolonged methotrexate infusions in children with acute leukemia in relapse and in remission and with medulloblastoma. <i>Pharmacokinetics, toxicity and clinical results</i> . <i>Oncology</i> . 41(4):225-32, 1984. | A1 |
| 373 | Janka-Schaub GE, Goebel U, Graubner U, Haas RJ, Juergens H, Spaar HJ, et al. Improved prognosis for childhood acute lymphocytic leukemia with very high white blood cell count (greater than 100/nl) with rotation of non-cross-resistant drug combinations. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> . 33:489-93, 1990. | A1 |
| 374 | Janka-Schaub GE, Winkler K, Göbel U, Graubner U, Gutjahr P, Haas RJ, et al. Rapidly rotating combination chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: preliminary results of a randomized comparison with conventional treatment. <i>Leukemia</i> . 2(12 Suppl):73s-8s, 1988. | A1 |
| 375 | Jeha S, Gandhi V, Chan KW, McDonald L, Ramirez I, Madden R, et al. Clofarabine, a novel nucleoside analog, is active in pediatric patients with advanced leukemia. <i>Blood</i> . 103(3):784-9, 2004. | A1 |
| 376 | 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. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 24(12):1917-23, 2006. | A7 |
| 377 | Jen EY, Xu Q, Schetter A, Przepiorka D, Shen YL, Roscoe D, et al. FDA approval: Blinatumomab for Patients with B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in Morphologic Remission with Minimal Residual Disease. <i>Clinical Cancer Research</i> . 25(2):473-7, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 378 | Jiang H, Li C, Yin P, Guo T, Liu L, Xia L, et al. Anti-CD19 CAR-T Therapy Bridging to Allo-HSCT for Relapsed/refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: An Open-Label Pragmatic Clinical Trial. <i>American Journal of Hematology</i> . 94(10):1113-22, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 379 | Jiang H, Liu L, Guo T, Wu Y, Ai L, Deng J, et al. Improving the safety of CAR-T cell therapy by controlling CRS-related coagulopathy. <i>Annals of Hematology</i> . 98(7):1721-32, 2019. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 380 | Johnson FL, Thomas ED. Treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia in childhood. <i>New England Journal of Medicine</i> . 310(4):263, 1984. | A7 |
| 381 | Jung SH, Lee SR, Yang DH, Lee S, Yoon JH, Lee H, et al. Efficacy and safety of blinatumomab treatment in adult Korean patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia on behalf of the Korean Society of Hematology ALL Working Party. <i>Annals of Hematology</i> . 98(1):151-8, 2019. | A1 |
| 382 | Kadia TM, Kantarjian HM, Thomas DA, O'Brien S, Estrov Z, Ravandi, et al. Phase II study of methotrexate, vincristine, pegylated-asparaginase, and dexamethasone (MOpAD) in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 90(2):120-4, 2015. | A1 |
| 383 | Kako S, Kanamori H, Kobayashi N, Shigematsu A, Nannya Y, Nakamae M, et al. Outcome after first relapse in adult patients with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 161(1):95-103, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 384 | Kanakry CG, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Smith BD, Gojo I, Kanakry JA, et al. Single-agent GVHD prophylaxis with posttransplantation cyclophosphamide after myeloablative, HLA-matched BMT for AML, ALL, and MDS. <i>Blood</i> . 124(25):3817-27, 2014. | A1 |
| 385 | Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Blood</i> . 102(7):2379-86, 2003. | A1 |
| 386 | Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. <i>New England Journal of Medicine</i> . 354(24):2542-51, 2006. | A1 |
| 387 | Kantarjian H, Stein A, Gökbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 376(9):836-47, 2017. | A1 |
| 388 | Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Jabbour E, Kebriaei P, Rytting M, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calecheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: A phase 2 study. <i>Lancet Oncology</i> . 13(4):403-11, 2012. | A4 für die relevante Population |
| 389 | Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, Kebriaei P, Jabbour E, Rytting M, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 119(15):2728-36, 2013. | A1 |
| 390 | Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khoury HJ, Brümmendorf TH, Porkka K, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. <i>Blood</i> . 123(9):1309-18, 2014. | A1 |
| 391 | Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard of care in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: Final report and long-term survival follow-up from the randomized, phase 3 INO-VATE study. <i>Cancer</i> . 125(14):2474-87, 2019. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 392 | Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 375(8):740-53, 2016. | A1 |
| 393 | Kantarjian HM, Estey EH, O'Brien S, Anaissie E, Beran M, Rios MB, et al. Intensive chemotherapy with mitoxantrone and high-dose cytosine arabinoside followed by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of patients with acute lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> . 79(4):876-81, 1992. | A4 für die relevante Population |
| 394 | Kantarjian HM, Estey EH, Plunkett W, Keating MJ, Walters RS, Iacoboni S, et al. Phase I-II clinical and pharmacologic studies of high-dose cytosine arabinoside in refractory leukemia. <i>American Journal of Medicine</i> . 81(3):387-94, 1986. | A4 für die relevante Population |
| 395 | Kantarjian HM, Su Y, Jabbour EJ, Bhattacharyya H, Yan E, Cappelleri JC, et al. Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 124(10):2151-60, 2018. | A1 |
| 396 | Kantarjian HM, Thomas D, Ravandi F, Faderl S, Jabbour E, Garcia-Manero G, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. <i>Cancer</i> . 116(24):5568-74, 2010. | A4 für die relevante Population |
| 397 | Kantarjian, HM. Inotuzumab ozogamicin, a nonchemotherapy option for relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 17(5):268-70, 2019. | A7 |
| 398 | Kaplan JB, Platanias LC, Giles FJ. Predicting resistance to dasatinib therapy for patients with Philadelphia-positive leukemia with prior tyrosine kinase inhibitor failure. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(7):1922-3, 2015. | A7 |
| 399 | Karbasian-Esfahani M, Wiernik PH, Novik Y, Paietta E, Dutcher JP. Idarubicin and standard-dose cytosine arabinoside in adults with recurrent and refractory acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 101(6):1414-9, 2004. | A1 |
| 400 | Karp JE, Giles FJ, Gojo I, Morris L, Greer J, Johnson B, et al. A phase I study of the novel ribonucleotide reductase inhibitor 3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP, Triapine) in combination with the nucleoside analog fludarabine for patients with refractory acute leukemias and aggressive myeloproliferative disorders. <i>Leukemia Research</i> . 32(1):71-7, 2008. | A1 |
| 401 | Karp JE, Passaniti A, Gojo I, Kaufmann S, Bible K, Garimella TS, et al. Phase I and pharmacokinetic study of flavopiridol followed by 1-β-D-arabinofuranosylcytosine and mitoxantrone in relapsed and refractory adult acute leukemias. <i>Clinical Cancer Research</i> . 11(23):8403-12, 2005. | A1 |
| 402 | Karp JE, Smith BD, Resar LS, Greer JM, Blackford A, Zhao M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bolus-infusion flavopiridol followed by cytosine arabinoside and mitoxantrone for acute leukemias. <i>Blood</i> . 117(12):3302-10, 2011. | A1 |
| 403 | Karp JE, Thomas BM, Greer JM, Sorge C, Gore SD, Pratz KW, et al. Phase I and pharmacologic trial of cytosine arabinoside with the selective checkpoint 1 inhibitor Sch 900776 in refractory acute leukemias. <i>Clinical Cancer Research</i> . 18(24):6723-31, 2012. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 404 | Kaspers GJL, Niewerth D, Wilhelm BAJ, Scholte-van Houtem P, Lopez-Yurda M, Berkhof J, et al. An effective modestly intensive re-induction regimen with bortezomib in relapsed or refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 81(4):523-7, 2018. | A1 |
| 405 | Kataoka I, Kami M, Takahashi S, Kodera Y, Miyawaki S, Hirabayashi N, et al. Clinical impact of graft-versus-host disease against leukemias not in remission at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from related donors. The Japan society for hematopoietic cell transplantation working party. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 34(8):711-9, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 406 | Kato K, Kato M, Hasegawa D, Kawasaki H, Ishida H, Okamoto Y, et al. Comparison of transplantation with reduced and myeloablative conditioning for children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 125(8):1352-4, 2015. | A7 |
| 407 | Kato M, Horikoshi Y, Okamoto Y, Takahashi Y, Hasegawa D, Koh K, et al. Second allogeneic hematopoietic SCT for relapsed ALL in children. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 47(10):1307-11, 2012. | A5 |
| 408 | Kato M, Manabe A, Saito AM, Koh K, Inukai T, Ogawa C, et al. Outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia with very late relapse: a retrospective analysis by the Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG). <i>International Journal of Hematology</i> . 101(1):52-7, 2015. | A5 |
| 409 | Kato M, Takahashi Y, Tomizawa D, Okamoto Y, Inagaki J, Koh K, et al. Comparison of Intravenous with Oral Busulfan in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Myeloablative Conditioning Regimens for Pediatric Acute Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(12):1690-4, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 410 | Kaufmann SH, Karp JE, Litzow MR, Mesa RA, Hogan W, Steensma DP, et al. Phase I and pharmacological study of cytarabine and tanespimycin in relapsed and refractory acute leukemia. <i>Haematologica</i> . 96(11):1619-26, 2011. | A1 |
| 411 | Kearney PJ, Baumer JH, Howlett BC. Marrow relapse on maintenance chemotherapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Cancer</i> . 40(6):890-7, 1979. | A4 |
| 412 | Keil F, Prinz E, Kalhs P, Lechner K, Moser K, Schwarzinger I, et al. Treatment of leukemic relapse after allogeneic stem cell transplantation with cytoreductive chemotherapy and/or immunotherapy or second transplants. <i>Leukemia</i> . 15(3):355-61, 2001. | A1 |
| 413 | Kelly ME1, Lu X, Devidas M, Camitta B, Abshire T, Bernstein ML, et al. Treatment of relapsed precursor-B acute lymphoblastic leukemia with intensive chemotherapy: POG (Pediatric Oncology Group) study 9411 (SIMAL 9). <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 35(7):509-13, 2013. | A6 |
| 414 | Kern W, Schleyer E, Unterhalt M, Wörmann B, Büchner T, Hiddemann W. High antileukemic activity of sequential high dose cytosine arabinoside and mitoxantrone in patients with refractory acute leukemias: Results of a clinical phase II study. <i>Cancer</i> . 79(1):59-68, 1997. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 415 | Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Remberger M, Kroeger N, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 22(14):2816-25, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 416 | Kimball JC, Herson J, Sullivan MP. Favorable response to maintenance therapy of second or subsequent remissions in childhood acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 46(5):1093-7, 1980. | A1 |
| 417 | Klaassen ILM, van Els AL, van de Wetering MD, van Ommen CH. Increasing Incidence and Recurrence Rate of Venous Thromboembolism in Paediatric Oncology Patients in One Single Centre Over 25 Years. <i>Thrombosis and Haemostasis</i> . 117(11):2156-62, 2017. | A1 |
| 418 | Klock JC, Vuckovich N. Bone marrow transplantation in the treatment of acute leukemia. <i>Oncology</i> . 29(2):147-51, 1974. | A4 für die relevante Population |
| 419 | Ko RH, Ji L, Barnette P, Bostrom B, Hutchinson R, Raetz E, Seibel NL, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(4):648-54, 2010. | A5 |
| 420 | Kobulnicky DJ, Sabo RT, Sharma S, Shubar Ali AS, Kobulnicky KM, Roberts CH, et al. The influence of lymphoid reconstitution kinetics on clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(12):2973-81, 2018. | A1 |
| 421 | Koh KN, Im HJ, Kim H, Kang HJ, Park KD, Shin HY, et al. Outcome of Reinduction Chemotherapy with a Modified Dose of Idarubicin for Children with Marrow-Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (CALL)-0603 Study. <i>Journal of Korean Medical Science</i> . 32(4):642-9, 2017. | A5 |
| 422 | Kolb EA, Steinherz PG. A new multidrug reinduction protocol with topotecan, vinorelbine, thiopeta, dexamethasone, and gemcitabine for relapsed or refractory acute leukemia. <i>Leukemia</i> . 17(10):1967-72, 2003. | A1 |
| 423 | Koller CA, Kantarjian HM, Feldman EJ, O'Brien S, Rios MB, Estey E, et al. A Phase I-II trial of escalating doses of mitoxantrone with fixed doses of cytarabine plus fludarabine as salvage therapy for patients with acute leukemia and the blastic phase of chronic myelogenous leukemia. <i>Cancer</i> . 86(11):2246-51, 1999. | A1 |
| 424 | Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, O'Brien S, Rios MB, Kornblau S, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 11(12):2039-44, 1997. | A1 |
| 425 | Koomagi R, Zintl F, Sauerbrey A, Volm M. Vascular endothelial growth factor in newly diagnosed and recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia as measured by real-time quantitative polymerase chain reaction. <i>Clinical Cancer Research</i> . 7(11):3381-4, 2001. | A4 |
| 426 | Kozlowski P, Åström M, Ahlberg L, Bernell P, Hulegårdh E, Hägglund H, et al. High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007. <i>Haematologica</i> . 97(9):1414-21, 2012. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 427 | Krishnan S, Wade R, Moorman AV, Mitchell C, Kinsey SE, Eden TO, et al. Temporal changes in the incidence and pattern of central nervous system relapses in children with acute lymphoblastic leukaemia treated on four consecutive Medical Research Council trials, 1985-2001. <i>Leukemia</i> . 24(2):450-9, 2010. | A5 |
| 428 | Kuchimanchi M, Zhu M, Clements JD, Doshi S. Exposure–response analysis of blinatumomab in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia and comparison with standard of care chemotherapy. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> . 85(4):807-17, 2019. | A1 |
| 429 | Kuhlen M, Bader P, Sauer M, Albert MH, Gruhn B, Gungör T, et al. Low incidence of symptomatic osteonecrosis after allogeneic HSCT in children with high-risk or relapsed ALL – results of the ALL-SCT 2003 trial. <i>British Journal of Haematology</i> . 183(1):104-9, 2018. | A4 |
| 430 | Kuhlen M, Bleckmann K, Mörücke A, Schrappe M, Vieth S, Escherich G, et al. Neurotoxic side effects in children with refractory or relapsed T-cell malignancies treated with nelarabine based therapy. <i>British Journal of Haematology</i> . 179(2):272-83, 2017. | A1 |
| 431 | Kuhlen M, Willasch AM, Dalle JH, Wachowiak J, Yaniv I, Ifversen M, et al. Outcome of relapse after allogeneic HSCT in children with ALL enrolled in the ALL-SCT 2003/2007 trial. <i>British Journal of Haematology</i> . 180(1):82-9, 2018. | A1 |
| 432 | Kulkarni KP, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Pattern of relapsed disease in childhood all: Experience from a single tertiary care center in North India. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 26(6):398-406, 2009. | A4 |
| 433 | Kulkarni KP, Marwaha RK, Trehan A, Bansal D. Survival outcome in childhood ALL: Experience from a tertiary care centre in North India. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 53(2):168-73, 2009. | A1 |
| 434 | Kumar AJ, Vassilev P, Loren AW, Luger SM, Reshef R, Gill S, et al. Time to unrelated donor leukocyte infusion is longer, but incidence of GVHD and overall survival are similar for recipients of unrelated DLI compared to matched sibling DLI. <i>American Journal of Hematology</i> . 91(4):426-9, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 435 | Kumar L, Malik PS, Prakash G, Prabu R, Radhakrishnan V, Katyal S, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation-what determines the outcome: An experience from North India. <i>Annals of Hematology</i> . 90(11):1317-28, 2011. | A4 für die relevante Population |
| 436 | Kumar P, Mulhern RK, Regine WF, Rivera GK, Kun LE. A prospective neurocognitive evaluation of children treated with additional chemotherapy and craniospinal irradiation following isolated central nervous system relapse in acute lymphoblastic leukemia. <i>International Journal of Radiation Oncology Biology Physics</i> . 31(3):561-6, 1995. | A4 |
| 437 | Kung FH, Nythan WL, Cuttner J, Falkson G, Lanzkowsky P, Del Duca V, et al. Vincristine, prednisone and L-asparaginase in the induction of remission in children with acute lymphoblastic leukemia following relapse. <i>Cancer</i> . 41(2):428-34, 1978. | A6 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 438 | Kurnaz F, Sahin C, Kaynar L, Pala C, Sivgin S, Altuntas F, et al. Factors affecting survival in acute leukemia with donor lymphocyte infusion in the first relapse after allogeneic stem cell transplantation. <i>Journal of B.U.ON.</i> 21(1):227-34, 2016. | A1 |
| 439 | Kurosawa S, Fukuda T, Tajima K, Saito B, Fuji S, Yokoyama H, et al. Outcome of 93 patients with relapse or progression following allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>American Journal of Hematology.</i> 84(12):815-20, 2009. | A4 für die relevante Population |
| 440 | Kurtzberg J, Asselin B, Bernstein M, Buchanan GR, Pollock BH, Camitta BM, et al. Polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase versus native L-asparaginase in combination with standard agents for children with acute lymphoblastic leukemia in second bone marrow relapse: A children's Oncology Group Study (POG 8866). <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology.</i> 33(8):610-6, 2011. | A6 |
| 441 | Kurtzberg J, Ernst TJ, Keating MJ, Gandhi V, Hodge JP, Kisor DF, et al. Phase I study of 506U78 administered on a consecutive 5-day schedule in children and adults with refractory hematologic malignancies. <i>Journal of Clinical Oncology.</i> 23(15):3396-403, 2005. | A1 |
| 442 | Lafage-Pochitaloff M, Baranger L, Hunault M, Cuccuini W, Lefebvre C, Bidet A, et al. Impact of cytogenetic abnormalities in adults with Ph-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood.</i> 130(16):1832-44, 2017. | A1 |
| 443 | Lampkin BC, Levine AS, Levy H, Krivit W, Hammond D. Phase II trial of a complex polyribonucleosinic-polyribocytidylic acid with poly-L-lysine and carboxymethyl cellulose in the treatment of children with acute leukemia and neuroblastoma: A report from the children's cancer study group. <i>Cancer Research.</i> 45(11 Pt2):5904-9, 1985. | A1 |
| 444 | Lampkin BC, Levine AS, Levy H, Krivit W, Hammond D. Phase II trial of poly(I,C)-LC, an interferon inducer, in the treatment of children with acute leukemia and neuroblastoma: A report from the children's cancer study group. <i>Journal of Biological Response Modifiers.</i> 4(5):531-7, 1985. | A1 |
| 445 | Land VJ, Thomas PR, Boyett JM, Glicksman AS, Culbert S, Castleberry RP, et al. Comparison of maintenance treatment regimens for first central nervous system relapse in children with acute lymphocytic leukemia. A Pediatric Oncology Group study. <i>Cancer.</i> 56(1):81-7, 1985. | A1 |
| 446 | Lang P, Teltschik HM, Feuchtinger T, Müller I, Pfeiffer M, Schumm M, et al. Transplantation of CD3/CD19 depleted allografts from haploidentical family donors in paediatric leukaemia. <i>British Journal of Haematology.</i> 165(5):688-98, 2014. | A4 für die relevante Population |
| 447 | Langston JA, Sundaram V, Periyakoil VS, Muffly L. Healthcare Utilization is High in Adult Patients Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation.</i> 25(8):1659-65, 2019. | A1 |
| 448 | Larson RA, Geller RB, Janisch L, Milton J, Grochow LB, Ratain MJ. Encephalopathy is the dose-limiting toxicity of intravenous hepsulfam: results of a phase I trial in patients with advanced hematological malignancies. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology.</i> 36(3):204-10, 1995. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 449 | Lauer SJ, Ochs J, Pollock BH, Buchanan GR. Recombinant alpha-2B interferon treatment for childhood T-lymphoblastic disease in relapse: A pediatric oncology group phase II study. <i>Cancer</i> . 74(1):197-202, 1994. | A6 |
| 450 | Laver JH, Barredo JC, Amylon M, Schwenn M, Kurtzberg J, Camitta BM, et al. Effects of cranial radiation in children with high risk T cell acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group report. <i>Leukemia</i> . 14(3):369-73, 2000. | A1 |
| 451 | Lawson SE, Harrison G, Richards S, Oakhill A, Stevens R, Eden OB, et al. The UK experience in treating relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: A report on the Medical Research Council UKALLR1 study. <i>British Journal of Haematology</i> . 108(3):531-43, 2000. | A6 |
| 452 | Leahey AM, Bunin NJ, Belasco JB, Meek R, Scher C, Lange BJ. Novel multiagent chemotherapy for bone marrow relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 34(5):313-8, 2000. | A5 |
| 453 | Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: A phase 1 dose-escalation trial. <i>Lancet</i> . 385(9967):517-28, 2015. | A1 |
| 454 | Legha SS, Keating MJ, Zander AR, McCredie KB, Bodey GP, Freireich EJ. 4'-(9-Acridinylamino) methanesulfon-m-anisidide (AMSA): a new drug effective in the treatment of adult acute leukemia. <i>Annals of Internal Medicine</i> . 93(1):17-21, 1980. | A1 |
| 455 | Leung AW, Vincent L, Chiang AK, Lee AC, Cheng FW, Cheuk DK, et al. Prognosis and outcome of relapsed acute lymphoblastic leukemia: A Hong Kong pediatric hematology and Oncology Study Group report. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 59(3):454-60, 2012. | A1 |
| 456 | Leung AY, Tse E, Hwang YY, Chan TS, Gill H, Chim CS, et al. Primary treatment of leukemia relapses after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning second transplantation from the original donor. <i>American Journal of Hematology</i> . 88(6):485-91, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 457 | Levine JE, Barrett AJ, Zhang MJ, Arora M, Pulsipher MA, Bunin N, et al. Donor leukocyte infusions to treat hematologic malignancy relapse following allo-SCT in a pediatric population. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 42(3):201-5, 2008. | A1 |
| 458 | Li N, Wang SA, Lin P, Jabbour E, Thompson P, Chen Z, et al. Relapsed B-acute lymphoblastic leukemia with aberrant myeloperoxidase expression following CAR T-cell therapy: A diagnostic challenge. <i>American Journal of Hematology</i> . 94(9):1049-51, 2019. | A1 |
| 459 | Li X, Liu L, Zhang Y, Qu Q, Yao Y, Wang T, et al. Efficacy of cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor (CAG) regimen compared to FLAG regimen for adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia Research</i> . 39(11):1201-6, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 460 | Lie AK, Au WY, Liang R. Haematopoietic stem cell transplantation in Hong Kong. <i>Hong Kong Medical Journal</i> . 15(3 Suppl 3):17-21, 2009. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 461 | Liedtke M, Dunn T, Dinner S, Coutré SE, Berube C, Gotlib J, et al. Salvage therapy with mitoxantrone, etoposide and cytarabine in relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia Research</i> . 38(12):1441-5, 2014. | A1 |
| 462 | Liew E, Atenafu EG, Schimmer AD, Yee KW, Schuh AC, Minden MD, et al. Outcomes of adult patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia following frontline treatment with a pediatric regimen. <i>Leukemia Research</i> . 36(12):1517-20, 2012. | A1 |
| 463 | Liga M, Triantafyllou E, Tiniakou M, Lambropoulou P, Karakantza M, Zoumbos NC, et al. High Alloreactivity of Low-Dose Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion in Patients with Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation with an Alemtuzumab-Containing Conditioning Regimen. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(1):75-81, 2013. | A1 |
| 464 | Lilleyman, JS, Campbell RHA. Vindesine in relapsed childhood ALL. A pilot study by the United Kingdom children's cancer study group. <i>European Paediatric Haematology and Oncology</i> . 1(1):37-8, 1984. | A1 |
| 465 | Lilly MB, Ottmann OG, Shah NP, Larson RA, Reiffers JJ, Ehninger G, et al. Dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia who failed imatinib: Results from a phase 3 study. <i>American Journal of Hematology</i> . 85(3):164-70, 2010. | A4 für die relevante Population |
| 466 | Lin S, Zhang C, Ye S. Preliminary experience of tigecycline treatment for infection in children with hematologic malignancies. <i>International Journal of Clinical Pharmacy</i> . 40(5):1030-6, 2018. | A1 |
| 467 | Liu L, Jiao W, Zhang Y, Qu Q, Li X, Wu D. Efficacy of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) compared to Hyper-CVAD regimen as salvage chemotherapy in relapsed/refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia Research</i> . 39(3):323-8, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 468 | Liu L, Qu Q, Jiao W, Zhang Y, Li X, Ding C, et al. Increasing aclarubicin dose in low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) is efficacious as salvage chemotherapy for relapsed/refractory mixed-phenotype acute leukemia. <i>Leukemia Research</i> . 39(8):805-11, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 469 | Locatelli F, Rocha V, Chastang C, Arcese W, Michel G, Abecasis M, et al. Factors associated with outcome after cord blood transplantation in children with acute leukemia. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. <i>Blood</i> . 93(11):3662-71, 1999. | A4 für die relevante Population |
| 470 | 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. <i>British Journal of Haematology</i> . 147(3):371-8, 2009. | A7 |
| 471 | Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, Bonetti F, Dini G, Prete A, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. <i>Blood</i> . 95(5):1572-9, 2000. | A6 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 472 | Locke F, Agarwal R, Kunnavakkam R, van Besien K, Larson RA, Odenike O, et al. A novel clofarabine bridge strategy facilitates allogeneic transplantation in patients with relapsed/refractory leukemia and high-risk myelodysplastic syndromes. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 48(11):1437-43, 2013. | A1 |
| 473 | Lockhart S, Plunkett W, Jeha S, Ramirez I, Zipf T, Cork A, et al. High-dose mercaptopurine followed by intermediate-dose cytarabine in relapsed acute leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 12(3):587-95, 1994. | A1 |
| 474 | Lönnnerholm G, Simonsson B, Arvidson J, Bengtsson M, Carlson K, Hagberg H, et al. Autologous bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Acta Paediatrica</i> . 81(12):1017-22, 1992. | A4 für die relevante Population |
| 475 | Lou X, Zhao C, Chen H. Unrelated donor umbilical cord blood transplant versus unrelated hematopoietic stem cell transplant in patients with acute leukemia: A meta-analysis and systematic review. <i>Blood Reviews</i> . 32(3):192-202, 2018. | A5 |
| 476 | Lu A, Fang Y, Du X, Li Y, Cai Z, Yu K, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of clofarabine in Chinese pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia: a phase II, multi-center study. <i>Blood Cancer Journal</i> . 6:e400, 2016. | A7 |
| 477 | Lund TC, Ahn KW, Tecca HR, Hilgers MV, Abdel-Azim H, Abraham A, et al. Outcomes after Second Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Young Adults with Relapsed Acute Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(2):301-6, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 478 | Ma J, Liu T, Jin J, Hu J, Liu Q, Wang J, et al. An observational study of Chinese adults with relapsed/refractory Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia. <i>International Journal of Hematologic Oncology</i> . 7(2):IJH06, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 479 | Ma L, Hao S, Diong C, Goh YT, Gopalakrishnan S, Ho A, et al. Pre-transplant achievement of negativity in minimal residual disease and French-American-British L1 morphology predict superior outcome after allogeneic transplant for Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: An analysis of Southeast Asian patients. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(5):1362-9, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 480 | Ma SK, Chan GC, Ha SY, Chiu DC, Lau YL, Chan LC. Clinical presentation, hematologic features and treatment outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia: A review of 73 cases in Hong Kong. <i>Hematological Oncology</i> . 15(3):141-9, 1997. | A1 |
| 481 | Ma X, Wu D, Sun A, Qiu H, Fu Z, Wu X, et al. The value of monitoring minimal residual disease in the patients with donor lymphocyte infusion as intervention of relapsed/ refractory acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. <i>American Journal of Hematology</i> . 85(2):141-2, 2010. | A7 |
| 482 | Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LC. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 25(36):5800-7, 2007. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 483 | Manabe A, Kawasaki H, Shimada H, Kato I, Kodama Y, Sato A, et al. Imatinib use immediately before stem cell transplantation in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Results from Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) Study Ph(+)-ALL04. <i>Cancer Medicine</i> . 4(5):682-9, 2015. | A1 |
| 484 | Mandal C, Tringali C, Mondal S, Anastasia L, Chandra S, Venerando B, et al. Down regulation of membrane-bound Neu3 constitutes a new potential marker for childhood acute lymphoblastic leukemia and induces apoptosis suppression of neoplastic cells. <i>International Journal of Cancer</i> . 126(2):337-49, 2010. | A5 |
| 485 | Mandelli F, Annino L, Rotoli B. The GIMEMA ALL 0183 trial: Analysis of 10-year follow-up. <i>British Journal of Haematology</i> . 92(3):665-72, 1996. | A4 für die relevante Population |
| 486 | GIMEMA Cooperative Group. GIMEMA ALL 0183: A multicentric study on adult acute lymphoblastic leukaemia in Italy. <i>British Journal of Haematology</i> . 71(3):377-86, 1989. | A1 |
| 487 | Mandelli F, Testi AM, Aloe Spiriti MA, Giona F, Meloni G, Moleti ML, et al. Evaluation of a polychemotherapeutic regimen including Idarubicin (4-demethoxydaunorubicin) in relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Haematologica</i> . 71(1):34-8, 1986. | A1 |
| 488 | Mann G, Attarbaschi A, Schrappe M, De Lorenzo P, Peters C, Hann I, et al. Improved outcome with hematopoietic stem cell transplantation in a poor prognostic subgroup of infants with mixed-lineage-leukemia (MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia: Results from the Interfant-99 Study. <i>Blood</i> . 116(15):2644-50, 2010. | A1 |
| 489 | Maraninchi D, Vey N, Viens P, Stoppa AM, Archimbaud E, Attal M, et al. A phase II study of interleukin-2 in 49 patients with relapsed or refractory acute leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 31(3-4):343-9, 1998. | A1 |
| 490 | Marjerrison S, Antillon F, Fu L, Martinez R, Vasquez R, Bonilla M, Howard SC, et al. Outcome of children treated for relapsed acute lymphoblastic leukemia in Central America. <i>Cancer</i> . 119(6):1277-83, 2013. | A2 |
| 491 | Marks D, DeAngelo D, Jabbour E, Advani A, O'Brien S, Wang T, et al. More or Less? Impact of Dose Number on Outcomes of Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Inotuzumab Ozogamicin. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 19(Suppl 1):S190-1, 2019. | A7 |
| 492 | Marks D, DeAngelo D, Stelljes M, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, et al. Inotuzumab ozogamicin treatment in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: analysis from ino-vate by bone marrow blast percentage. <i>Hemasphere</i> . 2(S1):42, 2018. | A7 |
| 493 | Marks DI, Kebriaei P, Stelljes M, Gökbuget N, Kantarjian H, Advani AS, et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation after Inotuzumab Ozogamicin Treatment for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(9):1720-9, 2019. | A1 |
| 494 | Marks DI, Paietta EM, Moorman AV, Richards SM, Buck G, DeWald G, et al. T-cell acute lymphoblastic leukemia in adults: Clinical features, immunophenotype, cytogenetics, and outcome from the large randomized prospective trial (UKALL XII/ECOG 2993). <i>Blood</i> . 114(25):5136-45, 2009. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 495 | Martelli MF, Ianni MD, Ruggeri L, Falzetti F, Carotti A, Reisner Y, et al. Next generation HLA-haploidentical HSCT. Bone Marrow Transplantation. 50 Suppl 2:S63-6, 2015. | A1 |
| 496 | Martelli N, Mathieu O, Margueritte G, Bozonnet MC, Daurès JP, Bressolle F, et al. Methotrexate pharmacokinetics in childhood acute lymphoblastic leukaemia: A prognostic value ?. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 36(2):237-45, 2011. | A1 |
| 497 | Martinelli G, Stock W, Stelljes M, DeAngelo D, Gökbuget N, Advani a, et al. Outcomes with inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Hemasphere. 2(S1):45, 2018. | A7 |
| 498 | Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O, Gökbuget N, Topp MS, et al. Complete hematologic and molecular response in adult patients with relapsed/refractory philadelphia chromosome-positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia following treatment with blinatumomab: Results from a phase II, single-arm, multicenter study. Journal of Clinical Oncology. 35(16):1795-802, 2017. | A1 |
| 499 | Martino R, Bellido M, Brunet S, Sureda A, Peyret M, Guàrdia R, et al. Allogeneic or autologous stem cell transplantation following salvage chemotherapy for adults with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplantation. 21(10):1023-7, 1998. | A4 für die relevante Population |
| 500 | Martino R, Bellido M, Brunet S, Altés A, Sureda A, Guàrdia R, et al. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: Results of a prospective trial. Haematologica. 84(6):505-10, 1999. | A4 für die relevante Population |
| 501 | Martino R, Giralt S, Caballero MD, Mackinnon S, Corradini P, Fernández-Avilés F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: a feasibility study. Haematologica. 88(5):555-60, 2003. | A1 |
| 502 | Masurekar A, Fong C, Hussein A, Revesz T, Hoogerbrugge PM, Love S, et al. The optimal use of PEG-asparaginase in relapsed ALL--lessons from the ALLR3 Clinical Trial. Blood Cancer Journal. 4:e203, 2014. | A7 |
| 503 | Masurekar AN, Parker CA, Shanyinde M, Moorman AV3, Hancock JP, Sutton R, et al. Outcome of central nervous system relapses in childhood acute lymphoblastic Leukaemia - Prospective open cohort analyses of the ALLR3 trial. PLoS ONE. 9(1):e108107, 2014. | A5 |
| 504 | Matlawska-Wasowska K, Kang H, Devidas M, Wen J, Harvey RC, Nickl CK, et al. MLL rearrangements impact outcome in HOXA-deregulated T-lineage acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group Study. Leukemia. 30(9):1909-12, 2016. | A5 |
| 505 | Matsumoto K, Yamamoto W, Ogusa E, Ishigatsubo Y, Kanamori H. Prognostic index for relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplant. Leukemia and Lymphoma. 55(12):2808-12, 2014. | A4 für die relevante Population |
| 506 | Matsuzaki A, Ishii E, Nagatoshi Y, Eguchi H, Koga H, Yanai F, et al. Long-term outcome of treatment with protocols AL841, AL851, and ALHR88 in children with acute lymphoblastic leukemia: results obtained by the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. International Journal of Hematology. 73(3):369-77, 2001. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 507 | Matsuzaki A, Nagatoshi Y, Inada H, Nakayama H, Yanai F, Ayukawa H, et al. Prognostic factors for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: Impact of allogeneic stem cell transplantation - A report from the Kyushu-Yamaguchi Children's Cancer Study Group. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 45(2):111-20, 2005. | A5 |
| 508 | Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 371(16):1507-17, 2014. | A4 für die relevante Population |
| 509 | McGregor BA, Brown AW, Osswald MB, Savona MR. The use of higher dose clofarabine in adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>American Journal of Hematology</i> . 84(4):228-30, 2009. | A1 |
| 510 | Mehta J, Powles R, Horton C, Milan S, Treleaven J, Tait D, et al. Bone marrow transplantation for primary refractory acute leukaemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 14(3):415-8, 1994. | A4 für die relevante Population |
| 511 | Mehta J, Powles R, Singhal S, Horton C, Tait D, Treleaven J. Melphalan-total body irradiation and autologous bone marrow transplantation for adult acute leukemia beyond first remission. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 18(1):119-23, 1996. | A4 für die relevante Population |
| 512 | Mehta PA, Davies SM. Pre-transplant minimal residual disease in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 48(1):1-2, 2007. | A7 |
| 513 | Mengarelli A, Iori A, Guglielmi C, Romano A, Cerretti R, Torromeo C, et al. Standard versus alternative myeloablative conditioning regimens in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high-risk acute leukemia. <i>Haematologica</i> . 87(1):52-8, 2002. | A4 für die relevante Population |
| 514 | Menon NN, Jenkins LM, Cui H, Jenkins C, Anwer F, Yeager AM, et al. Factors associated with improved outcomes after second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed pediatric leukemia. <i>Annals of Hematology</i> . 95(4):637-44, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 515 | Messina C, Cesaro S, Pillon M, Gazzola MV, Destro R, Calore E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a pediatric single center experience. <i>Haematologica</i> . 87(8 Suppl):20-3, 2002. | A1 |
| 516 | Messina C, Locatelli F, Lanino E, Uderzo C, Zacchello G, Cesaro S, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. <i>British Journal of Haematology</i> . 122(1):118-27, 2003. | A1 |
| 517 | Messina C, Rondelli R, Valsecchi MG, Rossetti F, Miniero R, Meloni G, et al. Autologous bone marrow transplantation for extramedullary relapse in childhood leukemia. The AIEOP Group and the FONOP. <i>Italian Association of Pediatric Hemato/Oncology</i> . <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 18 Suppl 2:40-2, 1996. | A1 |
| 518 | Messina C, Valsecchi MG, Aricò M, Locatelli F, Rossetti F, Rondelli R, et al. Autologous bone marrow transplantation for treatment of isolated central nervous system relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 21(1):9-14, 1998. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 519 | Messinger Y, Gaynon P, Raetz E, Hutchinson R, Dubois S, Glade-Bender J, et al. Phase I study of bortezomib combined with chemotherapy in children with relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL): A report from the therapeutic advances in childhood leukemia (TACL) consortium. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 55(2):254-9, 2010. | A1 |
| 520 | Messinger YH, Gaynon PS, Sposto R, van der Giessen J, Eckroth E, Malvar J, et al. Bortezomib with chemotherapy is highly active in advanced B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Therapeutic Advances in Childhood Leukemia and Lymphoma (TACL) Study. <i>Blood</i> . 120(2):285-90, 2012. | A6 |
| 521 | Meyers FJ, Welborn J, Lewis JP, Flynn N. Infusion carboplatin treatment of relapsed and refractory acute leukemia: evidence of efficacy with minimal extramedullary toxicity at intermediate doses. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 7(2):173-8, 1989. | A1 |
| 522 | Meyr F, Escherich G, Mann G, Klingebiel T, Kulozik A, Rossig C, et al. Outcomes of treatment for relapsed acute lymphoblastic leukaemia in children with Down syndrome. <i>British Journal of Haematology</i> . 162(1):98-106, 2013. | A5 |
| 523 | 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. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 53(9):1693-8, 2012. | A7 |
| 524 | Michallet M, Tanguy ML, Socié G, Thiébaud A, Belhabri A, Milpied N, et al. Second allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: A survey of the Societe Francaise de Greffe de Moelle (SFGM). <i>British Journal of Haematology</i> . 108(2):400-7, 2000. | A4 für die relevante Population |
| 525 | Micic, D, Slavkovic B, Rasovic Gvozdenovic N, Kuzmanovic M, Dokmanovic L, Krstovski N, et al. History of treatment and long-term outcome in children with acute lymphoblastic leukaemia in Serbia. <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology</i> . 4:174-7, 2011. | A1 |
| 526 | Mielcarek M, Storer BE, Flowers ME, Storb R, Sandmaier BM, Martin PJ. Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 13(10):1160-8, 2007. | A1 |
| 527 | Miniero R, Saracco P, Pastore G, Zurlo MG, Terracini B, Rosso P, et al. Relapse after first cessation of therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: a 10-year follow-up study. <i>Italian Association of Pediatric Hematology-Oncology (AIEOP). Medical and Pediatric Oncology</i> . 24(2):71-6, 1995. | A1 |
| 528 | Mirro J Jr, Kalwinsky DK, Grier HE, Santana VM, Mason C, Murphy SB, et al. Effective reinduction therapy for childhood acute nonlymphoid leukemia using simultaneous continuous infusions of teniposide and amsacrine. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 24(2):123-7, 1989. | A1 |
| 529 | Miser JS, Roloff J, Blatt J, Reaman GH, Krailo MD, Hammond GD. Lack of significant activity of 2'-deoxycoformycin alone or in combination with adenine arabinoside in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: A randomized Phase II trial from the Childrens Cancer Study Group. <i>American Journal of Clinical Oncology</i> . 15(6):490-3, 1992. | A6 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 530 | Miser JS, Smithson WA, Krivit W, Hughes CH, Davis D, Krailo MD, et al. Phase II trial of indicine N-oxide in relapsed acute leukemia of childhood: A report from the Childrens Cancer Study Group. <i>American Journal of Clinical Oncology</i> . 15(2):135-40, 1992. | A1 |
| 531 | Miyamoto T, Fukuda T, Nakashima M, Henzan T, Kusakabe S, Kobayashi N, et al. Donor Lymphocyte Infusion for Relapsed Hematological Malignancies after Unrelated Allogeneic Bone Marrow Transplantation Facilitated by the Japan Marrow Donor Program. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(6):938-44, 2017. | A4 für die relevante Population |
| 532 | Mo XD, Kong J, Zhao T, Xu LP, Zhang XH, Liu DH, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors, treatment, and clinical outcomes. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 20(12):2023-8, 2014. | A4 für die relevante Population |
| 533 | Moe, PJ, Seidel H, Wesenberg F, Stokland T, Hapnes C. High-dose methotrexate (4-8 g/m ² /24 hr) in childhood acute lymphocytic leukemia. <i>International Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 5(2-4):155-62, 1998. | A1 |
| 534 | Morland BJ1, Shaw PJ. Induction toxicity of a modified memorial Sloan-Kettering-New York II protocol in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia: A single institution study. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 27(3):139-44, 1996. | A1 |
| 535 | Morris EC, Harrison G, Bailey CC, Hann IM, Hill FG, Gibson BE, et al. Prognostic factors and outcome for children after second central nervous system relapse of acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 120(5):787-9, 2003. | A5 |
| 536 | Mortimer J, Blinder MA, Schulman S, Appelbaum FR, Buckner CD, Clift RA, et al. Relapse of acute leukemia after marrow transplantation: Natural history and results of subsequent therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 7(1):50-7, 1989. | A4 für die relevante Population |
| 537 | Mossé YP, Fox E, Teachey DT, Reid JM, Safgren SL, Carol H, et al. A phase II study of alisertib in children with recurrent/refractory solid tumors or leukemia: Children's Oncology Group Phase I and pilot Consortium (ADVL0921). <i>Clinical Cancer Research</i> . 25(11):3229-38, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 538 | Mrsić M, Horowitz MM, Atkinson K, Biggs JC, Champlin RE, Ehninger G, et al. Second HLA-identical sibling transplants for leukemia recurrence. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 9(4):269-75, 1992. | A4 für die relevante Population |
| 539 | Mrsić M1, Nemet D, Labar B, Bogdanić V, Radman I, Zupancić-Salek S, et al. Chemotherapy versus allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. <i>Transplantation Proceedings</i> . 25(1 Pt 2):1268-70, 1993. | A4 für die relevante Population |
| 540 | Muffly L, Sheehan K, Armstrong R, Jensen K, Tate K, Rezvani AR, et al. Infusion of donor-derived CD8+ memory T cells for relapse following allogeneic hematopoietic cell transplantation. <i>Blood Advances</i> . 2(6):681-90, 2018. | A1 |
| 541 | Mullighan CG, Jeha S, Pei D, Payne-Turner D, Coustan-Smith E, Roberts KG, et al. Outcome of children with hypodiploid ALL treated with risk-directed therapy based on MRD levels. <i>Blood</i> . 126(26):2896-9, 2015. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 542 | Munchel AT, Kasamon YL, Fuchs EJ. Treatment of hematological malignancies with nonmyeloablative, HLA-haploidentical bone marrow transplantation and high dose, post-transplantation cyclophosphamide. Best Practice and Research: Clinical Haematology. 24(3):359-68, 2011. | A4 für die relevante Population |
| 543 | Murphy SB, Sinkule JA, Rivera G. Phase I-II clinical and pharmacodynamic study of effects of 2'-deoxycoformycin administered by continuous infusion in children with refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer Treatment Symposia. 2:55-61, 1984. | A7 |
| 544 | Mustafa O, Abdalla K, AlAzmi AA, Elimam N, Abrar MB, Jastaniah W. FLAG/FLAG-IDA regimen for children with relapsed/refractory acute leukemia in the era of targeted novel therapies. Journal of Oncology Pharmacy Practice. 25(8):1831-8, 2019. | A5 |
| 545 | Nachbaur D, Schwaighofer H, Thaler J, Weyrer W, Fink M, Nussbaumer W, et al. [Innsbruck results of bone marrow transplantation in treatment of hematologic neoplasms and solid tumors]. Wiener klinische Wochenschrift. 106(7):201-7, 1994. | A1 |
| 546 | Nagle K, Tafuto B, Palladino Kim L, Parrott JS. Effect of transplant status in CD19-targeted CAR T-cell therapy: a systematic review and meta-analysis. Medical Oncology. 35(11):144, 2018. | A5 |
| 547 | Nagler A, Labopin M, Dholaria B, Finke J, Brecht A, Schanz U, et al. Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. British Journal of Haematology. 186(5):767-76, 2019. | A1 |
| 548 | Naik S, Martinez C, Leung K, Sasa G, Nguyen NY, Wu MF, et al. Outcomes after Second Hematopoietic Stem Cell Transplantations in Pediatric Patients with Relapsed Hematological Malignancies. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 21(7):1266-72, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 549 | Namazi S, Zareifar S, Monabati A, Ansari S, Karimzadeh I. Evaluating the Effect of 3 Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms on Risk of Relapse in 100 Iranian Children With Acute Lymphoblastic Leukemia: A Case-Control Study. Clinical Therapeutics. 33(3):280-90, 2011. | A1 |
| 550 | Naparstek E, Delukina M, Or R, Nagler A, Kapelushnik J, Varadi G, et al. Engraftment of marrow allografts treated with Campath-1 monoclonal antibodies. Experimental Hematology. 27(7):1210-8, 1999. | A1 |
| 551 | Nelken B, Cave H2, Leverger G3, Galambrun C4, Plat G5, Schmitt C, et al. A Phase I Study of Clofarabine With Multiagent Chemotherapy in Childhood High Risk Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia (VANDEVOL Study of the French SFCE Acute Leukemia Committee). Pediatric Blood Cancer. 63(2):270-5, 2016. | A1 |
| 552 | Nelson AS, Ashton LJ, Vajdic CM, Le Marsney RE, Daniels B, Nivison-Smith I, et al. Second cancers and late mortality in Australian children treated by allogeneic HSCT for haematological malignancy. Leukemia. 29(2):441-7, 2015. | A1 |
| 553 | Nesbit ME Jr, Sonley M, Hammond D. Usefulness of cytosine arabinoside (NSC 63878) and prednisone (NSC 10023) in refractory childhood lymphoblastic leukemia. Medical and Pediatric Oncology. 2(1):61-8, 1976. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 554 | Nguyen K, Devidas M, Cheng SC, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group study. <i>Leukemia</i> . 22(1):2142-50, 2008. | A5 |
| 555 | Niederwieser D, Maris M, Shizuru JA, Petersdorf E, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Low-dose total body irradiation (TBI) and fludarabine followed by hematopoietic cell transplantation (HCT) from HLA-matched or mismatched unrelated donors and postgrafting immunosuppression with cyclosporine and mycophenolate mofetil (MMF) can induce durable complete chimerism and sustained remissions in patients with hematological diseases. <i>Blood</i> . 101(4):1620-9, 2003. | A1 |
| 556 | Niemeyer CM, Hitchcock-Bryan S, Sallan SE. Comparative analysis of treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Seminars in Oncology</i> . 12(2):122-30, 1985. | A7 |
| 557 | Niemeyer CM, Ritz J, Donahue K, Sallan S. Monoclonal-antibody-purged autologous bone marrow transplantation for relapsed non-T-cell acute lymphoblastic leukemia in childhood. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> . 31:67-74, 1987. | A6 |
| 558 | Nikiforow S, Kim HT, Daley H, Reynolds C, Jones KT, Armand, et al. A phase I study of CD25/regulatory T-cell-depleted donor lymphocyte infusion for relapse after allogeneic stem cell transplantation. <i>Haematologica</i> . 101(10):1251-9, 2016. | A1 |
| 559 | Ning H, Yang F, Jiang M, Hu L, Feng K, Zhang J, et al. The correlation between cotransplantation of mesenchymal stem cells and higher recurrence rate in hematologic malignancy patients: Outcome of a pilot clinical study. <i>Leukemia</i> . 22(3):593-9, 2008. | A1 |
| 560 | Nishikawa T, Inagaki J, Nagatoshi Y, Fukano R, Nakashima K, Ito N, et al. The second therapeutic trial for children with hematological malignancies who relapsed after their first allogeneic SCT: Long-term outcomes. <i>Pediatric Transplantation</i> . 16(7):722-8, 2012. | A5 |
| 561 | Nordlander A, Mattsson J, Ringdén O, Leblanc K, Gustafsson B, Ljungman P, et al. Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 10(3):195-203, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 562 | Oakhill A, Pamphilon DH, Potter MN, Steward CG, Goodman S, Green A, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for children with relapsed acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission. <i>British Journal of Haematology</i> . 94(3):574-8, 1996. | A1 |
| 563 | O'Brien S, Benvenuto JA, Estey E, Beran M, Felder TB, Keating M. Phase I clinical investigation of benzisoquinolinedione (amonafide) in adults with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Cancer Research</i> . 51(3):935-8, 1991. | A1 |
| 564 | O'Brien S, Schiller G, Lister J, Damon L, Goldberg S, Aulitzky W, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 31(6):676-83, 2013. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 565 | Ochs J, Brecher ML, Mahoney D, Vega R, Pollock BH, Buchanan GR, et al. Recombinant interferon alfa given before and in combination with standard chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia in first marrow relapse: a Pediatric Oncology Group pilot study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 9(5):777-82, 1991. | A6 |
| 566 | Ochs J, Rivera GK, Pollock BH, Buchanan G, Crist W, Freeman AI. Teniposide (VM-26) and continuous infusion cytosine arabinoside for initial induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 66(8):1671-7, 1990. | A6 |
| 567 | Ochs J, Rodman J, Abromowitch M, Kavanagh R, Harris M, Yalowich J, et al. A phase II study of combined methotrexate and teniposide infusions prior to reinduction therapy in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 9(1):139-44, 1991. | A6 |
| 568 | Ochs JJ, Rivera G, Aur RJ, Hustu HO, Berg R, Simone JV. Central nervous system morbidity following an initial isolated central nervous system relapse and its subsequent therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 3(5):622-6, 1985. | A4 |
| 569 | O'Connor D, Sibson K, Caswell M, Connor P, Cummins M, Mitchell C, et al. Early UK experience in the use of clofarabine in the treatment of relapsed and refractory paediatric acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 154(4):482-5, 2011. | A1 |
| 570 | Ogawa M, Masaoka T, Yamada K, Kimura K. Early phase II study of Idarubicin, a new anthracycline anticancer drug, in acute leukemia. Idarubicin Study Group. <i>Gan to kagaku ryoho. Cancer and Chemotherapy</i> . 20(7):897-906, 1993. | A8 |
| 571 | Ohno R, Tomonaga M, Kobayashi T, Kanamaru A, Shirakawa S, Masaoka T, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor after intensive induction therapy in relapsed or refractory acute leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 323(13):871-7, 1990. | A4 für die relevante Population |
| 572 | Ohnuma K, Isoyama K, Ikuta K, Toyoda Y, Nakamura J, Nakajima F, et al. Cord blood transplantation from HLA-mismatched unrelated donors as a treatment for children with haematological malignancies. <i>British Journal of Haematology</i> . 112(4):981-7, 2001. | A4 für die relevante Population |
| 573 | Okada M, Fujimori Y, Misawa M, Kai S, Nakajima T, Okikawa Y, et al. Unrelated Umbilical Cord Blood Transplantation Using a TBI/FLAG Conditioning Regimen for Adults with Hematologic Malignancies. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 14(8), 896-903, 2008. | A1 |
| 574 | Okada M, Tasaka T, Ikegame K, Aotsuka N, Kobayashi T, Najima Y, et al. A prospective multicenter phase II study of intrabone marrow transplantation of unwashed cord blood using reduced-intensity conditioning. <i>European Journal of Haematology</i> . 100(4):335-43, 2018. | A1 |
| 575 | Oriol A, Vives S, Hernández-Rivas JM, Tormo M, Heras I, Rivas C, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA study group. <i>Haematologica</i> . 95(4):589-96, 2010. | A4 für die relevante Population |
| 576 | Oriol, A. Treatment of relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in adult patients. <i>Acta Haematologica</i> . 133(1):89-90, 2015. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 577 | Ortega JA, Nesbit ME, Sather HN, Robison LL, D'Angio GJ, Hammond GD. Long-term evaluation of a CNS prophylaxis trial-treatment comparisons and outcome after CNS relapse in childhood ALL: A report from the Childrens Cancer Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 5(10):1646-54, 1987. | A6 |
| 578 | Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Montgomery S, Bottai M, et al. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia in the Nordic countries: prognostic factors, treatment and outcome. <i>Haematologica</i> . 101(1):68-76, 2016. | A5 |
| 579 | Oskarsson T, Söderhäll S, Arvidson J, Forestier E, Frandsen TL, Hellebostad M, et al. Treatment-related mortality in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 65(4), 2018. | A5 |
| 580 | Osterweil, N. Young adults with ALL have better survival with pediatric regimens. <i>Oncology Report</i> . 11(1):20-1, 2015. | A7 |
| 581 | Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study. <i>Blood</i> . 110(7):2309-15, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 582 | Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT, et al. A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. <i>Blood</i> . 100(6):1965-71, 2002. | A1 |
| 583 | Ottmann OG, Larson RA, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Hochhaus A, et al. Phase II study of nilotinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome - Positive acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 27(6):1411-3, 2013. | A1 |
| 584 | Ottmann OG, Wassmann B, Hoelzer D. Imatinib for relapsed BCR/ABL positive leukemias. <i>Annals of Hematology</i> . 81 Suppl 2:S36-7, 2002. | A7 |
| 585 | Pacheco C, Lucchini G, Valsecchi MG, Malta A, Conter V, Flores A, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in Nicaragua: long-term results in the context of an international cooperative program. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 61(5):827-32, 2014. | A1 |
| 586 | Paciucci PA, Cuttner J, Holland JF. Mitoxantrone as a single agent and in combination chemotherapy in patients with refractory acute leukemia. <i>Seminars in Oncology</i> . 11(3 Suppl 1):36-40, 1984. | A1 |
| 587 | Paganin M, Zecca M, Fabbri G, Polato K, Biondi A, Rizzari C, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 22(12):2193-200, 2008. | A1 |
| 588 | Pan J, Niu Q, Deng B, Liu S, Wu T, Gao Z, et al. CD22 CAR T-cell therapy in refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 33(12):2854-66, 2019. | A2 |
| 589 | Pan J, Yang JF, Deng BP, Zhao XJ, Zhang X, Lin YH, et al. High efficacy and safety of low-dose CD19-directed CAR-T cell therapy in 51 refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia patients. <i>Leukemia</i> . 31(12):2587-93, 2017. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 590 | Paolucci G, Vecchi V, Favre C, Miniero R, Madon E, Pession A, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Long-term results of the AIEOP-ALL 87 study. <i>Haematologica</i> . 86(5):478-84, 2001. | A1 |
| 591 | Pappo A, Dubowy R, Ravindranath Y, Alvarado C, Rao S, Whitehead VM, et al. Phase II trial of trimetrexate in the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 82(2):1641-2, 1990. | A1 |
| 592 | Parasole R, Petruzzello F, Messina C, Barisone E, Pession A, Locatelli F, et al. Toxicity and efficacy of intrathecal liposomal cytarabine in children with leukemia/lymphoma relapsing in the central nervous system: a retrospective multicenter study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 56(3):650-5, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 593 | Park JA, Ghim T, Bae KW, Koh KN, Im HJ, Seo JJ. Improved outcome in childhood ALL with intensive consolidation and hematopoietic stem cell transplant. <i>Korean Journal of Hematology</i> . 45(2):109-14, 2010. | A5 |
| 594 | Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. <i>New England Journal of Medicine</i> . 378(5):449-59, 2018. | A1 |
| 595 | Park JH, Romero FA, Taur Y, Sadelain M, Brentjens RJ, Hohl TM, et al. Cytokine Release Syndrome Grade is a Predictive Marker for Infections in Relapsed or Refractory B-cell All Patients Treated with CAR T Cells. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 67(4):533-40, 2018. | A1 |
| 596 | Parker C, Krishnan S, Hamadeh L, Irving JAE, Kuiper RP, Révész T, et al. Outcomes of patients with childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia with late bone marrow relapses: long-term follow-up of the ALLR3 open-label randomised trial. <i>Lancet Haematology</i> . 6(4):e204-16, 2019. | A1 |
| 597 | Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): An open-label randomised trial. <i>Lancet</i> . 376(9757):2009-17, 2010. | A5 |
| 598 | Parkman R, Cohen G, Carter SL, Weinberg KI, Masinsin B, Guinan E, et al. Successful immune reconstitution decreases leukemic relapse and improves survival in recipients of unrelated cord blood transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 12(9):919-27, 2006. | A4 für die relevante Population |
| 599 | Parsons SK, Castellino SM, Lehmann LE, Eickhoff CE, Tarbell NJ, Sallan SE, et al. Relapsed acute lymphoblastic leukemia: Similar outcomes for autologous and allogeneic marrow transplantation in selected children. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 17(5):763-8, 1996. | A1 |
| 600 | Patel PR, Rondelli D. Total Marrow and Lymphoid Irradiation to Rescue Refractory Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(4):536-7, 2017. | A7 |
| 601 | Pavlovsky S, Muriel FS, Eppinger-Helft M, Bustelo P, Garay G, Giuntoli JM, et al. Daunorubicin, vincristine, and prednisone for remission induction in patients with acute lymphoblastic leukemia in relapse. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 67(5):425-7, 1983. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 602 | Pavlů J, Labopin M, Zoellner AK, Sakellari I, Stelljes M, Finke J, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for primary refractory acute lymphoblastic leukemia: A report from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. <i>Cancer</i> . 123(11):1965-70, 2017. | A1 |
| 603 | Paydas S, Tanriverdi K, Yavuz S, Disel U, Sahin B, Burgut R, et al. Survivin and aven: Two distinct antiapoptotic signals in acute leukemias. <i>Annals of Oncology</i> . 14(7):1045-50, 2003. | A5 |
| 604 | Peeters M, Koren G, Jakubovicz D, Zipursky A. Physician compliance and relapse rates of acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> . 43(3):228-32, 1988. | A1 |
| 605 | Petersen FB, Buckner CD, Appelbaum FR, Sanders JE, Bensinger WI, Storb R, et al. Etoposide, cyclophosphamide and fractionated total body irradiation as a preparative regimen for marrow transplantation in patients with advanced hematological malignancies: A phase I study. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 10(1):83-8, 1992. | A1 |
| 606 | Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, Madden R, Mahajan A, Choroszy M, et al. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 37(5):463-7, 2006. | A4 für die relevante Population |
| 607 | Pfeifer H, Wassmann B, Bethge W, Dengler J, Bornhäuser M, Stadler M, et al. Randomized comparison of prophylactic and minimal residual disease-triggered imatinib after allogeneic stem cell transplantation for BCR-ABL1-positive acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 27(6):1254-62, 2013. | A1 |
| 608 | Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann WK, Komor M, Scheuring U, Brück P, et al. Risk and Prognosis of Central Nervous System Leukemia in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Leukemias Treated with Imatinib Mesylate. <i>Clinical Cancer Research</i> . 9(13):4674-81, 2003. | A1 |
| 609 | Piemontese S, Boumendil A, Labopin M, Schmid C, Ciceri F, Arcese W, et al. Leukemia relapse following unmanipulated haploidentical transplantation: A risk factor analysis on behalf of the ALWP of the EBMT. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> . 12(1):68, 2019. | A1 |
| 610 | Pillai V, Muralidharan K, Meng W, Bagashev A, Oldridge DA, Rosenthal J, et al. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. <i>Blood Advances</i> . 3(22):3539-49, 2019. | A4 |
| 611 | Vieira Pinheiro JP, Lanversa C, Würthwein G, Beier R, Casimiro da Palma J, von Stackelberg A, et al. Drug monitoring of PEG-asparaginase treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 43(10):1911-20, 2002. | A4 für die relevante Population |
| 612 | Place AE, Pikman Y, Stevenson KE, Harris MH, Pauly M, Sulis ML, et al. Phase I trial of the mTOR inhibitor everolimus in combination with multi-agent chemotherapy in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 65(7):e27062, 2018. | A2 |
| 613 | Poon LM, Bassett R Jr, Rondon G, Hamdi A, Qazilbash M, Hosing C, et al. Outcomes of second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 48(5):666-70, 2013. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 614 | Poon LM, Hamdi A, Saliba R, Rondon G, Ledesma C, Kendrick M, et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(7):1059-64, 2013. | A1 |
| 615 | Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> . 11(1):35, 2018. | A7 |
| 616 | Powell BL, Lyerly ES, Motsinger CP, Cruz JM, Chorley HM, Hurd DD, et al. Phase I study of continuous infusion 6-thioguanine in patients with acute leukemia. <i>Leukemia</i> . 9(5):770-3, 1995. | A1 |
| 617 | Pratt CB, Verzosa M. Comparison of crystalline and amorphous asparaginase in treatment of acute leukemia in children. <i>Clinical Pharmacology and Therapeutics</i> . 13(3):343-8, 1972. | A1 |
| 618 | Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A, Yancey CL, Candau-Chacon R, Chiu HJ, et al. FDA approval: Blinatumomab. <i>Clinical Cancer Research</i> . 21(18):4035-9, 2015. | A1 |
| 619 | Pui CH, Bowman WP, Ochs J, Dodge RK, Rivera GK. Cyclic combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia recurring after elective cessation of therapy. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 16(1):21-6, 1988. | A6 |
| 620 | Pui CH, Costlow ME, Dahl GV, Rivera G, Murphy SB. Response of recurrent acute lymphoblastic leukemia to glucocorticoids: Serial studies of receptor content, in vivo cytokinetic changes and clinical responses. <i>Leukemia Research</i> . 7(6):747-53, 1983. | A4 |
| 621 | Pulsipher MA, Wall DA, Grimley M, Goyal RK, Boucher KM, Hankins P, et al. A Phase I/II study of the safety and efficacy of the addition of sirolimus to tacrolimus/methotrexate graft versus host disease prophylaxis after allogeneic haematopoietic cell transplantation in paediatric acute lymphoblastic leukaemia (ALL). <i>British Journal of Haematology</i> . 147(5):691-9, 2009. | A4 für die relevante Population |
| 622 | Pulte ED, Vallejo J, Przepiorka D, Nie L, Farrell AT, Goldberg KB, et al. FDA Supplemental Approval: Blinatumomab for Treatment of Relapsed and Refractory Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Oncologist</i> . 23(11):1366-71, 2018. | A7 |
| 623 | Quarello P, Berger M, Rivetti E, Galletto C, Masetti R, Manicone R, et al. FLAG-liposomal doxorubicin (myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 34(3):208-16, 2012. | A1 |
| 624 | Que LP, Huang K, Fang JP, Xu HG, Zhou DH, Li Y, et al. Reassessment of the risk-stratified GD-2008 ALL protocol. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 40(6):472-7, 2018. | A2 |
| 625 | Queudeville M, Lenz T, Döring M, Holzer U, Heinz A, Teltschik HM, et al. A single center experience of blinatumomab in 27 pediatric patients with heavily pretreated relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 65(S2):S84, 2018. | A7 |
| 626 | Raanani P, Shpilberg O, Gillis S, Avigdor A, Hardan I, Berkowicz M, et al. Salvage therapy of refractory and relapsed acute leukemia with high dose mitoxantrone and high dose cytarabine. <i>Leukemia Research</i> . 23(8):695-700, 1999. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 627 | Radich JP, Sanders JE, Buckner CD, Martin PJ, Petersen FB, Bensinger W, et al. Second allogeneic marrow transplantation for patients with recurrent leukemia after initial transplant with total-body irradiation-containing regimens. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 11(2):304-13, 1993. | A1 |
| 628 | Raetz EA, Borowitz MJ, Devidas M, Linda SB, Hunger SP, Winick NJ, et al. Reinduction platform for children with first marrow relapse of acute lymphoblastic Leukemia: a Children's Oncology Group Study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 26(24):3971-8, 2008. | A5 |
| 629 | Raetz EA, Cairo MS, Borowitz MJ, Lu X, Devidas M, Reid JM, et al. Re-induction chemoimmunotherapy with epratuzumab in relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): Phase II results from Children's Oncology Group (COG) study ADVL04P2. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 62(7):1171-5, 2015. | A2 |
| 630 | Ragab AH, Boyett JM, Frankel L, Falletta J. Rubidazone in the treatment of recurrent acute leukemia in children. A Pediatric Oncology Group study. <i>Cancer</i> . 57(8):1461-3, 1986. | A2 |
| 631 | Ram R, Storb R, Sandmaier BM, Maloney DG, Woolfrey A, Flowers ME, et al. Non-myeloablative conditioning with allogeneic hematopoietic cell transplantation for the treatment of high-risk acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> . 96(8):1113-20, 2011. | A1 |
| 632 | Ramakers-van Woerden NL, Pieters R, Rots MG, van Zantwijk CH, Noordhuis P, Beverloo HB, et al. Infants with acute lymphoblastic leukemia: No evidence for high methotrexate resistance. <i>Leukemia</i> . 16(5):949-51, 2002. | A7 |
| 633 | Rambaldi A, Ribera JM, Kantarjian HM, Dombret H, Ottmann OG, Stein AS, et al. Blinatumomab compared with standard of care for the treatment of adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome–positive B-precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 126(2):304-10, 2020. | A1 |
| 634 | Ramos-Peñafiel, CO, Olarte-Carrillo I, Santoyo-Sanchez A, Castellanos-Sinco H, Montano-Figueroa E, Leon-Gonzalez G, et al. Prognostic factors of remission in patients with acute lymphoblastic leukemia after a first relapse. <i>Revista Colombiana de Cancerologia</i> . 20(4):159-66, 2016. | A8 |
| 635 | Rausen AR, Glidewell O, Holland JF, Ohnuma T, Sinks L, Freeman A, et al. Superiority of L-asparaginase combination chemotherapy in advanced acute lymphocytic leukemia of childhood. Randomized comparative trial of combination versus solo therapy. <i>Cancer Clinical Trials</i> . 2:137-44, 1979. | A6 |
| 636 | Reaman G, Zeltzer P, Bleyer WA, Amendola B, Level C, Sather H, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: A cumulative experience of the Childrens Cancer Study Group. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 3(11):1513-21, 1985. | A4 |
| 637 | Reaman GH, Ladisch S, Echelberger C, Poplack DG. Improved treatment results in the management of single and multiple relapses of acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 45(12):3090-4, 1980. | A4 für die relevante Population |
| 638 | Reismüller B, Attarbaschi A, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, et al. Long-term outcome of initially homogenously treated and relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in Austria--a population-based report of the Austrian Berlin-Frankfurt-Munster (BFM) Study Group. <i>British Journal of Haematology</i> . 144(4):559-70, 2009. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 639 | Reismüller B, Peters C, Dworzak MN, Pötschger U, Urban C, Meister B, et al. Outcome of children and adolescents with a second or third relapse of acute lymphoblastic leukemia (all): A population-based analysis of the austrian all-BFM (berlin-frankfurt-munster) study group. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 35(5):e200-4, 2013. | A1 |
| 640 | Reman O, Buzyn A, Lhéritier V, Huguet F, Kuentz M, Stamatoullas A, et al. Rescue therapy combining intermediate-dose cytarabine with amsacrine and etoposide in relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Hematology Journal</i> . 5(2):123-9, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 641 | Reman O, Pigneux A, Huguet F, Vey N, Delannoy A, Fegueux N, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis and/or at first relapse: Results from the GET-LALA group. <i>Leukemia Research</i> . 32(11):1741-50, 2008. | A4 für die relevante Population |
| 642 | Ren J, Lin Q, Chen W, Lin C, Zhang Y, Chen C, et al. G-CSF-primed haplo-identical HSCT with intensive immunosuppressive and myelosuppressive treatments does not increase the risk of pre-engraftment bloodstream infection: a multicenter case-control study. <i>European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i> . 38(5):865-76, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 643 | Ribeiro RC, Rivera GK, Hudson M, Mulhern RK, Hancock ML, Kun L, et al. An intensive re-treatment protocol for children with an isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 13(2):333-8, 1995. | A6 |
| 644 | Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Pérez-Hurtado JM, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 25(1):16-24, 2007. | A1 |
| 645 | Richel DJ, Colly LP, Willemze R. The antileukaemic activity of 5-Aza-2-deoxycytidine (Aza-dC) in patients with relapsed acute leukaemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 4 Suppl 3:64, 1989. | A1 |
| 646 | Riehm H, Gadner H, Henze G, Langermann HJ, Odenwald E. The Berlin childhood acute lymphoblastic leukemia therapy study, 1970-1976. <i>American Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 2:299-306, 1980. | A1 |
| 647 | Ringdén O, Labopin M, Tura S, Arcese W, Iriando A, Zittoun R, et al. A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). <i>British Journal of Haematology</i> . 93(3):637-45, 1996. | A4 für die relevante Population |
| 648 | Ringdén O, Labopin M, Frassoni F, Sanz G, Demeocq F, Prentice H, et al. Allogeneic bone marrow transplant or second autograft in patients with acute leukemia who relapse after an autograft. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 24(4):389-96, 1999. | A4 für die relevante Population |
| 649 | Ringdén O, Ruutu T, Remberger M, Nikoskelainen J, Volin L, Vindeløv L, et al. A randomized trial comparing busulfan with total body irradiation as conditioning in allogeneic marrow transplant recipients with leukemia: a report from the Nordic Bone Marrow Transplantation Group. <i>Blood</i> . 83(9):2723-30, 1994. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 650 | Ringdén O, Sundberg B, Lönnqvist B, Tollemar J, Gahrton G, Nilsson B. Allogeneic bone marrow transplantation for leukemia: factors of importance for long-term survival and relapse. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 3(4):281-90, 1988. | A1 |
| 651 | Ritchey AK, Pollock BH, Lauer SJ, Andejeski Y, Barredo J, Buchanan GR. Improved survival of children with isolated CNS relapse of acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 17(12):3745-52, 1999. | A1 |
| 652 | Rivera G, Aur RJ, Dahl GV, Pratt CB, Wood A, Avery TL. Combined VM-26 and cytosine arabinoside in treatment of refractory childhood lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 45(6):1284-8, 1980. | A1 |
| 653 | Rivera G, Bowman WP, Murphy SB, Dahl GV, Aur RJ, Kalwinsky DK, et al. VM-26 with prednisone and vincristine for treatment of refractory acute lymphocytic leukemia. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 10(5):439-46, 1982. | A1 |
| 654 | Rivera G, Murphy SB, Aur RJ, Verzosa MS, Dahl GV, Mauer AM. Recurrent childhood lymphocytic leukemia. Clinical and cytokinetic studies of cytosine arabinoside and methotrexate for maintenance of second hematologic remission. <i>Cancer</i> . 42(6):2521-8, 1978. | A6 |
| 655 | Rivera GK, Hudson MM, Liu Q, Benaim E, Ribeiro RC, Crist WM, et al. Effectiveness of intensified rotational combination chemotherapy for late hematologic relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 88(3):831-7, 1996. | A6 |
| 656 | Rivera GK, Zhou Y, Hancock ML, Gajjar A, Rubnitz J, Ribeiro RC, et al. Bone marrow recurrence after initial intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 103(2):368-76, 2005. | A1 |
| 657 | Rizzari C, Valsecchi MG, Aricò M, Minihero R, Messina C, De Rossi G, et al. Outcome of very late relapse in children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Haematologica</i> . 89(4):427-34, 2004. | A5 |
| 658 | Rizzieri D, LoRusso S, Tse W, Khan K, Advani A, Moore J, et al. Phase I study of temozolomide and laromustine (VNP40101M) in patients with relapsed or refractory leukemia. <i>Clinical Lymphoma and Myeloma</i> . 10(3):211-6, 2010. | A1 |
| 659 | Rodman JH, Furman WL, Sunderland M, Rivera G, Evans WE. Escalating teniposide systemic exposure to increase dose intensity for pediatric cancer patients. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 11(2):287-93, 1993. | A4 |
| 660 | Rodriguez V, McCredie KB, Keating MJ, Valdivieso M, Bodey GP, Freireich EJ. Isophosphamide therapy for hematologic malignancies in patients refractory to prior treatment. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 62(4):493-7, 1978. | A4 für die relevante Population |
| 661 | Rondón G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-Term Follow-Up of Patients Who Experienced Graft Failure Postallogeneic Progenitor Cell Transplantation. Results of a Single Institution Analysis. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 14(8):859-66, 2008. | A4 für die relevante Population |
| 662 | Rosen PJ, Rankin C, Head DR, Boldt DH, Luthardt FW, Norwood T, et al. A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia Research</i> . 24(3):183-7, 2000. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 663 | Rossi MR, Masera G, Zurlo MG, Amadori S, Mandelli F, Bagnulo S, et al. Randomized multicentric Italian study on two treatment regimens for marrow relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 3(1):1-9, 1986. | A6 |
| 664 | Rossig C, Pule M, Altwater B, Saiagh S, Wright G, Ghorashian S, et al. Vaccination to improve the persistence of CD19CAR gene-modified T cells in relapsed pediatric acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 31(5):1087-95, 2017. | A1 |
| 665 | Rouce RH, Heslop HE. Equal opportunity CAR T cells. <i>Blood</i> . 129(25):3275-7, 2017. | A7 |
| 666 | Roux C, Tifratene K, Socié G, Galambrun C, Bertrand Y, Riolland F, et al. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: A study by the société Francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 52(5):678-82, 2017. | A4 für die relevante Population |
| 667 | Rowe JM, Chang AY, Bennett JM. Treatment of refractory acute leukaemia with aclacinomycin A. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 4 Suppl 3:47-8, 1989. | A4 für die relevante Population |
| 668 | Roy A, Cargill A, Love S, Moorman AV, Stoneham S, Lim A, et al. Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukaemia - Lessons from the United Kingdom R2 trial. <i>British Journal of Haematology</i> . 130(1):67-75, 2005. | A5 |
| 669 | Roy P, Islam R, Saha D, Gogoi M, Kumar Mishra D, Arora N, et al. Efficacy and safety of a bortezomib and reduced-intensity cytarabine-based protocol, TMC ALLR1, for relapsed childhood ALL in India. <i>British Journal of Haematology</i> . 186(6):861-5, 2019. | A2 |
| 670 | Ruano D, Diaz MA, Tutor O, Garcia-Sanchez F, Martinez P, Madero L. Molecular and clinical prognostic factors in BFM-treated childhood acute lymphoblastic leukemia patients: a single institution series. <i>Haematologica</i> . 85(8):877-8, 2000. | A7 |
| 671 | Ruark J, Mullane E, Cleary N, Cordeiro A, Bezerra ED, Wu V, et al. Patient-Reported Neuropsychiatric Outcomes of Long-Term Survivors after Chimeric Antigen Receptor T Cell Therapy. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 26(1):34-43, 2020. | A1 |
| 672 | Rubnitz JE, Behm FG, Wichlan D, Ryan C, Sandlund JT, Ribeiro RC, et al. Low frequency of TEL-AML1 in relapsed acute lymphoblastic leukemia supports a favorable prognosis for this genetic subgroup. <i>Leukemia</i> . 13(1):19-21, 1999. | A5 |
| 673 | Rubnitz JE, Hijjiya N, Zhou Y, Hancock ML, Rivera GK, Pui CH. Lack of benefit of early detection of relapse after completion of therapy for acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 44(2):138-41, 2005. | A2 |
| 674 | Rubnitz JE, Inaba H, Kang G, Gan K, Hartford C, Triplett BM, et al. Natural killer cell therapy in children with relapsed leukemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 62(8):1468-72, 2015. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 675 | Ruella M, Barrett DM, Kenderian SS, Shestova O, Hofmann T, Scholler J, et al. Treatment of leukemia antigen-loss relapses occurring after CD19-targeted immunotherapies by combination of anti-CD123 and anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> . 3(Suppl 2): O5, 2015. | A7 |
| 676 | Ruggeri A, Michel G, Dalle JH, Caniglia M, Locatelli F, Campos A, et al. Impact of pretransplant minimal residual disease after cord blood transplantation for childhood acute lymphoblastic leukemia in remission: an Eurocord, PDWP-EBMT analysis. <i>Leukemia</i> . 26(12):2455-61, 2012. | A1 |
| 677 | Ryan DH, Bickers JN, Vial RH, Hussein K, Bottomley R, Hewlett JS, et al. Doxorubicin and ifosfamide combination chemotherapy in previously treated acute leukemia in adults: a Southwest Oncology Group pilot study. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 64(8-9):869-72, 1980. | A1 |
| 678 | Ryan DH, Kopecky KJ, Head D, Gumbart CN, Grever MR, Karanes C, et al. Phase II evaluation of teniposide and ifosfamide in refractory adult acute lymphocytic leukemia: a Southwest Oncology Group Study. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 71(7-8):713-6, 1987. | A1 |
| 679 | Saarinen-Pihkala UM, Heilmann C, Winiarski J, Glomstein A, Abrahamsson J, Arvidson, et al. Pathways through relapses and deaths of children with acute lymphoblastic leukemia: Role of allogeneic stem-cell transplantation in nordic data. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 24(36):5750-62, 2006. | A1 |
| 680 | Saarinen-Pihkala UM, Parto K, Riikonen P, Lähteenmäki PM, Békássy AN, Glomstein A, et al. RALLE pilot: response-guided therapy for marrow relapse in acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 34(4):263-70, 2012. | A5 |
| 681 | Sabio H, Frankel L, Sexauer C, Falletta J, Kim TH. Maytansine in refractory childhood acute lymphocytic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 67(11):1045, 1983. | A7 |
| 682 | Sackmann-Muriel F, Felice MS, Zubizarreta PA, Alfaro E, Gallego M, Rossi J, et al. Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM'90 protocol: Lack of improvement in high-risk group. <i>Leukemia Research</i> . 23(4):331-40, 1999. | A1 |
| 683 | Sadowitz PD, Smith SD, Shuster J, Wharam MD, Buchanan GR, Rivera GK. Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. <i>Blood</i> . 81(3):602-9, 1993. | A6 |
| 684 | Sagar TG, Ramanan SG, Devarajan S. Impact of high-dose cytosine arabinoside in poor-prognosis acute lymphoblastic leukemia: Cancer institute experience, Chennai, India. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 15(4):317-23, 1998. | A1 |
| 685 | Sairafi D, Remberger M, Uhlin M, Ljungman P, Ringdén O, Mattsson J. Leukemia lineage-specific chimerism analysis and molecular monitoring improve outcome of donor lymphocyte infusions. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 16(12):1728-37, 2010. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 686 | Sakellari I, Gavriilaki E, Chatziioannou K, Papathanasiou M, Mallouri D, Batsis I, Bousiou Z, et al. Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute lymphoblastic leukemia: a comparative study. <i>Annals of Hematology</i> . 97(10):1987-94, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 687 | Sallan SE, Camitta BM, Chan DM, Traggis D, Jaffe N. Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, cytosine arabinoside, and prednisone (COAP) in childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL). <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 3(4):359-64, 1977. | A1 |
| 688 | Sallan SE, Clavell LA. Cardiac effects of anthracyclines used in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: A 10-year experience. <i>Seminars in Oncology</i> . 11(4 Suppl 3):19-21, 1984. | A7 |
| 689 | Sallan SE, Niemeier CM, Billett AL, Lipton JM, Tarbell NJ, Gelber RD, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 7(11):1594-601, 1989. | A1 |
| 690 | Sanders JE, Im HJ, Hoffmeister PA, Gooley TA, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for infants with acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 105(9):3749-56, 2005. | A1 |
| 691 | Sandler ES, Homans A, Mandell L, Amylon M, Wall DA, Devidas M, et al. Hematopoietic stem cell transplantation after first marrow relapse of non-T, non-B acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group pilot feasibility study. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 28(4):210-5, 2006. | A6 |
| 692 | Sano H, Kobayashi R, Iguchi A, Suzuki D, Kishimoto K, Yasuda K, et al. Risk factors for sepsis-related death in children and adolescents with hematologic and malignant diseases. <i>Journal of Microbiology, Immunology and Infection</i> . 50(2):232-8, 2017. | A1 |
| 693 | Sano H, Mochizuki K, Kobayashi S, Ohara Y, Ito M, Waragai T, et al. T-cell-replete haploidentical stem cell transplantation using low-dose antithymocyte globulin in children with relapsed or refractory acute leukemia. <i>International Journal of Hematology</i> . 108(1):76-84, 2018. | A1 |
| 694 | Santana VM, Mirro J Jr, Harwood FC, Cherrie J, Schell M, Kalwinsky D, et al. A phase I clinical trial of 2-chlorodeoxyadenosine in pediatric patients with acute leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 9(3):416-22, 1991. | A1 |
| 695 | Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, Becker A, Mosso C, O'Ryan M, et al. Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 26(9):794-8, 2007. | A1 |
| 696 | Santos GW, Saral R, Burns WH, Braine HG, Sensenbrenner LL, Wingard JR, et al. Allogeneic, syngeneic and autologous marrow transplantation in the acute leukemias and lymphomas - Baltimore experiences. <i>Acta Haematologica</i> . 78 Suppl 1:175-80, 1987. | A4 für die relevante Population |
| 697 | Sarris AH, Hagemester F, Romaguera J, Rodriguez MA, McLaughlin P, Tsimberidou AM, et al. Liposomal vincristine in relapsed non-Hodgkin's lymphomas: Early results of an ongoing phase II trial. <i>Annals of Oncology</i> . 11(1):69-72, 2000. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 698 | Sauerbrey A, Stammler G, Zintl F, Volm M. Expression and prognostic value of the retinoblastoma tumour suppressor gene (RB-1) in childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 94(1):99-104, 1996. | A5 |
| 699 | Sauerbrey A, Zintl F, Malke H, Reimann M, Maaser M, Domula M, et al. [Results and experiences with a modified BFM protocol for treatment of recurrences in children with acute lymphoblastic leukemia in East German areas]. <i>Klinische Pädiatrie</i> . 205(4):281-7, 1993. | A6 |
| 700 | Sauerbrey A, Zintl F, Volm M. Expression of metallothionein in initial and relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Annals of Hematology</i> . 69(3):111-5, 1994. | A4 |
| 701 | Sawczyn KK, Quinones R, Malcolm J, Foreman N, Garrington T, Gore L, et al. Cord blood transplant in childhood ALL. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 45(7):964-70, 2005. | A4 für die relevante Population |
| 702 | Saygin C, Papadantonakis N, Cassaday RD, Liedtke M, Fischer K, Dunn T, et al. Prognostic impact of incomplete hematologic count recovery and minimal residual disease on outcome in adult acute lymphoblastic leukemia at the time of second complete response. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(2):363-71, 2017. | A1 |
| 703 | Schaison G, Olive D, Leverger G, Vannier JP, de Lumley L, Bancillon A, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia: protocol Fralle 83-85. <i>Haematology and Blood Transfusion</i> . 33:467-72, 1990. | A1 |
| 704 | Schaison G, Sommelet D, Bancillon A, Perel Y, Leblanc T, Bergeron C, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia French protocol Fralle 83-87. <i>Leukemia</i> . 6 Suppl 2:148-52, 1992. | A7 |
| 705 | Schechter T, Avila L, Frangoul H, Domm J, Dupuis LL, Naithani R, et al. Effect of acute graft-versus-host disease on the outcome of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant in children. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 54(1):105-9, 2013. | A1 |
| 706 | Schiffer CA, McIntyre OR. Age related changes in adults with acute leukemia. <i>Advances in Experimental Medicine and Biology</i> . 330:215-29, 1993. | A7 |
| 707 | Schiller GJ, Damon LE, Coutre SE, Hsu P, Bhat G, Douer D. High-dose vincristine sulfate liposome injection, for advanced, relapsed, or refractory philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in an adolescent and young adult subgroup of a phase 2 clinical trial. <i>Journal of Adolescent and Young Adult Oncology</i> . 7(5):546-52, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 708 | Schmid H, Henze G, Schwerdtfeger R, Baumgarten E, Besserer A, Scheffler A, et al. Fractionated total body irradiation and high-dose VP-16 with purged autologous bone marrow rescue for children with high risk relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 12(6):597-602, 1993. | A5 |
| 709 | Schmidt-Hieber M, Blau IW, Richter G, Türkmen S, Bommer C, Thiel G, et al. Cytogenetic studies in acute leukemia patients relapsing after allogeneic stem cell transplantation. <i>Cancer Genetics and Cytogenetics</i> . 198(2):135-43, 2010. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 710 | Schmiegelow K, Heyman M, Gustafsson G, Lausen B, Wesenberg F, Kristinsson J, et al. The degree of myelosuppression during maintenance therapy of adolescents with B-lineage intermediate risk acute lymphoblastic leukemia predicts risk of relapse. <i>Leukemia</i> . 24(4):715-20, 2010. | A1 |
| 711 | Schrapppe M, Bleckmann K, Zimmermann M, Biondi A, Möricke A, Locatelli F, et al. Reduced-Intensity delayed intensification in standard-Risk pediatric acute lymphoblastic leukemia defined by undetectable minimal residual disease: Results of an international randomized trial (AIEOP-BFM ALL 2000). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 36(3):244-53, 2018. | A1 |
| 712 | Schrapppe M, Reiter A, Sauter S, Ludwig WD, Wörmann B, Harbott J, et al. [Concept and interim result of the ALL-BFM 90 therapy study in treatment of acute lymphoblastic leukemia in children and adolescents: the significance of initial therapy response in blood and bone marrow]. <i>Klinische Pädiatrie</i> . 206(4):208-21, 1994. | A1 |
| 713 | Schrapppe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and cranial radiotherapy: Results of trial ALL- BFM 90. <i>Blood</i> . 95(11):3310-22, 2000. | A1 |
| 714 | Schroeder H, Garwicz S, Kristinsson J, Siimes MA, Wesenberg F, Gustafsson G. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A population-based study of 315 patients from the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology (NOPHO). <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 25(5):372-8, 1995. | A1 |
| 715 | Schroeder H, Gustafsson G, Saarinen-Pihkala UM, Glomstein A, Jonmundsson G, Nysom K, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in second remission of childhood acute lymphoblastic leukemia: A population-based case control study from the Nordic countries. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 23(6):555-60, 1999. | A1 |
| 716 | Schuh AC, Li Y, Topp MS, Zhang X, Cannell P, Dombret H, et al. The impact of infection on health-related quality of life (HRQoL) in patients with Philadelphia negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (Ph-R/R BCP ALL) in a randomized, open-label, phase 3 study (TOWER). <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 37(15 Suppl), 2019. | A1 |
| 717 | Schultz KR, Carroll A, Heerema NA, Bowman WP, Aledo A, Slayton WB, et al. Long-term follow-up of imatinib in pediatric Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study AALL0031. <i>Leukemia</i> . 28(7):1467-71, 2014. | A1 |
| 718 | Seeger K, Buchwald D, Peter A, Taube T, von Stackelberg A, Schmitt G, et al. TEL-AML1 fusion in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 94(1):374-6, 1999. | A7 |
| 719 | Seeger K, Buchwald D, Taube T, Peter A, von Stackelberg A, Schmitt G, et al. TEL-AML1 positivity in relapsed B cell precursor acute lymphoblastic leukemia in childhood. Berlin-Frankfurt-Munster Study Group. <i>Leukemia</i> . 13(9):1469-70, 1999. | A7 |
| 720 | Seeger K, Viehmann S, Buchwald D, Harbott J, Schrapppe M, Stary J, et al. Treatment response and residual-disease monitoring in initial and relapsed TEL-AML1 positive childhood ALL. <i>Leukemia</i> . 15(2):280-2, 2001. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 721 | Seibel NL. Survival after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Advances in Hematology and Oncology</i> . 9(6):476-8, 2011. | A7 |
| 722 | Seidemann K, Meyer U, Jansen P, Yakisan E, Rieske K, Führer M, et al. Impaired renal function and tumor lysis syndrome in pediatric patients with Non-Hodgkin's lymphoma and B-ALL - Observations from the BFM-trials. <i>Klinische Padiatrie</i> . 210(4):279-84, 1998. | A1 |
| 723 | Sellar RS, Rowntree C, Vora AJ, Furness CL, Goulden N, Mitchell C, et al. Relapse in teenage and young adult patients treated on a paediatric minimal residual disease stratified ALL treatment protocol is associated with a poor outcome: Results from UKALL2003. <i>British Journal of Haematology</i> . 181(4):515-22, 2018. | A1 |
| 724 | Severin F, Delea T, Amdahl J, Hagiwara M, Boyko D, Sabatelli L, et al. Benefit of early treatment with blinatumomab: longterm survival outcomes for adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia receiving first vs subsequent salvage therapy. <i>Hemasphere</i> . 2(S1):654, 2018. | A7 |
| 725 | Shah NN, Merchant MS, Cole DE, Jayaprakash N, Bernstein D, Delbrook C, et al. Vincristine Sulfate Liposomes Injection (VSLI, Marqibo(R)): Results From a Phase I Study in Children, Adolescents, and Young Adults With Refractory Solid Tumors or Leukemias. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 63(6):997-1005, 2016. | A1 |
| 726 | Shahriari M. The effect of intensive intrathecal chemotherapy on prognosis of childhood lymphoblastic leukemia with central nervous system involvement: A 20-year experience. <i>Middle East Journal of Cancer</i> . 7(3):131-6, 2016. | A1 |
| 727 | Shaulov A, Rodin G, Popovic G, Caraiscos VB, Le LW, Rydall A, et al. Pain in patients with newly diagnosed or relapsed acute leukemia. <i>Supportive Care in Cancer</i> . 27(8):2789-97, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 728 | Shaw BE, Mufti GJ, Mackinnon S, Cavenagh JD, Pearce RM, Towilson KE, et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 42(12):783-9, 2008. | A4 für die relevante Population |
| 729 | Shea T, Johnson J, Westervelt P, Farag S, McCarty J, Bashey A, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation provides high event-free and overall survival in patients with advanced indolent B cell malignancies: CALGB 109901. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 17(9):1395-403, 2011. | A1 |
| 730 | Shen L, Toyota M, Kondo Y, Obata T, Daniel S, Pierce S, et al. Aberrant DNA methylation of p57KIP2 identifies a cell-cycle regulatory pathway with prognostic impact in adult acute lymphocytic leukemia. <i>Blood</i> . 101(10):4131-6, 2003. | A5 |
| 731 | Shen Z, Gu X, Mao W, Yin L, Yang L, Zhang Z, et al. Influence of pre-transplant minimal residual disease on prognosis after Allo-SCT for patients with acute lymphoblastic leukemia: systematic review and meta-analysis. <i>BMC Cancer</i> . 18(1):755, 2018. | A5 |
| 732 | Shetty PA, Kurkure PA, Dasgupta A. Intermediate dose methotrexate and sequential L-asparaginase for treatment of refractory acute lymphocytic leukaemia. <i>Indian Journal of Cancer</i> . 21(1):45-9, 1984. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 733 | Shimoni A, Bielorai B, Toren A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, et al. Intravenous busulfan-based conditioning prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Myeloablation with reduced toxicity. <i>Experimental Hematology</i> . 31(5):428-34, 2003. | A1 |
| 734 | Shiobara S, Nakao S, Ueda M, Yamazaki H, Takahashi S, Asano S, et al. Donor leukocyte infusion for Japanese patients with relapsed leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: indications and dose escalation. <i>Therapeutic Apheresis</i> . 5(1):40-5, 2001. | A4 für die relevante Population |
| 735 | Short NJ, Kantarjian H, Jabbour E, Cortes JE, Thomas DA, Rytting ME, et al. A phase I study of moxetumomab pasudotox in adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 182(3):442-4, 2018. | A1 |
| 736 | Sica S, Salutari P, Di Mario A, D'Onofrio G, Etuk B, Leone G. Aggressive chemotherapy for acute leukemia relapsed after transplantation. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 15(1-2):131-4, 1994. | A1 |
| 737 | Singhal S, Henslee-Downey PJ, Powles R, Chiang KY, Godder K, Treleaven J, et al. Haploidentical vs autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia beyond first remission. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 31(10):889-95, 2003. | A4 für die relevante Population |
| 738 | Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, Chiang KY, Treleaven J, Godder K, et al. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 29(4):291-5, 2002. | A4 für die relevante Population |
| 739 | Slevin ML, Shannon MS, Prentice HG, Goldman AJ, Lister TA. A phase I and II study of m-AMSA in acute leukaemia. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 6(2):137-40, 1981. | A1 |
| 740 | So W, Pandya S, Quilitz R, Shah B, Greene JN. Infectious risks and complications in adult leukemic patients receiving blinatumomab. <i>Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases</i> . 10(1):e2018029, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 741 | Soiffer RJ1, Roy DC, Gonin R, Murray C, Anderson KC, Freedman AS, et al. Monoclonal antibody-purged autologous bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia at high risk of relapse. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 12(3):243-51, 1993. | A4 für die relevante Population |
| 742 | Solary E, Witz B, Caillot D, Moreau P, Desablens B, Cahn JY, et al. Combination of quinine as a potential reversing agent with mitoxantrone and cytarabine for the treatment of acute leukemias: A randomized multicenter study. <i>Blood</i> . 88(4):1198-205, 1996. | A6 |
| 743 | Solidoro A, Otero J, Vallejos C, Casanova L, Salas F, Pasco T, et al. Intermittent continuous iv infusion of high-dose cyclophosphamide for remission induction in acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 65(3-4):213-8, 1981. | A4 für die relevante Population |
| 744 | Solomon SR, Sanacore M, Zhang X, Brown S, Holland K, Morris LE, et al. Calcineurin inhibitor--free graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and brief-course sirolimus following reduced-intensity peripheral blood stem cell transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 20(11):1828-34, 2014. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 745 | Solomon SR, Savani BN, Childs R, Montero A, Boss C, Read EJ, et al. Improved outcome for peripheral blood stem cell transplantation for advanced primary myelodysplastic syndrome. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 11(8):619-26, 2005. | A1 |
| 746 | Sørensen GV, Rosthøj S, Würtz M, Danielsen TK, Schrøder H. The epidemiology of herpes zoster in 226 children with acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 57(6):993-7, 2011. | A4 |
| 747 | Specchia G, Pastore D, Carluccio P, Liso A, Mestice A, Rizzi R, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Annals of Hematology</i> . 84(12):792-5, 2005. | A1 |
| 748 | Spinolo JA, Dicke KA, Horwitz LJ, Jagannath S, McCredie K, Estey E, et al. High-dose chemotherapy and unpurged autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in second or subsequent remission. <i>Cancer</i> . 66(4):619-26, 1990. | A1 |
| 749 | Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, Volin L, Yakoub-Agha I, Stadler M, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. <i>Leukemia</i> . 26(6):1211-7, 2012. | A1 |
| 750 | Staal FJ, de Ridder D, Szczepanski T, Schonewille T, van der Linden EC, van Wering ER, et al. Genome-wide expression analysis of paired diagnosis-relapse samples in ALL indicates involvement of pathways related to DNA replication, cell cycle and DNA repair, independent of immune phenotype. <i>Leukemia</i> . 24(3):491-9, 2010. | A5 |
| 751 | Stamatović D, Balint B, Tukić L, Elez M, Tarabar O, Todorović M, et al. Impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in hematological malignancies. <i>Vojnosanitetski Pregled</i> . 68(12):1026-32, 2011. | A4 für die relevante Population |
| 752 | Stanulla M, Schrauder A, Welte K, Schrappe M. Tumor necrosis factor and lymphotoxin-alpha genetic polymorphisms and risk of relapse in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: A case-control study of patients treated with BFM therapy. <i>BMC Blood Disorders</i> . 1(1):2, 2001. | A5 |
| 753 | Steenbergen EJ, Verhagen OJ, van Leeuwen EF, van den Berg H, Behrendt H, Slater RM, et al. Prolonged persistence of PCR-detectable minimal residual disease after diagnosis or first relapse predicts poor outcome in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 9(10):1726-34, 1995. | A5 |
| 754 | Steffens M, Beauloye V, Brichard B, Robert A, Alexopoulou O, Vermylen Ch, et al. Endocrine and metabolic disorders in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL) or non-Hodgkin lymphoma (NHL). <i>Clinical Endocrinology</i> . 69(5):819-27, 2008. | A1 |
| 755 | Stein AS, Zimmerman ZF, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Topp MS, et al. Disease burden subgroup analysis of health-related quality of life of blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in a randomized, open-label phase 3 study (TOWER). <i>Blood</i> . 132(Suppl_1):3967, 2018. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 756 | Stein A, Palmer J, Tsai NC, Al Malki MM, Aldoss I, Ali H, et al. Phase I Trial of Total Marrow and Lymphoid Irradiation Transplantation Conditioning in Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(4):618-24, 2017. | A1 |
| 757 | Stein AM, Grupp SA, Levine JE, Laetsch TW, Pulsipher MA, Boyer MW, et al. Tisagenlecleucel Model-Based Cellular Kinetic Analysis of Chimeric Antigen Receptor-T Cells. <i>CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology</i> . 8(5):285-95, 2019. | A5 |
| 758 | Stein AS, Kantarjian H, Gökbuget N, Bargou R, Litzow MR, Rambaldi A, et al. Blinatumomab for Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(8):1498-504, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 759 | Stein AS, Larson RA, Schuh AC, Stevenson W, Lech-Maranda E, Tran Q, et al. Exposure-adjusted adverse events comparing blinatumomab with chemotherapy in advanced acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood Advances</i> . 2(13):1522-31, 2018. | A1 |
| 760 | Stein AS, Schiller G, Benjamin R, Jia C, Zhang A, Zhu M, et al. Neurologic adverse events in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab: management and mitigating factors. <i>Annals of Hematology</i> . 98(1):159-67, 2019. | A1 |
| 761 | Steinherz P, Meyers P, Wollner N, Redner A, Tan C. Reinduction therapy for advanced or refractory acute lymphoblastic leukemia of childhood. <i>Cancer</i> . 63(8):1472-6, 1989. | A1 |
| 762 | Steinherz PG, Redner A, Steinherz L, Meyers P, Tan C, Heller G. Development of a new intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia in children at increased risk of early relapse: The Memorial Sloan-Kettering-New York-II protocol. <i>Cancer</i> . 72(10):3120-30, 1993. | A1 |
| 763 | Steinherz PG, Siegel SE, Bleyer WA, Kersey J, Chard R Jr, Coccia P, et al. Lymphomatous presentation of childhood acute lymphoblastic leukemia: A subgroup at high risk of early treatment failure. <i>Cancer</i> . 68(4):751-8, 1991. | A1 |
| 764 | Stelljes M, Marks DI, DeAngelo DJ, Liedtke M, Stock W, Gökbuget N, et al. Long-term outcomes of the INO-VATE ALL study in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: response rates and survival outcomes by bone marrow blast percentage. <i>Oncology Research and Treatment</i> . 41(suppl 4):24-5, 2018. | A7 |
| 765 | Stern M, Ruggeri L, Mancusi A, Bernardo ME, de Angelis C, Bucher C, et al. Survival after T cell-depleted haploidentical stem cell transplantation is improved using the mother as donor. <i>Blood</i> . 112(7):2990-5, 2008. | A4 für die relevante Population |
| 766 | Stryckmans P, De Witte T, Marie JP, Fillet G, Peetermans M, Bury J, et al. Therapy of adult ALL: overview of 2 successive EORTC studies: (ALL-2 & ALL-3). The EORTC Leukemia Cooperative Study Group. <i>Leukemia</i> . 6 Suppl 2:199-203, 1992. | A7 |
| 767 | Stryckmans P, Suciu S. Prognostic factors and fate after therapy of relapsed and/or refractory adult ALL patients. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 4 Suppl 1:92-4, 1989. | A7 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 768 | Stussi G, Halter J, Tichelli A, Meyer-Monard S, Buser AS, Arber C, et al. Double allogeneic hematopoietic SCT as a rescue therapy for poor-risk hematological malignancies. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 45(1):103-9, 2010. | A4 für die relevante Population |
| 769 | Styczynski J, Gil L, Derwich K, Wachowiak J, Balwierz W, Badowska W, et al. Comparison of clofarabine activity in childhood and adult acute leukemia: Individual tumor response study. <i>Anticancer Research</i> . 29(5):1643-50, 2009. | A4 |
| 770 | Styczynski J, Wysocki M, Debski R, Czyzewski K, Kolodziej B, Rafinska B, et al. Predictive value of multidrug resistance proteins and cellular drug resistance in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> . 133(11):875-93, 2007. | A4 |
| 771 | Suarez A, Piña M, Nichols-Vinueza DX, Lopera J, Rengifo L, Mesa M, et al. A strategy to improve treatment-related mortality and abandonment of therapy for childhood ALL in a developing country reveals the impact of treatment delays. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 62(8):1395-402, 2015. | A1 |
| 772 | Sugita J, Kawashima N, Fujisaki T, Kakihana K, Ota S, Matsuo K, et al. HLA-Haploidentical Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplant Cyclophosphamide after Busulfan-Containing Reduced-Intensity Conditioning. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 21(9):1646-52, 2015. | A1 |
| 773 | Suki S, Kantarjian H, Gandhi V, Estey E, O'Brien S, Beran M, et al. Fludarabine and cytosine arabinoside in the treatment of refractory or relapsed acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 72(7):2155-60, 1993. | A4 für die relevante Population |
| 774 | Sun W, Malvar J, Sposto R, Verma A, Wilkes JJ, Dennis R, et al. Outcome of children with multiply relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia: a therapeutic advances in childhood Leukemia and Lymphoma study. <i>Leukemia</i> . 32(11):2316-25, 2018. | A5 |
| 775 | Sun W, Orgel E, Malvar J, Sposto R, Wilkes JJ, Gardner R, et al. Treatment-related adverse events associated with a modified UK ALLR3 induction chemotherapy backbone for childhood relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 63(11):1943-8, 2016. | A5 |
| 776 | Sung WJ, Kim DH, Sohn SK, Kim JG, Baek JH, Jeon SB, et al. Phase II trial of amsacrine plus intermediate-dose ara-C (IDAC) with or without etoposide as salvage therapy for refractory or relapsed acute leukemia. <i>Japanese Journal of Clinical Oncology</i> . 35(10):612-6, 2005. | A4 für die relevante Population |
| 777 | Sutton R, Shaw PJ, Venn NC, Law T, Dissanayake A, Kilo T, et al. Persistent MRD before and after allogeneic BMT predicts relapse in children with acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 168(3):395-404, 2015. | A1 |
| 778 | Sutton R, Venn NC, Tolisano J, Bahar AY, Giles JE, Ashton LJ, et al. Clinical significance of minimal residual disease at day 15 and at the end of therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Journal of Haematology</i> . 146(3):292-9, 2009. | A4 für die relevante Population |
| 779 | Suzuki N, Yumura-Yagi K, Yoshida M, Hara J, Nishimura S, Kudoh T, et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia Study (JACLS) ALL F-protocol. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 54(1):71-8, 2010. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 780 | Tachibana T, Matsumoto K, Tanaka M, Hagihara M, Motohashi K, Yamamoto W, et al. Outcome and prognostic factors among patients who underwent a second transplantation for disease relapse post the first allogeneic cell transplantation. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 58(6):1403-11, 2017. | A4 für die relevante Population |
| 781 | Takaue Y, Watanabe A, Murakami T, Watanabe T, Kawano Y, Kuroda Y, et al. High-dose chemotherapy and blood stem cell autografts for children with first relapsed acute lymphoblastic leukemia: A pilot study of the Children's Cancer and Leukemia Study Group of Japan (CCLSG). <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 23(1):20-5, 1994. | A1 |
| 782 | Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: Results of trial ALL-REZ BFM 90. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 28(14):2339-47, 2010. | A1 |
| 783 | Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. <i>New England Journal of Medicine</i> . 354(24):2531-41, 2006. | A1 |
| 784 | Tavares M, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Lengliné E, Kouatchet A, et al. Determinants of 1-year survival in critically ill acute leukemia patients: a GRRR-OH study. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 59(6):1323-31, 2018. | A1 |
| 785 | Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, Bradstock K, Vey N, Kovacsovics T, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. <i>Leukemia</i> . 21(9):1907-14, 2007. | A4 für die relevante Population |
| 786 | Tedeschi A, Montillo M, Strocchi E, Cafro AM, Tresoldi E, Intropido L, et al. High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pharmacokinetic and clinical study. <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> . 59(6):771-9, 2007. | A1 |
| 787 | Terwey TH, Massenkeil G, Tamm I, Hemmati PG, Neuburger S, Martus P, et al. Allogeneic SCT in refractory or relapsed adult ALL is effective without prior reinduction chemotherapy. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 42(12):791-8, 2008. | A4 für die relevante Population |
| 788 | Testi AM, Del Giudice I, Arcese W, Moleti ML, Giona F, Basso G, et al. A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C for treatment of first relapse in childhood 'high-risk' acute lymphoblastic leukaemia: A study of the AIEOP group. <i>British Journal of Haematology</i> . 118(3):741-7, 2002. | A6 |
| 789 | Testi AM, Moleti ML, Giona F, Annino L, Chiaretti S, Del Giudice I, et al. A single high dose of idarubicin combined with high-dose ARA-C (MSKCC all-3 protocol) in adult and pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. Experience at the University 'La Sapienza' of Rome. <i>Haematologica</i> . 82(6):664-7, 1997. | A6 |
| 790 | Testi AM, Moleti ML, Giona F, Iori AP, Meloni G, Miniero R, et al. Treatment of primary refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children. <i>Annals of Oncology</i> . 3(9):765-7, 1992. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 791 | Thanarajasingam G, Kim HT, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Outcome and Prognostic Factors for Patients Who Relapse after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(12):1713-8, 2013. | A1 |
| 792 | Thomas DA, Kantarjian HM, Stock W, Heffner LT, Faderl S, Garcia-Manero G, et al. Phase I multicenter study of vincristine sulfate liposomes injection and dexamethasone in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 115(23):5490-8, 2009. | A1 |
| 793 | Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. <i>Cancer</i> . 86(7):1216-30, 1999. | A4 für die relevante Population |
| 794 | Thomas DA, Sarris AH, Cortes J, Faderl S, O'Brien S, Giles FJ, et al. Phase II study of sphingosomal vincristine in patients with recurrent or refractory adult acute lymphocytic leukemia. <i>Cancer</i> . 106(1):120-7, 2006. | A1 |
| 795 | Thomson B, Park JR, Felgenhauer J, Meshinchi S, Holcenberg J, Geyer JR, et al. Toxicity and efficacy of intensive chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) after first bone marrow or extramedullary relapse. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 43(5):571-9, 2004. | A5 |
| 796 | Tiley C, Powles R, Treleaven J, Catovsky D, Milan S, Teo CP, et al. Feasibility and efficacy of maintenance chemotherapy following autologous bone marrow transplantation for first remission acute lymphoblastic leukaemia. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 12(5):449-55, 1993. | A1 |
| 797 | Todeschini G, Meneghini V, Pizzolo G, Cassibba V, Ambrosetti A, Veneri D, et al. Relationship between Daunorubicin dosage delivered during induction therapy and outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 8(3):376-81, 1994. | A4 für die relevante Population |
| 798 | Todorovic M, Radisavljevic Z, Balint B, Andjelic B, Todorovic V, Jovanovic MP, et al. Increased angiogenesis-associated poor outcome in acute lymphoblastic leukemia: A single center study. <i>Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology</i> . 20(5):488-93, 2012. | A1 |
| 799 | Tojo A, Usuki K, Urabe A, Maeda Y, Kobayashi Y, Jinnai I, et al. A Phase I/II study of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL. <i>International Journal of Hematology</i> . 89(5):679-88, 2009. | A1 |
| 800 | Tomblyn MB, Arora M, Baker KS, Blazar BR, Brunstein CG, Burns LJ, et al. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: Analysis of graft sources and long-term outcome. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 27(22):3634-41, 2009. | A4 für die relevante Population |
| 801 | Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y, et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: A report from the Japan Infant Leukemia Study Group. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 52(7):808-13, 2009. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 802 | Topp MS, Zimmerman ZF, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein AS, et al. Age subgroup analysis of health-related quality of life of blinatumomab versus standard-of-care chemotherapy in patients with relapsed or refractory philadelphia chromosome-negative B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in randomized, open-label, phase 3 study (TOWER). <i>Blood</i> . 132(Suppl 1):5165, 2018. | A1 |
| 803 | Topp MS, Göckbuget N, Stein AS. Correction to <i>Lancet Oncol</i> 2015; 16: 60, 61. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multi-centre, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Oncology</i> . 16(4):e158, 2015. | A1 |
| 804 | Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Degenhard E, Goebeler ME, Klinger M, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. <i>Blood</i> . 120(26):5185-7, 2012. | A1 |
| 805 | Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, Klappers P, Stelljes M, Neumann S, et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 32(36):4134-40, 2014. | A1 |
| 806 | Topp MS, Gökbuget N, Stein AS, Zugmaier G, O'Brien S, Bargou RC, et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: A multicentre, single-arm, phase 2 study. <i>Lancet Oncology</i> . 16(1):57-66, 2015. | A1 |
| 807 | Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, Goebeler M, Klinger M, Neumann S, et al. Targeted therapy with the T-cell - Engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 29(18):2493-8, 2011. | A1 |
| 808 | Topp MS, Stelljes M, Zugmaier G, Barnette P, Heffner LT Jr, Trippett T, et al. Blinatumomab retreatment after relapse in patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 32(2):562-5, 2018. | A7 |
| 809 | Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. <i>Blood</i> . 131(26):2906-14, 2018. | A1 |
| 810 | Torres A, Alvarez MA, Sánchez J, Flores R, Martínez F, Gómez P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission (revisited 10 years on). <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 23(12):1257-60, 1999. | A6 |
| 811 | Tracey J, Zhang MJ, Thiel E, Sobocinski KA, Eapen M, et al. Transplantation Conditioning Regimens and Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children and Adolescents with Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 19(2):255-9, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 812 | Tratkiewicz JA, Szer J. Loss of natural killer activity as an indicator of relapse in acute leukaemia. <i>Clinical and Experimental Immunology</i> . 80(2):241-6, 1990. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 813 | Trigg ME, Sather HN, Reaman GH, Tubergen DG, Steinherz PG, Gaynon PS, et al. Ten-year survival of children with acute lymphoblastic leukemia: A report from the Children's Oncology Group. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 49(6):1142-54, 2008. | A1 |
| 814 | Trioche P, Nelken B, Michel G, Pellier I, Petit A, Bertrand Y, et al. French "real life" experience of clofarabine in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukaemia. <i>Experimental Hematology and Oncology</i> . 1(1):39, 2012. | A5 |
| 815 | Tsuchida M, Ohara A, Manabe A, Kumagai M, Shimada H, Kikuchi A, et al. Long-term results of Tokyo children's cancer study group trials for childhood acute lymphoblastic leukemia, 1984-1999. <i>Leukemia</i> . 24(2):383-96, 2010. | A1 |
| 816 | Tsurusawa M, Yumura-Yagi K, Ohara A, Hara J, Katano N, Tsuchida M, et al. Survival outcome after the first central nervous system relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective analysis of 79 patients in a joint program involving the experience of three Japanese study groups. <i>International Journal of Hematology</i> . 85(1):36-40, 2007. | A5 |
| 817 | Tubergen DG, Gilchrist GS, O'Brien RT, Coccia PF, Sather HN, Waskerwitz MJ, et al. Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: Comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: A Children's Cancer Group report. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 11(3):520-6, 1993. | A1 |
| 818 | Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. <i>Blood</i> . 70(5):1382-8, 1987. | A1 |
| 819 | Uderzo C, Grazia Zurlo M, Adamoli L, ZanESCO L, Aricò M, et al. Treatment of isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: an Italian multicenter study. <i>Associazione Italiana Ematologia ed Oncologia Pediatrica. Journal of Clinical Oncology</i> . 8(4):672-7, 1990. | A6 |
| 820 | Uderzo C, Rondelli R, Dini G, Dallorso S, Messina C, Miniero R, et al. High-dose vincristine, fractionated total-body irradiation and cyclophosphamide as conditioning regimen in allogeneic and autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission: a 7-year Italian multicentre study. <i>British Journal of Haematology</i> . 89(4):790-7, 1995. | A1 |
| 821 | Uderzo C, Valsecchi MG, Bacigalupo A, Meloni G, Messina C, Polchi P, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia in second remission with allogeneic bone marrow transplantation and chemotherapy: ten-year experience of the Italian Bone Marrow Transplantation Group and the Italian Pediatric Hematology Oncology Association. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 13(2):352-8, 1995. | A1 |
| 822 | Ueda M, de Lima M, Caimi P, Tomlinson B, Little J, Creger R, et al. Concurrent blinatumomab and donor lymphocyte infusions for treatment of relapsed pre-B-cell ALL after allogeneic hematopoietic cell transplant. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 51(9):1253-5, 2016. | A7 |
| 823 | Unal S, Yetgin S, Cetin M, Gümrük F, Arslan D, Ozyürek E, et al. The prognosis and survival of childhood acute lymphoblastic leukemia with central nervous system relapse. <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 21(3):279-89, 2004. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 824 | Usuki K, Tojo A, Maeda Y, Kobayashi Y, Matsuda A, Ohyashiki K, et al. Efficacy and safety of nilotinib in Japanese patients with imatinib-resistant or -intolerant Ph+ CML or relapsed/refractory Ph+ ALL: A 36-month analysis of a phase I and II study. <i>International Journal of Hematology</i> . 95(4):409-19, 2012. | A1 |
| 825 | Vaezi M, Zokaasadi M, Shahsavari Pour S, Kasaeian A, Nikbakht M, Kamranzadeh Fumani H, et al. The role of donor leukocyte infusions in the treatment of relapsed acute leukemia after allogeneic stem cell transplantation: A retrospective analysis. <i>International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research</i> . 12(3):185-91, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 826 | Vaidya SJ, Atra A, Bahl S, Pinkerton CR, Calvagna V, Horton C, et al. Autologous bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia in second remission - long-term follow-up. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 25(6):599-603, 2000. | A1 |
| 827 | van den Berg H, de Groot-Kruseman HA, Damen-Korbijn CM, de Bont ES, Schouten-van Meeteren AY, Hoogerbrugge PM. Outcome after first relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A report based on the Dutch Childhood Oncology Group (DCOG) relapse all 98 protocol. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 57(2):210-6, 2011. | A1 |
| 828 | van Dongen JJ, Seriu T, Panzer-Grümayer ER, Biondi A, Pongers-Willemse MJ, Corral L, et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. <i>Lancet</i> . 352(9142):1731-8, 1998. | A5 |
| 829 | van Rood JJ, Stevens CE, Smits J, Carrier C, Carpenter C, Scaradavou A. Reexposure of cord blood to noninherited maternal HLA antigens improves transplant outcome in hematological malignancies. <i>Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America</i> . 106(47):19952-7, 2009. | A4 für die relevante Population |
| 830 | Vats T, Buchanan G, Mehta P, Ragab A, Hvizdale E, Nitschke R, et al. A study of toxicity and comparative therapeutic efficacy of vindesine-prednisone vs. vincristine-prednisone in children with acute lymphoblastic leukemia in relapse. A Pediatric Oncology Group study. <i>Investigational New Drugs</i> . 10(3):231-4, 1992. | A6 |
| 831 | Vey N, Kantarjian H, Tran H, Beran M, O'Brien S, Bivins C, et al. Phase I and pharmacologic study of 9-aminocamptothecin colloidal dispersion formulation in patients with refractory or relapsed acute leukemia. <i>Annals of Oncology</i> . 10(5):577-83, 1999. | A1 |
| 832 | Vogler WR. High-dose carboplatin in the treatment of hematologic malignancies. <i>Oncology</i> . 50 Suppl 2:42-6, 1993. | A1 |
| 833 | von der Weid N, Wagner B, Angst R, Arnet B, Baumgartner C, Beck D, et al. Treatment of relapsing acute lymphoblastic leukemia in childhood. III. Experiences with 54 first bone marrow, nine isolated testicular, and eight isolated central nervous system relapses observed 1985-1989. <i>Medical and Pediatric Oncology</i> . 22(6):361-9, 1994. | A4 für die relevante Population |
| 834 | von Stackelberg A, Hartmann R, Bühner C, Fengler R, Janka-Schaub G, Reiter A, et al. High-dose compared with intermediate-dose methotrexate in children with a first relapse of acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 111(5):2573-80, 2008. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 835 | von Stackelberg A, Völzke E, Kühl 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. <i>European Journal of Cancer</i> . 47(1):90-7, 2011. | A5 |
| 836 | Vonasek J, Asdahl P, Heyman M, Källén K, Hasle H. Late mortality and morbidity among long-term leukemia survivors with Down syndrome: A nationwide population-based cohort study. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 65(9):e27249, 2018. | A2 |
| 837 | Vora A, Goulden N, Wade R, Mitchell C, Hancock J, Hough R, et al. Treatment reduction for children and young adults with low-risk acute lymphoblastic leukaemia defined by minimal residual disease (UKALL 2003): A randomised controlled trial. <i>Lancet Oncology</i> . 14(3):199-209, 2013. | A1 |
| 838 | Vorobiof DA, Falkson G, Coccia-Portugal MA, Terblanche AP. Mitoxantrone in the treatment of acute leukemia. <i>Investigational New Drugs</i> . 5(4):383-8, 1987. | A4 für die relevante Population |
| 839 | Vowels MR, Lam-Po-Tang R, Mameghan H, Ford D, Trickett A, White L, et al. Bone marrow transplantation for childhood acute lymphoblastic leukaemia after marrow relapse. <i>Medical Journal of Australia</i> . 152(8):416-8, 1990. | A5 |
| 840 | Vrhovac R, Labopin M, Ciceri F, Finke J, Holler E, Tischler J, et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: Analysis of risk factors and treatment outcomes. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 51(2):186-93, 2016. | A1 |
| 841 | Wagner B, Baumgartner C, Beck D, Bertrand AM, Bleher EA, Caflisch U, et al. Treatment of relapsing acute lymphoblastic leukemia in childhood. I. Experiences with 82 first bone marrow and 17 isolated central nervous system relapses observed 1968-1980. <i>Helvetica Paediatrica Acta</i> . 42(5-6):349-61, 1987. | A1 |
| 842 | Wagner-Bohn A, Henze G, von Stackelberg A, Boos J. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed leukemia. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 46(2):262, 2006. | A7 |
| 843 | Walton M, Sharif S, Simmonds M, Claxton L, Hodgson R. Tisagenlecleucel for the Treatment of Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia in People Aged up to 25 Years: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. <i>PharmacoEconomics</i> . 37(10):1209-17, 2019. | A5 |
| 844 | Wang J, Wang Z, Wei W, Zhang W, Zhang T, Cheng H, et al. Cord Haploidentical Non-In Vitro T Cell Depletion Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Reduces Relapse of Refractory Acute Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(1):121-8, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 845 | Wang LY, Shih LY, Chang H, Jou ST, Lin KH, Yeh TC, et al. Recombinant urate oxidase (Rasburicase) for the prevention and treatment of tumor lysis syndrome in patients with hematologic malignancies. <i>Acta Haematologica</i> . 115(1-2):35-8, 2006. | A1 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 846 | Wang N, Hu X, Cao W, Li C, Xiao Y, Cao Y, et al. Efficacy and Safety of CAR19/22 T-cell "Cocktail" Therapy in Patients with Refractory/ Relapsed B-Cell Malignancies. <i>Blood</i> . 135(1):17-27, 2020. | A1 |
| 847 | Wang SS, Kotecha RS, Bernard A, Blyth CC, McMullan BJ, Cann MP, et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003-2013. <i>Pediatric Blood Cancer</i> . 66(10):e27915, 2019. | A4 |
| 848 | Wang T, Gao L, Hu X, Liu B, Chen J, Zhang W, et al. Chimeric Antigen Receptor-modified Donor Lymphocyte Infusion Improves the Survival of Acute Lymphoblastic Leukemia Patients With Relapsed Diseases After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Journal of Immunotherapy</i> . 42(3):81-8, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 849 | Wang YZ, Hao L, Chang Y, Jiang Q, Jiang H, Zhang LP, et al. A seven-color panel including CD34 and TdT could be applied in >97% patients with T cell lymphoblastic leukemia for minimal residual disease detection independent of the initial phenotype. <i>Leukemia Research</i> . 72:12-9, 2018. | A5 |
| 850 | Warrell RP Jr, Berman E. Phase I and II study of fludarabine phosphate in leukemia: Therapeutic efficacy with delayed central nervous system toxicity. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 4(1):74-9, 1986. | A1 |
| 851 | Wartman LD, Fiala MA, Fletcher T, Hawkins ER, Cashen A, DiPersio JF, et al. A phase i study of carfilzomib for relapsed or refractory acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 57(3):728-30, 2016. | A1 |
| 852 | Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring UJ, Binckebanck A, Gökbuget N, Atta J, et al. Early prediction of response in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) treated with imatinib. <i>Blood</i> . 103(4):1495-8, 2004. | A4 für die relevante Population |
| 853 | Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, Klein SA, Gökbuget N, Binckebanck A, et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). <i>Leukemia</i> . 16(12):2358-65, 2002. | A1 |
| 854 | Watanabe N, Takahashi Y, Matsumoto K, Hama A, Muramatsu H, Doisaki S, et al. Prognostic Factors for Outcomes of Pediatric Patients with Refractory or Relapsed Acute Leukemia Undergoing Allogeneic Progenitor Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 17(4):516-23, 2011. | A4 für die relevante Population |
| 855 | Wayne AS, Shah NN, Bhojwani D, Silverman LB, Whitlock JA, Stetler-Stevenson M, et al. Phase 1 study of the anti-CD22 immunotoxin moxetumomab pasudotox for childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Blood</i> . 130(14):1620-7, 2017. | A2 |
| 856 | Wei G, Hu Y, Pu C, Yu J, Luo Y, Shi J, et al. CD19 targeted CAR-T therapy versus chemotherapy in re-induction treatment of refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia: results of a case-controlled study. <i>Annals of Hematology</i> . 97(5):781-9, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 857 | Weisdorf D, Haake R, Blazar B, Miller W, McGlave P, Ramsay N, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: An analysis of clinical risk features and outcome. <i>Blood</i> . 75(4):1024-30, 1990. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 858 | Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, Frankel SR, Kalaycio ME, Maslak PG, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer</i> . 95(3):581-7, 2002. | A1 |
| 859 | Weitman S, Ochoa S, Sullivan J, Shuster J, Winick N, Pratt C, et al. Pediatric phase II cancer chemotherapy trials: A Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 19(3):187-91, 1997. | A5 |
| 860 | Welborn J, Jenks H, Taplett J, Walling P. Inversion of chromosome 12 and lineage promiscuity in hematologic malignancies. <i>Cancer Genetics and Cytogenetics</i> . 148(2):91-103, 2004. | A5 |
| 861 | Wendling P. CAR-T cell therapy rolls on in refractory pediatric ALL. <i>Oncology Report</i> . 11.21-2, 2015. | A7 |
| 862 | Wetzler M, Thomas DA, Wang ES, Shepard R, Ford LA, Heffner TL, et al. Phase I/II trial of nanomolecular liposomal annexin in adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> . 13(4):430-4, 2013. | A1 |
| 863 | Weyman C, Graham-Pole J, Emerson S, August C, Champlin R, Coccia P, et al. Use of cytosine arabinoside and total body irradiation as conditioning for allogeneic marrow transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia: a multicenter survey. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 11(1):43-50, 1993. | A4 für die relevante Population |
| 864 | Wheeler K, Leiper AD, Jannoun L, Chessells JM. Medical cost of curing childhood acute lymphoblastic leukaemia. <i>British Medical Journal</i> . 296(6616):162-6, 1988. | A4 |
| 865 | Wheeler K, Richards S, Bailey C, Chessells J. Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: The MRC UKALL X experience. <i>British Journal of Haematology</i> . 101(1):94-103, 1998. | A6 |
| 866 | Wilhelm M, O'Brien S, Rios MB, Estey E, Keating MJ, Plunkett W, et al. Phase I study of arabinosyl-5-azacytidine (fazarabine) in adult acute leukemia and chronic myelogenous leukemia in blastic phase. <i>Leukemia and Lymphoma</i> . 34(5-6):511-8, 1999. | A1 |
| 867 | Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T, Duerken M, Faber J, Opper J, et al. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 52(2):201-8, 2017. | A1 |
| 868 | Willemze R, Drenthe-Schonk AM, van Rossum J, Haanen C. Treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adolescents and adults. Comparison of two schedules for CNS leukaemia prophylaxis. <i>Scandinavian Journal of Haematology</i> . 24:421-6, 1980. | A4 für die relevante Population |
| 869 | Willemze R, Fibbe WE, Zwaan FE. Experience with intermediate- and high-dose cytosine arabinoside in relapsed and refractory acute leukemia. <i>Netherlands Journal of Medicine</i> . 26(8):215-9, 1983. | A1 |
| 870 | Willemze R, Haanen C, Dekker A, Sizoo W, Abels J, Tricot G, et al. Results of a multicentre study of the treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adolescents and adults (1978-1981). <i>Netherlands Journal of Medicine</i> . 25(9):303-7, 1982. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 871 | Willemze R, Suci S, Archimbaud E, Muus P, Stryckmans P, Louwagie EA, et al. A randomized phase II study on the effects of 5-Aza-2'-deoxycytidine combined with either amsacrine or idarubicin in patients with relapsed acute leukemia: an EORTC Leukemia Cooperative Group phase II study (06893). <i>Leukemia</i> . 11 Suppl 1:S24-7, 1997. | A1 |
| 872 | Willer A, Gerss J, König T, Franke D, Kühnel HJ, Henze G, et al. Anti-Escherichia coli asparaginase antibody levels determine the activity of second-line treatment with pegylated E coli asparaginase: A retrospective analysis within the ALL-BFM trials. <i>Blood</i> . 118(22):5774-82, 2011. | A5 |
| 873 | Winick NJ, Smith SD, Shuster J, Lauer S, Wharam MD, Land V, et al. Treatment of CNS relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: A Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 11(2):271-8, 1993. | A6 |
| 874 | Wofford MM, Smith SD, Shuster JJ, Johnson W, Buchanan GR, Wharam MD, et al. Treatment of occult or late overt testicular relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 10(4):624-30, 1992. | A6 |
| 875 | Wolfrom C, Hartmann R, Fengler R, Brühmüller S, Ingwersen A, Henze G. Randomized comparison of 36-hour intermediate-dose versus 4-hour high-dose methotrexate infusions for remission induction in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 11(5):827-33, 1993. | A6 |
| 876 | Woolfrey AE, Anasetti C, Storer B, Doney K, Milner LA, Sievers EL, et al. Factors associated with outcome after unrelated marrow transplantation for treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. <i>Blood</i> . 99(6):2002-8, 2002. | A5 |
| 877 | Wu S1, Gessner R, von Stackelberg A, Kirchner R, Henze G, Seeger K. Cytokine/cytokine receptor gene expression in childhood acute lymphoblastic leukemia: correlation of expression and clinical outcome at first disease recurrence. <i>Cancer</i> . 103(5):1054-63, 2005. | A5 |
| 878 | Xuan L, Fan Z, Zhang Y, Zhou H, Huang F, Dai M, et al. Sequential intensified conditioning followed by prophylactic DLI could reduce relapse of refractory acute leukemia after allo-HSCT. <i>Oncotarget</i> . 7(22):32579-91, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 879 | Xue SL, Cui HX, Zou JY, Xue MX, Tang XW, Zhang YM, et al. Low-dose cytarabine and aclarubicin combined with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of relapsed or primary refractory acute lymphocytic leukemia: A retrospective study of 25 Chinese patients. <i>Hematological Oncology</i> . 31(4):206-12, 2013. | A1 |
| 880 | Yan CH, Liu QF, Wu DP, Zhang X, Xu LP, Zhang XH, et al. Prophylactic Donor Lymphocyte Infusion (DLI) Followed by Minimal Residual Disease and Graft-versus-Host Disease-Guided Multiple DLIs Could Improve Outcomes after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory/Relapsed Acute Leukemia. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 23(8):1311-9, 2017. | A4 für die relevante Population |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|--|--|
| 881 | Yan CH, Wang JZ, Liu DH, Xu LP, Chen H, Liu KY, et al. Chemotherapy followed by modified donor lymphocyte infusion as a treatment for relapsed acute leukemia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion: Superior outcomes compared with chemotherapy alone and an analysis of prognostic factors. <i>European Journal of Haematology</i> . 91(4):304-14, 2013. | A4 für die relevante Population |
| 882 | Yan CH, Wang Y, Wang JZ, Chen YH, Chen Y, Wang FR, et al. Minimal residual disease- and graft-vs.-host disease-guided multiple consolidation chemotherapy and donor lymphocyte infusion prevent second acute leukemia relapse after allotransplant. <i>Journal of Hematology and Oncology</i> . 9(1):87, 2016. | A4 für die relevante Population |
| 883 | Yan CH, Xu LP, Liu DH, Chen H, Wang Y, Wang JZ, et al. Low-dose methotrexate may preserve a stronger antileukemic effect than that of cyclosporine after modified donor lymphocyte infusion in unmanipulated haploidentical HSCT. <i>Clinical Transplantation</i> . 29(7):594-605, 2015. | A4 für die relevante Population |
| 884 | Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. Karyotype at diagnosis is the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. <i>Haematologica</i> . 93(2):287-90, 2008. | A1 |
| 885 | Yang EJ, Park KM, Lee JM, Hah JO, Park SK, Suh JK, et al. Treatment outcome of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Yeungnam region: Multicenter retrospective study of Study Alliance of Yeungnam Pediatric Hematology-Oncology (SAYPH). <i>Pediatric Hematology and Oncology</i> . 35(4):276-87, 2018. | A5 |
| 886 | Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, Dalissier A, Corbacioglu S, Zecca M, et al. Second Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Post-Transplantation Relapsed Acute Leukemia in Children: A Retrospective EBMT-PDWP Study. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 24(8):1629-42, 2018. | A5 |
| 887 | Yap BS, McCredie KB, Keating MJ, Bodey GP, Freireich EJ. Asparaginase and methotrexate combination chemotherapy in relapsed acute lymphoblastic leukemia in adults. <i>Cancer Treatment Reports</i> . 65 Suppl 1:83-7, 1981. | A4 für die relevante Population |
| 888 | Yavuz S, Paydas S, Disel U, Sahin B. IDA-FLAG regimen for the therapy of primary refractory and relapse acute leukemia: A single-center experience. <i>American Journal of Therapeutics</i> . 13(5):389-93, 2006. | A4 für die relevante Population |
| 889 | Yeo KK, Gaynon PS, Fu CH, Wayne AS, Sun W. Bortezomib, dexamethasone, mitoxantrone, and vinorelbine (BDMV): An active reinduction regimen for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia and asparaginase intolerance. <i>Journal of Pediatric Hematology/Oncology</i> . 38(5):345-9, 2016. | A1 |
| 890 | Yokota H, Tsuno NH, Tanaka Y, Fukui T, Kitamura K, Hirai H, et al. Quantification of minimal residual disease in patients with e1a2 BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia using a real-time RT-PCR assay. <i>Leukemia</i> . 16(6):1167-75, 2002. | A5 |
| 891 | Yoon JH, Park JA, Kim EK, Kang HJ, Shin HY, Ahn HS. Improvement of induction remission rate by modifying the dose of idarubicin for relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Journal of Korean Medical Science</i> . 24(2):281-8, 2009. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|----------|---|--|
| 892 | Yoshida S, Henzan H, Ueno T, Shimakawa T, Matsuo Y, Kuriyama T, et al. The confirmation of safety for the intensified conditioning regimens: A retrospective study of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-remission hematological malignant diseases. <i>International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research</i> . 12(2):123-31, 2018. | A4 für die relevante Population |
| 893 | Yu CH, Chang WT, Jou ST, Lin TK, Chang YH, Lin CY, et al. TP53 alterations in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Cancer Science</i> . 111(1):229-38, 2020. | A1 |
| 894 | Yu WJ, Mo XD, Zhang XH, Xu LP, Wang Y, Yan CH, et al. Occurrence and Severity of Donor Lymphocyte Infusion-Associated Chronic Graft-versus-Host Disease Influence the Clinical Outcomes in Relapsed Acute Leukemia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(5):912-20, 2019. | A4 für die relevante Population |
| 895 | Yu WL, Hua ZC. Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR T) therapy for hematologic and solid malignancies: Efficacy and safety-A systematic review with meta-Analysis. <i>Cancers</i> . 11(1):E47, 2019. | A5 |
| 896 | Yumura-Yagi K, Hara J, Horibe K, Tawa A, Komada Y, Oda M, et al. Outcome after relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>International Journal of Hematology</i> . 76(1):61-8, 2002. | A5 |
| 897 | Zecca M, Pession A, Messina C, Bonetti F, Favre C, Prete A, et al. Total body irradiation, thiotepa, and cyclophosphamide as a conditioning regimen for children with acute lymphoblastic leukemia in first or second remission undergoing bone marrow transplantation with HLA-identical siblings. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 17(6):1838-46, 1999. | A6 |
| 898 | Zeidan AM, Ricklis RM, Carraway HE, Yun HD, Greer JM, Smith BD, et al. Phase 1 dose-escalation trial of clofarabine followed by escalating dose of fractionated cyclophosphamide in adults with relapsed or refractory acute leukaemias. <i>British Journal of Haematology</i> . 158(2):198-207, 2012. | A1 |
| 899 | Zhang X, Schuh AC, Cong Z, Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, et al. Health-Related Quality of Life of Blinatumomab for Relapsed or Refractory B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia in a Randomized, Open-Label Phase 3 Study (TOWER): a Subgroup Analysis By Prior Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> . 25(3 Suppl):S8-9, 2019. | A7 |
| 900 | Zhang X, Song X, Lopez-Gonzalez L, Jariwala-Parikh K, Cong Z. Economic burden associated with adverse events of special interest in patients with relapsed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphoblastic leukemia in the United States. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> . 18(5):573-80, 2018. | A1 |
| 901 | Zhou K, Song Y, Zhang Y, Wei X, Fu Y, Yu F, et al. Efficacy and safety of G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with L-asparaginase, prednisone in the treatment of refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia Research</i> . 62:29-33, 2017. | A1 |
| 902 | Zhou M, Gu L, Abshire TC, Homans A, Billett AL, Yeager AM, et al. Incidence and prognostic significance of MDM2 oncoprotein overexpression in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. <i>Leukemia</i> . 14(1):61-7, 2000. | A5 |

| Referenz | Publikation | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6) |
|-----------------|--|---|
| 903 | Zhou Q, Hong D, Lu J, Zheng D, Ashwani N, Hu S. Pediatric Medical Care System in China Has Significantly Reduced Abandonment of Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 37(3):181-4, 2015. | A2 |
| 904 | Zhu M, Kratzer A, Johnson J, Holland C, Brandl C, Singh I, et al. Blinatumomab Pharmacodynamics and Exposure–Response Relationships in Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. Journal of Clinical Pharmacology. 58(2):168-79, 2018. | A1 |
| 905 | Zugmaier G, Gökbuget N, Klinger M, Viardot A, Stelljes M, Neumann S, et al. Long-term survival and T-cell kinetics in relapsed/refractory ALL patients who achieved MRD response after blinatumomab treatment. Blood. 126(24):2578-84, 2015. | A1 |
| 906 | Zwaan CM, Kowalczyk J, Schmitt C, Bielora B, Russo MW, Woessner M, et al. Safety and efficacy of nelarabine in children and young adults with relapsed or refractory T-lineage acute lymphoblastic leukaemia or T-lineage lymphoblastic lymphoma: results of a phase 4 study. British Journal of Haematology. 179(2):284-93, 2017. | A1 |
| 907 | Zwitserloot AM, Mavinkurve-Groothuis AM, Galama JM, Verweij PE, Hoogerbrugge PM, Warris A. Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hemato-oncological diseases in children. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 44(5):355-62, 2012. | A1 |

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf di/e im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [001] | NCT01029366 | CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366 | A5 |
| [002] | NCT01551043 | Allo CART-19 Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043 | A5 |
| [003] | NCT01626495 | Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495 | A5 |
| [004] | NCT01747486 | Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486 | A1 |
| [005] | NCT01864889 | Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889 | A5 |
| [006] | NCT02030834 | Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834 | A1 |
| [007] | NCT02030847 | Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847 | A5 |
| [008] | NCT02081937 | CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937 | A5 |
| [009] | NCT02135406 | CART-19 for Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406 | A5 |
| [010] | NCT02167360 | Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360 | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [011] | NCT02228096 | Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096 | A5 |
| [012] | NCT02277522 | CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522 | A5 |
| [013] | NCT02374333 | Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333 | A5 |
| 22[014] | NCT02435849 | Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL and High Risk B-cell ALL at First Relapse. Determine Feasibility and Safety of CTL019 Therapy in Pediatric Patients With High Risk B-cell ALL That Relapsed < 6 Months Post All-HSCT.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849 | A5 |
| [015] | NCT02445222 | CD19 CART Long Term Follow Up (LTFU) Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222 | A1 |
| [016] | NCT02445248 | Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248 | A5 |
| [017] | NCT02465983 | Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983 | A5 |
| [018] | NCT02476734 | FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734 | A5 |
| [019] | NCT02529813 | CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813 | A5 |
| [020] | NCT02624258 | Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258 | A5 |
| [021] | NCT02640209 | Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209 | A5 |
| [022] | NCT02650999 | Phase I/II Study of Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor Modified T Cell Therapy for Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999 | A2 |
| [023] | NCT02794246 | CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246 | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [024] | NCT02799550 | Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550 | A5 |
| [025] | NCT02810223 | Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223 | A5 |
| [026] | NCT02813837 | Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837 | A5 |
| [027] | NCT02906371 | Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371 | A5 |
| [028] | NCT02924753 | The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753 | A5 |
| [029] | NCT02935543 | CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543 | A5 |
| [030] | NCT02968472 | A Phase I Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472 | A5 |
| [031] | NCT03027739 | CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739 | A5 |
| [032] | NCT03050190 | A Phase I/II Multiple Center Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050190 | A5 |
| [033] | NCT03101709 | The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709 | A5 |
| [034] | NCT03118180 | CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180 | A5 |
| [035] | NCT03123939 | Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939 | A5 |
| [036] | NCT03144583 | Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583 | A5 |
| [037] | NCT03391726 | CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726 | A5 |
| [038] | NCT03391739 | CART-19 Cells For R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739 | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [039] | NCT03455972 | Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972 | A5 |
| [040] | NCT03497819 | Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819 | A5 |
| [041] | NCT03544021 | CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia i¼^ALLi¼%; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021 | A5 |
| [042] | NCT03568461 | Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461 | A5 |
| [043] | NCT03570892 | Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892 | A1 |
| [044] | NCT03601442 | CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442 | A5 |
| [045] | NCT03610724 | Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724 | A5 |
| [046] | NCT03614858 | CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858 | A5 |
| [047] | NCT03628053 | Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053 | A7 |
| [048] | NCT03630159 | Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159 | A5 |
| [049] | NCT03642626 | MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626 | A5 |
| [050] | NCT03685786 | CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786 | A5 |
| [051] | NCT03767725 | Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725 | A5 |
| [052] | NCT03876028 | Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028 | A5 |
| [053] | NCT03876769 | Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769 | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|---------------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [054] | NCT03896854 | CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854 | A5 |
| [055] | NCT04007029 | Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029 | A5 |
| [056] | NCT04071366 | A Study of Itacitinib for the Prevention of Cytokine Release Syndrome Induced by Immune Effector Cell Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071366 | A5 |
| [057] | NCT04094311 | Phase IIIb Study of Out of Specification Tisagenlecleucel; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311 | A5 |
| [058] | NCT04134117 | Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117 | A5 |
| [059] | NCT04156659 | Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659 | A5 |
| [060] | NCT04161118 | Phase II Trial of TisaGenlecleucel (Kymriah®) in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Agressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118 | A5 |
| [061] | NCT04173988 | Study of alloCART-19 Cell Therapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04173988 | A5 |
| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
| ICTRP | | | |
| [062] | ChiCTR1800018210 | CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study | A5 |
| [063] | ChiCTR1800018211 | One-arm, single-center, open phase II clinical study of CART-19 cells in the treatment of relapsed/refractory B cell leukemia/lymphoma | A5 |
| [064] | ChiCTR-OPN-17013507 | A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma | A5 |
| [065] | ChiCTR-ORN-16008948 | Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia | A5 |
| [066] | EUCTR2013-003205-25 | A clinical study to determine the efficacy and safety of CTL019, an investigational gene therapy, in children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|---------------------|--|--|
| ICTRP | | | |
| | | lymphoblastic leukaemia | |
| [067] | EUCTR2014-003060-20 | A clinical study to determine the efficacy and safety of CTL019 therapy, an investigational genetherapy, in adult patients with a recurrent form of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). | A5 |
| [068] | EUCTR2015-003736-13 | A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia | A5 |
| [069] | EUCTR2016-001991-31 | A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information. | A5 |
| [070] | EUCTR2016-002972-29 | Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy | A5 |
| [071] | EUCTR2017-002116-14 | A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy | A5 |
| [072] | EUCTR2017-002116-14 | A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy | A5 |
| [073] | EUCTR2017-002116-14 | A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy | A5 |
| [074] | EUCTR2017-002848-32 | A phase I/II safety, dose finding and feasibility trial of MB-CART19.1 in patients with relapsed or refractory CD19 positive B cell malignancies. | A5 |
| [075] | EUCTR2017-005019-15 | A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL) | A5 |
| [076] | EUCTR2017-005019-15 | A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL) | A5 |
| [077] | NCT01029366 | CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy | A5 |
| [078] | NCT01551043 | Allo CART-19 Protocol | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|----------------|---|--|
| ICTRP | | | |
| [079] | NCT01626495 | Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma | A5 |
| [080] | NCT01747486 | Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells | A1 s. Dossier 1 |
| [081] | NCT01864889 | Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19 | A5 |
| [082] | NCT02030834 | Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas | A1 |
| [083] | NCT02030847 | Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia | A5 |
| [084] | NCT02081937 | CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma | A5 |
| [085] | NCT02135406 | CART-19 for Multiple Myeloma | A5 |
| [086] | NCT02167360 | Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients | A5 |
| [087] | NCT02228096 | Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients | A5 |
| [088] | NCT02435849 | Determine Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric Patients With Relapsed and Refractory B-cell ALL and High Risk B-cell ALL at First Relapse. Determine Feasibility and Safety of CTL019 Therapy in Pediatric Patients With High Risk B-cell ALL That Relapsed < 6 Months Post All-HSCT. | A5 |
| [089] | NCT02445222 | CD19 CART Long Term Follow Up (LTFU) Study | A1 |
| [090] | NCT02445248 | Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients | A5 |
| [091] | NCT02476734 | FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP | A5 |
| [092] | NCT02529813 | CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies | A5 |
| [093] | NCT02624258 | Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma | A5 |
| [094] | NCT02640209 | Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) | A5 |
| [095] | NCT02794246 | CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma | A5 |
| [096] | NCT02799550 | Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|----------------|--|--|
| ICTRP | | | |
| [097] | NCT02810223 | Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia | A5 |
| [098] | NCT02906371 | Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome | A5 |
| [099] | NCT02924753 | The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL). | A5 |
| [100] | NCT02935543 | CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL | A5 |
| [101] | NCT03027739 | CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL | A5 |
| [102] | NCT03101709 | The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma | A5 |
| [103] | NCT03118180 | CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma | A5 |
| [104] | NCT03123939 | Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia | A5 |
| [105] | NCT03144583 | Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy | A5 |
| [106] | NCT03321123 | MB-CART19.1 in Patients With R/R ALL | A5 |
| [107] | NCT03391726 | CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma | A5 |
| [108] | NCT03391739 | CART-19 Cells For R/R B-ALL | A5 |
| [109] | NCT03455972 | Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT | A5 |
| [110] | NCT03497819 | Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer | A5 |
| [111] | NCT03544021 | CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) | A5 |
| [112] | NCT03568461 | Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma | A5 |
| [113] | NCT03601442 | CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients | A5 |
| [114] | NCT03614858 | CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. | A5 |
| [115] | NCT03628053 | Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia | A7 |
| [116] | NCT03630159 | Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients | A5 |
| [117] | NCT03642626 | MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies | A5 |
| [118] | NCT03685786 | CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies | A5 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|----------------|--|--|
| ICTRP | | | |
| | | and Then Auto-HSCT | |
| [119] | NCT03853616 | MB-CART19.1 r/r CD19+ B-cell Malignancies (BCM) | A5 |
| [120] | NCT03876028 | Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients | A5 |
| [121] | NCT03896854 | CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) | A5 |
| [122] | NCT04094311 | Phase IIIb Study of Out of Specification Tisagenlecleucel | A5 |
| [123] | NCT04134117 | Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma | A5 |
| [124] | NCT04156659 | Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL | A5 |
| [125] | NCT04161118 | Phase II Trial of TisaGenlecleucel (Kymriah®) in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma | A5 |
| [126] | NCT04180059 | Phase I Study of CTL Anti-DP Infusion Post-hematopoietic Stem Cell Transplantation | A5 |
| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
| EU-CTR | | | |
| [127] | 2013-003205-25 | A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25 | A5 |
| [128] | 2014-001673-14 | Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CD19 directed CAR T-Cell Therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14 | A5 |
| [129] | 2014-003060-20 | A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20 | A5 |
| [130] | 2015-003736-13 | A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13 | A5 |
| [131] | 2016-001991-31 | Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31 | A5 |
| [132] | 2016-002966-29 | Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial | A1 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|----------------|--|--|
| EU-CTR | | | |
| | | (BELINDA); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29 | |
| [133] | 2017-002116-14 | A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14 | A5 |
| [134] | 2017-002849-30 | A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30 | A5 |
| [135] | 2017-004385-94 | A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94 | A5 |
| [136] | 2017-005019-15 | A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15 | A5 |

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0001] | NCT00001623 | Bone Marrow Transplant Studies for Safe and Effective Treatment of Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001623 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0002] | NCT00001748 | HLA-Mismatched Peripheral Blood Mobilized Hematopoietic Precursor Cell Transplantation for Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001748 | A7 |
| [0003] | NCT00001873 | The Role of Cyclosporine in Blood Cell Transplants With T-Cell Add-Back for Blood Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001873 | A7 |
| [0004] | NCT00002456 | Graft-Versus-Host Disease Prevention in Treating Patients Who Are Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002456 | A7 |
| [0005] | NCT00002485 | Development of Strategies to Increase Enrollment in Clinical Trials for Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002485 | A7 |
| [0006] | NCT00002499 | Combination Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002499 | A7 |
| [0007] | NCT00002502 | Combination Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002502 | A7 |
| [0008] | NCT00002504 | Interleukin-2 Plus Interferon Alfa in Treating Adults With Metastatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002504 | A7 |
| [0009] | NCT00002532 | Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002532 | A7 |
| [0010] | NCT00002553 | Chemotherapy Plus Radiation Therapy and Biological Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002553 | A7 |
| [0011] | NCT00002588 | Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002588 | A7 |
| [0012] | NCT00002638 | Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002638 | A7 |
| [0013] | NCT00002673 | Immunotherapy in Treating Patients Who Are Undergoing Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002673 | A7 |
| [0014] | NCT00002693 | Combination Chemotherapy in Treating Patients With Chronic Myelogenous Leukemia or Recurrent Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002693 | A7 |
| [0015] | NCT00002704 | Radiation Therapy and Chemotherapy in Treating Children With CNS Relapse From Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002704 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0016] | NCT00002705 | Topotecan in Treating Children With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002705 | A7 |
| [0017] | NCT00002718 | T-cell Depleted Bone Marrow and G-CSF Stimulated Peripheral Stem Cell Transplantation From Related Donors in Treating Patients With Leukemia, Lymphoblastic Lymphoma, Myelodysplastic Syndrome, or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002718 | A7 |
| [0018] | NCT00002750 | Melphalan in Patients With Neoplastic Meningitis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002750 | A7 |
| [0019] | NCT00002765 | Immunotoxin in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002765 | A7 |
| [0020] | NCT00002809 | Bone Marrow Transplant Plus Cyclophosphamide and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002809 | A7 |
| [0021] | NCT00002816 | Combination Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002816 | A7 |
| [0022] | NCT00002818 | High-Dose Cytarabine Plus Deoxycytidine in Treating With Acute Myelogenous Leukemia or Other Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002818 | A7 |
| [0023] | NCT00002832 | Decitabine and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients Who Have Relapsed Following Bone Marrow Transplantation for Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002832 | A7 |
| [0024] | NCT00002865 | High-Intensity, Brief-Duration Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002865 | A7 |
| [0025] | NCT00002912 | Combination Chemotherapy Plus PSC-833 in Treating Children With Refractory or Relapsed Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002912 | A7 |
| [0026] | NCT00002970 | 506U78 in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002970 | A7 |
| [0027] | NCT00002980 | Decitabine in Treating Patients With Melanoma or Other Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002980 | A7 |
| [0028] | NCT00002989 | Combination Chemotherapy With or Without Idarubicin and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002989 | A7 |
| [0029] | NCT00003005 | Chemotherapy With Cordycepin Plus Pentostatin in Treating Patients With Refractory Acute Lymphocytic or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003005 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0030] | NCT00003073 | Chemotherapy in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Meningeal Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003073 | A7 |
| [0031] | NCT00003079 | Bryostatin 1 and High Dose Cytarabine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003079 | A7 |
| [0032] | NCT00003082 | Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003082 | A7 |
| [0033] | NCT00003107 | Interleukin-12 in Treating Patients With Hematologic Cancers or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003107 | A7 |
| [0034] | NCT00003116 | High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003116 | A7 |
| [0035] | NCT00003166 | Bryostatin and Vincristine in B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003166 | A7 |
| [0036] | NCT00003187 | Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplasia, or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003187 | A7 |
| [0037] | NCT00003196 | Low-Dose Total Body Irradiation and Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant Followed by Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003196 | A7 |
| [0038] | NCT00003230 | Paclitaxel in Treating Patients With Refractory or Recurrent Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003230 | A7 |
| [0039] | NCT00003243 | Combination Chemotherapy Plus Infusion of White Blood Cells in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003243 | A7 |
| [0040] | NCT00003270 | Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003270 | A7 |
| [0041] | NCT00003294 | Chemotherapy Given With Amifostine and Filgrastim in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003294 | A7 |
| [0042] | NCT00003305 | Aminopterin in Treating Patients With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003305 | A7 |
| [0043] | NCT00003331 | Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003331 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0044] | NCT00003335 | Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003335 | A7 |
| [0045] | NCT00003395 | Arsenic Trioxide in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003395 | A7 |
| [0046] | NCT00003396 | Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003396 | A7 |
| [0047] | NCT00003398 | Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003398 | A7 |
| [0048] | NCT00003406 | Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003406 | A7 |
| [0049] | NCT00003408 | Biological Therapy Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003408 | A7 |
| [0050] | NCT00003425 | Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425 | A7 |
| [0051] | NCT00003451 | Interleukin-12 Followed by Interferon Alfa in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003451 | A7 |
| [0052] | NCT00003528 | Raltitrexed in Treating Children With Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003528 | A7 |
| [0053] | NCT00003538 | Prevention of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003538 | A7 |
| [0054] | NCT00003545 | 506U78 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003545 | A7 |
| [0055] | NCT00003619 | Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation or Isotretinoin in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003619 | A7 |
| [0056] | NCT00003661 | Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003661 | A7 |
| [0057] | NCT00003687 | Treatment for Chronic Pain in Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003687 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0058] | NCT00003693 | Dolastatin 10 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003693 | A7 |
| [0059] | NCT00003729 | Combination Chemotherapy in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003729 | A7 |
| [0060] | NCT00003735 | Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Leukemia, Acute Myeloid Leukemia, or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003735 | A7 |
| [0061] | NCT00003805 | Prevention of Infection in Patients With Hematologic Cancer and Persistent Fever Caused by a Low White Blood Cell Count; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003805 | A7 |
| [0062] | NCT00003816 | Combination Chemotherapy and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Aplastic Anemia or Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003816 | A7 |
| [0063] | NCT00003837 | 506U78 in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-cell Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003837 | A7 |
| [0064] | NCT00003874 | Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Lymphoma or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003874 | A7 |
| [0065] | NCT00003883 | Itraconazole Compared With Fluconazole to Prevent Infections in Patients Undergoing Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003883 | A7 |
| [0066] | NCT00003885 | Arsenic Trioxide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia, Myelodysplasia, Lymphoma, or Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003885 | A7 |
| [0067] | NCT00003887 | Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887 | A7 |
| [0068] | NCT00003913 | Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Nonmalignant Hematologic Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003913 | A7 |
| [0069] | NCT00003933 | Diagnostic Study of Gene Alterations in Children Who Have Been Treated for Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003933 | A7 |
| [0070] | NCT00003938 | Liposomal Amphotericin B in Treating Granulocytopenia and Persistent Unexplained Fever in Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003938 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0071] | NCT00003960 | Donor Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003960 | A7 |
| [0072] | NCT00003962 | Interleukin-2 Following Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003962 | A7 |
| [0073] | NCT00003997 | 6-Hydroxymethylacylfulvene in Treating Patients With Refractory Myelodysplastic Syndrome, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003997 | A7 |
| [0074] | NCT00004009 | R115777 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004009 | A7 |
| [0075] | NCT00004036 | Combination Chemotherapy Plus Amifostine in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004036 | A7 |
| [0076] | NCT00004047 | Chemotherapy in Treating Patients Who Have Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004047 | A7 |
| [0077] | NCT00004058 | 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Disorder; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004058 | A7 |
| [0078] | NCT00004061 | Biological Therapy in Treating Patients Undergoing Radiation Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004061 | A7 |
| [0079] | NCT00004065 | Chemotherapy in Treating Patients With Refractory Advanced Solid Tumors or Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004065 | A7 |
| [0080] | NCT00004107 | Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Lymphoma or Waldenstrom's Macroglobulinemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004107 | A7 |
| [0081] | NCT00004114 | Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004114 | A7 |
| [0082] | NCT00004132 | Growth Factor to Prevent Oral Mucositis in Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004132 | A7 |
| [0083] | NCT00004145 | Chemotherapy Plus Biological Therapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004145 | A7 |
| [0084] | NCT00004230 | Captopril in Treating Patients Undergoing Bone Marrow or Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004230 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0085] | NCT00004232 | Bone Marrow and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004232 | A7 |
| [0086] | NCT00004239 | 506U78 in Treating Patients With Hematologic Cancer and Kidney or Liver Impairment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004239 | A7 |
| [0087] | NCT00004245 | Sodium Salicylate in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome, Acute Myelogenous Leukemia, or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004245 | A7 |
| [0088] | NCT00004255 | Treatment of Bone Marrow to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Patients With Acute or Chronic Leukemia Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004255 | A7 |
| [0089] | NCT00004258 | EMD 121974 in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004258 | A7 |
| [0090] | NCT00004862 | Augmerosen Plus Fludarabine and Cytarabine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004862 | A7 |
| [0091] | NCT00004904 | Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004904 | A7 |
| [0092] | NCT00004905 | Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Chronic Myelogenous Leukemia or Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004905 | A7 |
| [0093] | NCT00004932 | STI571 in Treating Patients With Recurrent Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004932 | A7 |
| [0094] | NCT00005064 | PS-341 in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Chronic Myeloid Leukemia in Blast Phase, or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005064 | A7 |
| [0095] | NCT00005092 | Chemotherapy, Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005092 | A7 |
| [0096] | NCT00005593 | Fludarabine, Carboplatin, and Topotecan in Treating Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia or Advanced Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005593 | A7 |
| [0097] | NCT00005606 | Peripheral Blood Lymphocyte Therapy to Prevent Lymphoproliferative Disorders Caused by Epstein-Barr Virus in Patients Who Have Undergone Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005606 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0098] | NCT00005622 | Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Lymphoma, or Nonmalignant Hematologic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005622 | A7 |
| [0099] | NCT00005634 | Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005634 | A7 |
| [0100] | NCT00005641 | Removal of T Cells to Prevent Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005641 | A7 |
| [0101] | NCT00005797 | Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005797 | A7 |
| [0102] | NCT00005799 | Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005799 | A7 |
| [0103] | NCT00005802 | Chemotherapy Followed by Donor White Blood Cells Plus Interleukin-2 in Treating Patients With Acute Myeloid or Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005802 | A7 |
| [0104] | NCT00005804 | Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005804 | A7 |
| [0105] | NCT00005805 | St. John's Wort in Relieving Fatigue in Patients Undergoing Chemotherapy or Hormone Therapy for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005805 | A7 |
| [0106] | NCT00005811 | Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811 | A7 |
| [0107] | NCT00005852 | Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Severe Aplastic Anemia or Rejection of Previous Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005852 | A7 |
| [0108] | NCT00005854 | Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005854 | A7 |
| [0109] | NCT00005881 | Quality of Life in Children Treated for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005881 | A7 |
| [0110] | NCT00005946 | Chemotherapy Plus Donor White Blood Cell Infusion in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancer Following Donor Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005946 | A7 |
| [0111] | NCT00005967 | Tipifarnib in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005967 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0112] | NCT00005988 | Bone Marrow Transplantation With Specially Treated Bone Marrow in Treating Patients With Hematologic Cancer That Have Not Responded to Previous Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005988 | A7 |
| [0113] | NCT00006008 | Arsenic Trioxide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006008 | A7 |
| [0114] | NCT00006020 | S0010 506U78 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006020 | A7 |
| [0115] | NCT00006040 | Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy and Etoposide Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome or Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006040 | A7 |
| [0116] | NCT00006042 | Cyclophosphamide Plus Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006042 | A7 |
| [0117] | NCT00006083 | Dalteparin to Prevent Complications in Cancer Patients Receiving Chemotherapy Through a Catheter; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006083 | A7 |
| [0118] | NCT00006092 | Arsenic Trioxide for Induction Therapy of Adult Patients With Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006092 | A7 |
| [0119] | NCT00006098 | PS-341 in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006098 | A7 |
| [0120] | NCT00006213 | BMS-214662 in Treating Patients With Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Chronic Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006213 | A7 |
| [0121] | NCT00006220 | Arsenic Trioxide With or Without Tretinoin in Treating Patients With Hematologic Cancer That Has Not Responded to Previous Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006220 | A7 |
| [0122] | NCT00006225 | Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Breast Cancer or Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006225 | A7 |
| [0123] | NCT00006246 | Busulfan in Treating Children and Adolescents With Refractory CNS Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006246 | A7 |
| [0124] | NCT00006251 | Fludarabine Phosphate, Low-Dose Total-Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant Followed by Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Hematopoietic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006251 | A7 |
| [0125] | NCT00006348 | Ondansetron in Treating Patients With Advanced Cancer and Chronic Nausea and Vomiting Not Caused by Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006348 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0126] | NCT00006350 | Mycophenolate Mofetil, Tacrolimus, Daclizumab, and Donor Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006350 | A7 |
| [0127] | NCT00006379 | Non-Ablative Allo HSCT For Hematologic Malignancies or SAA; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006379 | A7 |
| [0128] | NCT00006462 | Gemcitabine in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006462 | A7 |
| [0129] | NCT00006473 | Oxaliplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006473 | A7 |
| [0130] | NCT00008164 | Umbilical Cord Blood and Placental Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008164 | A7 |
| [0131] | NCT00008216 | Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008216 | A7 |
| [0132] | NCT00008307 | Combination Chemotherapy Followed by Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Genetic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008307 | A7 |
| [0133] | NCT00008359 | Caspofungin Acetate Compared With Amphotericin B Liposomal in Treating Patients With Persistent Fever and Neutropenia Following Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008359 | A7 |
| [0134] | NCT00010283 | Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283 | A7 |
| [0135] | NCT00012181 | Flavopiridol in Treating Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012181 | A7 |
| [0136] | NCT00014235 | Fludarabine Phosphate and Total-Body Radiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Immunosuppression in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014235 | A7 |
| [0137] | NCT00014391 | Ribavirin With or Without Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients Who Develop RSV Pneumonia Following Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014391 | A7 |
| [0138] | NCT00014469 | Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014469 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0139] | NCT00015860 | STI571 Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Chronic Myelogenous Leukemia or Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015860 | A7 |
| [0140] | NCT00015925 | MS-275 in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015925 | A7 |
| [0141] | NCT00017472 | Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia, Lymphocytic Lymphoma, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017472 | A7 |
| [0142] | NCT00020111 | Arsenic Trioxide in Treating Young Patients With Refractory Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020111 | A7 |
| [0143] | NCT00020527 | Caspofungin Acetate in Treating Children With Fever and Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020527 | A7 |
| [0144] | NCT00020865 | Levofloxacin Compared With Cefepime in Treating Cancer Patients With Fever and Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020865 | A7 |
| [0145] | NCT00021242 | Docetaxel in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021242 | A7 |
| [0146] | NCT00022451 | Tipifarnib in Treating Young Patients With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022451 | A7 |
| [0147] | NCT00024180 | FR901228 in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024180 | A7 |
| [0148] | NCT00025415 | Imatinib Mesylate in Treating Patients With Advanced Cancer and Liver Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025415 | A7 |
| [0149] | NCT00027560 | Melphalan, Fludarabine, and Alemtuzumab Followed by Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027560 | A7 |
| [0150] | NCT00027820 | Total-Body Irradiation and Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies or Kidney Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027820 | A7 |
| [0151] | NCT00030108 | Ixabepilone in Treating Young Patients With Solid Tumors or Leukemia That Haven't Responded to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030108 | A7 |
| [0152] | NCT00036712 | Light-Emitting Diode Therapy in Preventing Mucositis in Children Receiving Chemotherapy With or Without Radiation Therapy Before Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036712 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0153] | NCT00036790 | Motexafin Gadolinium and Doxorubicin in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036790 | A7 |
| [0154] | NCT00036855 | Radiolabeled Monoclonal Antibody With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Recurrent or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036855 | A7 |
| [0155] | NCT00040846 | Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Low-Dose Total Body Irradiation Before Donor Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040846 | A7 |
| [0156] | NCT00042341 | Phase II Study of Clofarabine in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042341 | A7 |
| [0157] | NCT00042796 | Decitabine in Treating Children With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042796 | A7 |
| [0158] | NCT00042900 | Pyroxamide in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042900 | A7 |
| [0159] | NCT00045006 | Suberoylanilide Hydroxamic Acid in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045006 | A7 |
| [0160] | NCT00045292 | Valacyclovir in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045292 | A7 |
| [0161] | NCT00046488 | Safety and Efficacy of IDEC-152 in the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046488 | A7 |
| [0162] | NCT00047021 | Combination Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047021 | A7 |
| [0163] | NCT00049465 | Standard Follow-up Compared With Extended Follow-up in Treating Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplantation for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049465 | A7 |
| [0164] | NCT00049504 | Haploidentical Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049504 | A7 |
| [0165] | NCT00049569 | Combination Chemotherapy and Imatinib Mesylate in Treating Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049569 | A7 |
| [0166] | NCT00049686 | VNP40101M in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049686 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0167] | NCT00052520 | Biological Therapy in Treating Patients With Advanced Myelodysplastic Syndrome, Acute or Chronic Myeloid Leukemia, or Acute Lymphoblastic Leukemia Who Are Undergoing Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052520 | A7 |
| [0168] | NCT00053131 | Combination Chemotherapy Followed By Filgrastim or Sargramostim in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053131 | A7 |
| [0169] | NCT00053157 | Sargramostim in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation for Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053157 | A7 |
| [0170] | NCT00053963 | FR901228 in Treating Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053963 | A7 |
| [0171] | NCT00053989 | Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053989 | A7 |
| [0172] | NCT00054236 | Combination Chemotherapy Followed By Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Severe Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054236 | A7 |
| [0173] | NCT00054327 | Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054327 | A7 |
| [0174] | NCT00054483 | Bortezomib in Treating Patients With Advanced Cancer and Kidney Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054483 | A7 |
| [0175] | NCT00055653 | Donor Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Leukemia, Lymphoma, or Nonmalignant Hematologic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055653 | A7 |
| [0176] | NCT00058461 | Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058461 | A7 |
| [0177] | NCT00060021 | Acupuncture in Treating Mucositis-Related Pain Caused by Chemotherapy in Patients Undergoing Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060021 | A7 |
| [0178] | NCT00060255 | High-Dose Chemotherapy, Total-Body Irradiation, and Autologous Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060255 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0179] | NCT00060372 | Ipilimumab After Allogeneic Stem Cell Transplant in Treating Patients With Persistent or Progressive Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060372 | A7 |
| [0180] | NCT00062140 | Total-Body Irradiation, Cyclophosphamide, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062140 | A7 |
| [0181] | NCT00062231 | Moxifloxacin Compared With Ciprofloxacin/Amoxicillin in Treating Fever and Neutropenia in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062231 | A7 |
| [0182] | NCT00064090 | 3-AP and Cytarabine in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064090 | A7 |
| [0183] | NCT00064285 | Flavopiridol and Imatinib Mesylate in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064285 | A7 |
| [0184] | NCT00064311 | Ravuconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00064311 | A7 |
| [0185] | NCT00066248 | Cyproheptadine and Megestrol in Preventing Weight Loss in Children With Cachexia Caused By Cancer or Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066248 | A7 |
| [0186] | NCT00066417 | Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066417 | A7 |
| [0187] | NCT00066599 | Voriconazole in Preventing Fungal Infections in Children With Neutropenia After Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066599 | A7 |
| [0188] | NCT00068302 | Sirolimus in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068302 | A7 |
| [0189] | NCT00068523 | Ultraviolet-B Light Therapy and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068523 | A7 |
| [0190] | NCT00068718 | Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Persistent, Relapsed, or Progressing Cancer After Donor Hematopoietic Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068718 | A7 |
| [0191] | NCT00070421 | Study of @neWorld: A Virtual Community for Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070421 | A7 |
| [0192] | NCT00070538 | VNP40101M and Cytarabine in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070538 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0193] | NCT00073918 | Iodine I 131 Tositumomab, Etoposide and Cyclophosphamide Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073918 | A7 |
| [0194] | NCT00073944 | BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944 | A7 |
| [0195] | NCT00075478 | Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075478 | A7 |
| [0196] | NCT00077181 | 3-AP and High-Dose Cytarabine in Treating Patients With Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077181 | A7 |
| [0197] | NCT00077467 | Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077467 | A7 |
| [0198] | NCT00077493 | BL22 Immunotoxin In Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077493 | A7 |
| [0199] | NCT00077558 | 3-AP Followed By Fludarabine In Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute or Chronic Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077558 | A7 |
| [0200] | NCT00078858 | Mycophenolate Mofetil and Cyclosporine in Reducing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Malignancies or Metastatic Kidney Cancer Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078858 | A7 |
| [0201] | NCT00079222 | Voriconazole Compared With Itraconazole in Preventing Fungal Infections in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079222 | A7 |
| [0202] | NCT00079378 | Decitabine and Valproic Acid in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079378 | A7 |
| [0203] | NCT00079404 | 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079404 | A7 |
| [0204] | NCT00080873 | Traumeel® S in Preventing and Treating Mucositis in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080873 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0205] | NCT00080925 | T-Cell-Depleted Allogeneic Stem Cell Transplantation After Immunoablative Induction Chemotherapy and Reduced-Intensity Transplantation Conditioning in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080925 | A7 |
| [0206] | NCT00081055 | OTI-010 for Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Peripheral Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081055 | A7 |
| [0207] | NCT00081874 | RAD001 in Relapsed or Refractory AML, ALL, CML in Blastic-Phase, Agnogenic Myeloid Metaplasia, CLL, T-Cell Leukemia, or Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00081874 | A7 |
| [0208] | NCT00082654 | Study of the Emotional Needs of Caregivers of Stem Cell Transplantation Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082654 | A7 |
| [0209] | NCT00083070 | Temozolomide in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083070 | A7 |
| [0210] | NCT00084695 | Umbilical Cord Blood for Stem Cell Transplantation in Treating Young Patients With Malignant or Nonmalignant Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084695 | A7 |
| [0211] | NCT00084916 | CCI-779 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, or Chronic Myelogenous Leukemia in Blastic Phase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084916 | A7 |
| [0212] | NCT00085150 | LMB-2 Immunotoxin in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085150 | A7 |
| [0213] | NCT00085449 | Alemtuzumab Plus Fludarabine and Melphalan With or Without Cyclosporine, Mycophenolate Mofetil, and Low-Dose Total-Body Irradiation Therapy Followed by Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085449 | A7 |
| [0214] | NCT00087009 | Beta-Glucan and Rituximab in Treating Young Patients With Relapsed or Progressive Lymphoma or Leukemia, or Lymphoproliferative Disorder Related to Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087009 | A7 |
| [0215] | NCT00087204 | Rebecamycin Analog in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087204 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0216] | NCT00089011 | Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Total-Body Irradiation With or Without Fludarabine Phosphate Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089011 | A7 |
| [0217] | NCT00089037 | Sirolimus, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089037 | A7 |
| [0218] | NCT00089076 | MDX-010 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089076 | A7 |
| [0219] | NCT00089349 | Alemtuzumab With or Without Methotrexate and Mercaptopurine in Treating Young Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089349 | A7 |
| [0220] | NCT00093821 | Tanespimycin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Leukemia or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093821 | A7 |
| [0221] | NCT00095797 | XK469R in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095797 | A7 |
| [0222] | NCT00096096 | Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients With Advanced Hematologic Cancer Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096096 | A7 |
| [0223] | NCT00096135 | Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia That Has Relapsed in the CNS or Testes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096135 | A7 |
| [0224] | NCT00098423 | Tanespimycin and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098423 | A7 |
| [0225] | NCT00098436 | Temozolomide and VNP40101M in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098436 | A7 |
| [0226] | NCT00098826 | SB-715992 in Treating Patients With Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, or Advanced Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098826 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0227] | NCT00098839 | Chemoimmunotherapy With Epratuzumab in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098839 | A7 |
| [0228] | NCT00100152 | A Notch Signalling Pathway Inhibitor for Patients With T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL)(0752-013); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100152 | A7 |
| [0229] | NCT00101205 | Oxaliplatin, Ifosfamide and Etoposide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101205 | A7 |
| [0230] | NCT00101231 | Flavopiridol in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101231 | A7 |
| [0231] | NCT00101270 | Oxaliplatin and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270 | A7 |
| [0232] | NCT00103272 | 17-N-Allylamino-17-Demethoxygeldanamycin and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103272 | A7 |
| [0233] | NCT00104923 | Fenretinide in Treating Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00104923 | A7 |
| [0234] | NCT00105001 | Tacrolimus and Mycophenolate Mofetil With or Without Sirolimus in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105001 | A7 |
| [0235] | NCT00107354 | Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndromes That Relapsed After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107354 | A7 |
| [0236] | NCT00109707 | A Study of Oral AMN107 in Adults With Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Other Blood Related Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109707 | A1 |
| [0237] | NCT00109837 | S0333 Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109837 | A7 |
| [0238] | NCT00109993 | Campath-1H + FK506 and Methylprednisolone for GVHD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109993 | A7 |
| [0239] | NCT00110045 | Caspofungin Acetate in Treating Aspergillosis in Patients With Hematologic Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110045 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0240] | NCT00110071 | Iodine I 131 Tositumomab and Fludarabine Phosphate in Treating Older Patients Who Are Undergoing an Autologous or Syngeneic Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110071 | A7 |
| [0241] | NCT00112567 | Total-Body Irradiation, Thiotepa, and Fludarabine in Treating Young Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112567 | A7 |
| [0242] | NCT00112619 | Topotecan in Treating Young Patients With Neoplastic Meningitis Due to Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112619 | A7 |
| [0243] | NCT00114257 | Decitabine and FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, or Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114257 | A7 |
| [0244] | NCT00114348 | ALL-REZ BFM 2002: Multi-Center Study for Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00114348 | A7 |
| [0245] | NCT00118170 | Sorafenib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumors, Multiple Myeloma, or Non-Hodgkin's Lymphoma With or Without Impaired Liver or Kidney Function; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118170 | A7 |
| [0246] | NCT00118326 | Donor Bone Marrow Transplant in Treating Young Patients With Cancer or a Non-Cancerous Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118326 | A7 |
| [0247] | NCT00118352 | Alemtuzumab, Fludarabine Phosphate, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118352 | A7 |
| [0248] | NCT00119392 | Yttrium Y 90 Ibritumomab Tiuxetan, Fludarabine, Radiation Therapy, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00119392 | A7 |
| [0249] | NCT00131989 | Sorafenib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00131989 | A7 |
| [0250] | NCT00134004 | Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134004 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0251] | NCT00134017 | Combination Chemotherapy, Bone Marrow Transplant, and Post Transplant Cyclophosphamide for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00134017 | A7 |
| [0252] | NCT00144963 | Liposomal Vincristine Plus Dexamethasone in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00144963 | A1 |
| [0253] | NCT00145613 | Haploidentical Stem Cell Transplant for Treatment Refractory Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00145613 | A7 |
| [0254] | NCT00161187 | Irradiated Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer or Solid Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00161187 | A7 |
| [0255] | NCT00167167 | Donor Lymphocyte Infusion (DLI) for Relapsed (Post Transplant) Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167167 | A7 |
| [0256] | NCT00176475 | Irradiated Donor Lymphocytes and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoproliferative Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00176475 | A7 |
| [0257] | NCT00186875 | Therapy for Pediatric Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186875 | A1 (first relapse) |
| [0258] | NCT00187083 | A Study of Children With Refractory or Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00187083 | A7 |
| [0259] | NCT00199030 | Treatment of Relapsed T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or T-Lymphoblastic Lymphoma With MabCampath; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199030 | A7 |
| [0260] | NCT00199108 | Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia or Aggressive Lymphoma With Relapse in Central Nervous System With Depocyt; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00199108 | A7 |
| [0261] | NCT00217412 | Vorinostat With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412 | A7 |
| [0262] | NCT00217646 | Sorafenib in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217646 | A7 |
| [0263] | NCT00237627 | Doxorubicin Hydrochloride Liposome and Bortezomib in Treating Patients With Refractory Hematologic Cancer or Malignant Solid Tumor or Metastatic Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00237627 | A7 |
| [0264] | NCT00245037 | Busulfan, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245037 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0265] | NCT00248547 | Aprepitant in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Who Are Undergoing a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00248547 | A7 |
| [0266] | NCT00251368 | Multicenter Study of 9-Aminocamptothecin (9-AC) in Patients With Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00251368 | A7 |
| [0267] | NCT00253552 | G-CSF-Treated Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Hematologic Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253552 | A7 |
| [0268] | NCT00255684 | Fludarabine, Cyclophosphamide, and Total-Body Irradiation Followed by Cyclosporine and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Umbilical Cord Blood Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255684 | A7 |
| [0269] | NCT00255710 | Cyclophosphamide and/or Mycophenolate Mofetil With or Without Tacrolimus in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255710 | A7 |
| [0270] | NCT00255749 | Epoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Who Are Undergoing Chemotherapy for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00255749 | A7 |
| [0271] | NCT00262925 | Combination Chemotherapy and Alemtuzumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00262925 | A1 |
| [0272] | NCT00265837 | Laboratory-Treated Donor Bone Marrow in Treating Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265837 | A7 |
| [0273] | NCT00271063 | Study of Liposomal Annamycin in Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00271063 | A7 |
| [0274] | NCT00275080 | Vorinostat and Decitabine in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma, Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphocytic Leukemia, or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275080 | A7 |
| [0275] | NCT00278330 | Flavopiridol and Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia or Refractory Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278330 | A7 |
| [0276] | NCT00281801 | Caregiver Support in the Quality of Life of Patients Who Are Undergoing Donor Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281801 | A7 |
| [0277] | NCT00281814 | Caregiver Support in the Coping of Patients Who Are Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281814 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0278] | NCT00281879 | Donor Stem Cell Transplant or Donor White Blood Cell Infusions in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281879 | A7 |
| [0279] | NCT00288067 | Fenretinide and Rituximab in Treating Patients With B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288067 | A7 |
| [0280] | NCT00290472 | CCI-779 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290472 | A7 |
| [0281] | NCT00290628 | Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290628 | A7 |
| [0282] | NCT00290641 | Chemotherapy and Total-Body Irradiation Followed by Donor Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00290641 | A7 |
| [0283] | NCT00293384 | Aprepitant, Granisetron, & Dexamethasone in Preventing Nausea & Vomiting in Pts. Receiving Cyclophosphamide Before a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293384 | A7 |
| [0284] | NCT00293410 | Clofarabine and Cyclophosphamide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia, or Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293410 | A7 |
| [0285] | NCT00295841 | Cytarabine and Clofarabine in Treating Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295841 | A7 |
| [0286] | NCT00295880 | Donor Umbilical Cord Blood Transplant By Injection Into the Bone Marrow in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295880 | A7 |
| [0287] | NCT00295971 | Donor Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Myelodysplastic Syndrome, Leukemia, Bone Marrow Failure Syndrome, or Severe Immunodeficiency Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295971 | A7 |
| [0288] | NCT00295997 | Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer, Metastatic Kidney Cancer, or Aplastic Anemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295997 | A7 |
| [0289] | NCT00301769 | SJG-136 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia, or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301769 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0290] | NCT00301860 | Donor Stem Cell Transplant Followed By Donor White Blood Cell Infusions in Treating Young Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301860 | A7 |
| [0291] | NCT00301912 | Busulfan and Fludarabine Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301912 | A7 |
| [0292] | NCT00301938 | 7-Hydroxystaurosporine and Perifosine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, Chronic Myelogenous Leukemia or High Risk Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301938 | A7 |
| [0293] | NCT00301951 | Low-Dose Fludarabine, Busulfan, and Anti-Thymocyte Globulin Followed By Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00301951 | A7 |
| [0294] | NCT00304018 | Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304018 | A7 |
| [0295] | NCT00305851 | Music Therapy or Book Discussion in Improving Quality of Life in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00305851 | A7 |
| [0296] | NCT00309842 | Myeloablative Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematological Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309842 | A7 |
| [0297] | NCT00309907 | Etanercept in Treating Young Patients With Idiopathic Pneumonia Syndrome After Undergoing a Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309907 | A7 |
| [0298] | NCT00313053 | Study of mAb 216 With Chemotherapy for Treatment of Pediatric Relapsed or Refractory B-progenitor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313053 | A7 |
| [0299] | NCT00313079 | Monoclonal Antibody (mAb) 216 With Chemotherapy in Adult Relapsed or Refractory B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313079 | A7 |
| [0300] | NCT00316953 | Dasatinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia That Did Not Respond to Imatinib Mesylate; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00316953 | A7 |
| [0301] | NCT00317785 | Total-Body Irradiation and Cyclophosphamide in Treating Patients Who Are Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer and Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00317785 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0302] | NCT00324324 | Moxifloxacin in Preventing Bacterial Infections in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324324 | A7 |
| [0303] | NCT00331513 | Vorinostat and Idarubicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemia or Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331513 | A7 |
| [0304] | NCT00337168 | S0530 Cytarabine and Clofarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00337168 | A1/A4 (age range of patients is 20 to 68) |
| [0305] | NCT00343798 | A Pilot Study to Evaluate the Co-Infusion of Ex Vivo Expanded Cord Blood Cells With an Unmanipulated Cord Blood Unit in Patients Undergoing Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00343798 | A7 |
| [0306] | NCT00345826 | Dasatinib in Treating Patients With Chronic Myelogenous Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00345826 | A7 |
| [0307] | NCT00349596 | A Study of Low-Dose Decitabine in Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00349596 | A7 |
| [0308] | NCT00357084 | Methotrexate and Glucocorticoids in Treating Patients With Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357084 | A7 |
| [0309] | NCT00357305 | Vorinostat, Cytarabine, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndromes or Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357305 | A7 |
| [0310] | NCT00357565 | Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Infant Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357565 | A7 |
| [0311] | NCT00357708 | Vorinostat and Decitabine in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or Poor-Prognosis Hematologic Cancer or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357708 | A7 |
| [0312] | NCT00363272 | Ispinesib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363272 | A7 |
| [0313] | NCT00365287 | Combination Chemotherapy and Total-Body Irradiation Before Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer, Metastatic Breast Cancer, or Kidney Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365287 | A7 |
| [0314] | NCT00372619 | Clofarabine and Cytarabine in Treating Young Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00372619 | A1 (<10 per arm for patients <25 years of age) |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0315] | NCT00376480 | Laboratory-Treated Lymphocyte Infusion After Haploidentical Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376480 | A7 |
| [0316] | NCT00376519 | Umbilical Cord Blood T-Regulatory Cell Infusion Followed by Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Leukemia or Other Hematologic Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376519 | A7 |
| [0317] | NCT00376922 | Music in Reducing Anxiety and Pain in Adult Patients Undergoing Bone Marrow Biopsy for Hematologic Cancers or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00376922 | A7 |
| [0318] | NCT00378781 | Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781 | A7 |
| [0319] | NCT00381680 | Low-Dose or High-Dose Vincristine and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381680 | A7 |
| [0320] | NCT00382109 | Tacrolimus and Methotrexate With or Without Sirolimus in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Young Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant for Acute Lymphoblastic Leukemia in Complete Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00382109 | A7 |
| [0321] | NCT00383474 | Tipifarnib and Bortezomib in Treating Patients With Acute Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia in Blast Phase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00383474 | A7 |
| [0322] | NCT00384228 | A Phase I/II Study of AMN107 in Adult Patients With Glivec-intolerant CML or Relapsed-refractory Ph+ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384228 | A7 |
| [0323] | NCT00387426 | Sunitinib in Treating Patients With Idiopathic Myelofibrosis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387426 | A7 |
| [0324] | NCT00388531 | Depocyte in the Treatment of CNS Relapse in Patients With Lymphoblastic Leucemia or Very Aggressive Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00388531 | A7 |
| [0325] | NCT00402935 | Ovarian Damage in Young Premenopausal Women Undergoing Chemotherapy for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00402935 | A7 |
| [0326] | NCT00406757 | Clinical Evaluation of Nelarabine (506U78) in Japanese Patients With Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406757 | A7 |
| [0327] | NCT00408681 | Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0328] | NCT00410423 | Study of VELCADE® With Mitoxantrone and Etoposide for Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410423 | A7 |
| [0329] | NCT00412243 | Clofarabine and Cyclophosphamide Combination in Acute Lymphoblastic Leukemia Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412243 | A1 |
| [0330] | NCT00416624 | Epoetin Alfa or Darbepoetin Alfa in Treating Patients With Anemia Caused by Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416624 | A7 |
| [0331] | NCT00419081 | Study of Forodesine Hydrochloride in Patients With Relapsed/Refractory Precursor T-Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma Who Have Failed Two or More Prior Treatment Regimens; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00419081 | A7 |
| [0332] | NCT00423514 | Clofarabine, Melphalan, and Thiotepa Followed By a Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk and/or Advanced Hematologic Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423514 | A7 |
| [0333] | NCT00423826 | Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423826 | A7 |
| [0334] | NCT00424242 | Pemetrexed Disodium in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Leptomeningeal Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00424242 | A7 |
| [0335] | NCT00430118 | Combination Chemotherapy Based on Risk of Relapse in Treating Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430118 | A7 |
| [0336] | NCT00430443 | Liposomal Annamycin in Children and Young Adults With Refractory or Relapsed ALL or AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00430443 | A7 |
| [0337] | NCT00439296 | ABT-751 With Chemotherapy for Relapsed Pediatric ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00439296 | A7 |
| [0338] | NCT00440726 | Bortezomib With Chemotherapy for Relapsed Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00440726 | A7 |
| [0339] | NCT00445731 | A Structured Walking Program or Standard Therapy in Cancer Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445731 | A7 |
| [0340] | NCT00445952 | Natural History Study of Fungal Infections of the Blood in Patients With Cancer or in Patients Who Have Undergone a Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445952 | A7 |
| [0341] | NCT00448201 | Reduced-Intensity Busulfan and Fludarabine With or Without Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448201 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0342] | NCT00448357 | Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Patients With Busulfex-based Regimen; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00448357 | A7 |
| [0343] | NCT00450944 | Anti-CD19 and Anti-CD22 Immunotoxins in Treating Patients With Refractory or Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450944 | A7 |
| [0344] | NCT00450983 | Donor Peripheral Stem Cell Transplant and Donor Natural Killer Cell Transplant After Total-Body Irradiation, Thiotepa, Fludarabine, and Muromonab-CD3 in Treating Patients With Leukemia or Other Blood Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450983 | A7 |
| [0345] | NCT00458731 | Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731 | A7 |
| [0346] | NCT00458744 | Talotrexin in Treating Young Patients With Recurrent Solid Tumors or Leukemia That is Recurrent or Does Not Respond to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458744 | A7 |
| [0347] | NCT00459212 | GTI-2040 in Treating Patients With Relapsed, Refractory, or High-Risk Acute Leukemia, High-Grade Myelodysplastic Syndromes, or Refractory or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459212 | A7 |
| [0348] | NCT00460694 | Allogeneic Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Relapse After Allogeneic Marrow Transplant for Haematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460694 | A7 |
| [0349] | NCT00462605 | MS-275 and GM-CSF in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome and/or Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462605 | A1 |
| [0350] | NCT00462787 | Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00462787 | A7 |
| [0351] | NCT00469820 | Vaccine Therapy With or Without Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Multiple Myeloma Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00469820 | A7 |
| [0352] | NCT00470197 | Flavopiridol, Cytarabine, and Mitoxantrone in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00470197 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0353] | NCT00489203 | Beclomethasone Dipropionate in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489203 | A7 |
| [0354] | NCT00495079 | Safety and Efficacy of Marqibo in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495079 | A7 |
| [0355] | NCT00499759 | Individualized Exercise Programs for Patients Receiving Chemotherapy for Newly Diagnosed Acute or Relapsed Myeloid Leukemia or Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499759 | A7 |
| [0356] | NCT00509691 | Vaccine Therapy in Treating Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infection That Has Not Responded to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509691 | A7 |
| [0357] | NCT00513474 | Rasburicase in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients With Hematologic Cancer or Other Disease Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513474 | A7 |
| [0358] | NCT00521430 | Donor Stem Cell Transplant After Conditioning Therapy in Treating Patients With Hematologic Cancer, Recurrent or Metastatic Solid Tumor, or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00521430 | A7 |
| [0359] | NCT00522990 | Study to Assess the Safety of Escalating Doses of AT9283, in Patients With Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00522990 | A7 |
| [0360] | NCT00526292 | Chemotherapy and a Donor Natural Killer Cell Infusion in Treating Patients With Relapsed or Persistent Leukemia or Myelodysplastic Syndrome After a Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526292 | A7 |
| [0361] | NCT00534118 | Donor Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Recurrent or Persistent Hematologic Cancer After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534118 | A7 |
| [0362] | NCT00534430 | Busulfan, Etoposide, and Total-Body Irradiation in Treating Patients Undergoing Donor Stem Cell or Bone Marrow Transplant for Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00534430 | A7 |
| [0363] | NCT00536601 | High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601 | A7 |
| [0364] | NCT00538850 | Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0365] | NCT00544115 | Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematologic Cancer or Other Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00544115 | A7 |
| [0366] | NCT00547196 | Study of Four Different Chemotherapy Regimens With or Without Total-Body Irradiation Followed by Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547196 | A7 |
| [0367] | NCT00548847 | Immunotherapy for Acute Myeloid Leukemia (AML), Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia (BP CML), and Myelodysplastic Syndrome (MDS) Relapse After Allogeneic Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00548847 | A7 |
| [0368] | NCT00555048 | Alemtuzumab, Busulfan, and Cyclophosphamide Followed By a Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555048 | A7 |
| [0369] | NCT00558675 | A Phase I/II Study of Mis-Matched Immune Cells (AlloStim) in Patients With Advanced Hematological Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00558675 | A7 |
| [0370] | NCT00569283 | Donor Natural Killer Cell Infusion in Preventing Relapse or Graft Failure in Patients Who Have Undergone Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00569283 | A7 |
| [0371] | NCT00576979 | Intensity-Modulated Radiation Therapy, Etoposide, and Cyclophosphamide Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576979 | A7 |
| [0372] | NCT00588991 | Veliparib and Topotecan With or Without Carboplatin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia, High-Risk Myelodysplasia, or Aggressive Myeloproliferative Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588991 | A7 |
| [0373] | NCT00589316 | Iodine I 131 Monoclonal Antibody BC8, Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation and Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Advanced Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or High-Risk Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589316 | A7 |
| [0374] | NCT00589563 | Sirolimus, Tacrolimus, and Antithymocyte Globulin in Preventing Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant For Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00589563 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0375] | NCT00601718 | Vorinostat, Rituximab, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma or Previously Untreated T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601718 | A7 |
| [0376] | NCT00608361 | Dasatinib in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphomas That Are Metastatic or Cannot Be Removed By Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608361 | A7 |
| [0377] | NCT00608517 | Treatment of Single or Double Umbilical Cord Trans + Graft-versus-host Disease (GVHD) Prophylaxis w/ Tacrolimus & Mycophenolate Mofetil; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608517 | A7 |
| [0378] | NCT00611351 | Busulfan, Cyclophosphamide, and Antithymocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00611351 | A7 |
| [0379] | NCT00613457 | Combination Chemotherapy Based on Risk of Relapse in Treating Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00613457 | A7 |
| [0380] | NCT00617929 | Antithymocyte Globulin, Clofarabine, and Rituximab in Treating Patients After an Unsuccessful Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617929 | A7 |
| [0381] | NCT00618696 | Yttrium Y 90 Anti-CD45 Monoclonal Antibody AHN-12 in Treating Patients With Advanced Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618696 | A7 |
| [0382] | NCT00619645 | Donor Peripheral Stem Cell Transplant, Fludarabine, and Busulfan in Treating Patients With Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00619645 | A7 |
| [0383] | NCT00623870 | A Study of RO5045337 RG7112 in Patients With Hematologic Neoplasms; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623870 | A7 |
| [0384] | NCT00627666 | Donor Stem Cell Transplant After Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin in Treating Patients With Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00627666 | A7 |
| [0385] | NCT00640796 | Pilot Study of Expanded, Donor Natural Killer Cell Infusions for Refractory Non-B Lineage Hematologic Malignancies and Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640796 | A7 |
| [0386] | NCT00643240 | Yttrium Y 90 Anti-CD19 Antibody BU-12 in Patients With Advanced Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00643240 | A7 |
| [0387] | NCT00651716 | T Cells in Predicting Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651716 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0388] | NCT00659425 | CAT-8015 in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659425 | A7 |
| [0389] | NCT00661999 | Darbepoetin Alfa With or Without Iron in Treating Anemia Caused By Chemotherapy in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661999 | A7 |
| [0390] | NCT00666211 | Opioid Titration Order Sheet or Standard Care in Treating Patients With Cancer Pain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666211 | A7 |
| [0391] | NCT00674427 | Trial of Donor Lymphocyte Infusion (DLI) and Activated DLI Following Relapse After Allogeneic Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674427 | A7 |
| [0392] | NCT00684619 | 506U78 In Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00684619 | A7 |
| [0393] | NCT00686556 | Total Marrow Irradiation for Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00686556 | A7 |
| [0394] | NCT00697684 | Reduced Intensity Conditioning With Clofarabine, Antithymocyte Globulin (ATG), Total Lymphoid Irradiation (TLI) Followed by Allogeneic Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697684 | A7 |
| [0395] | NCT00702403 | Nilotinib and Imatinib Mesylate After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With ALL or CML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00702403 | A7 |
| [0396] | NCT00710892 | CASPALLO: Allogeneic T Cells Transduced With Inducible Caspase 9 Suicide Gene; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710892 | A7 |
| [0397] | NCT00716911 | Measuring Changes in Blood in Patients at High Risk of Cytomegalovirus Infection After Undergoing Donor Bone Marrow Transplant or Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716911 | A7 |
| [0398] | NCT00718757 | Irinotecan, Vincristine, and Dexamethasone In Children With Relapsed And/Or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718757 | A7 |
| [0399] | NCT00719563 | American Ginseng in Treating Patients With Fatigue Caused by Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719563 | A7 |
| [0400] | NCT00719849 | Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer or Other Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719849 | A7 |
| [0401] | NCT00719888 | Umbilical Cord Blood Transplant, Cyclophosphamide, Fludarabine, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematologic Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00719888 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0402] | NCT00723099 | Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723099 | A7 |
| [0403] | NCT00723203 | Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723203 | A1 |
| [0404] | NCT00723346 | Administration of Allogenic Red Blood Cells Loaded L-asparaginase in Cases of Relapse of Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723346 | A7 |
| [0405] | NCT00724360 | Trastuzumab for HER2 Positive Relapsed/Refractory B-Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724360 | A7 |
| [0406] | NCT00725062 | Donor T Cells in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725062 | A7 |
| [0407] | NCT00726830 | Methadone, Morphine, or Oxycodone in Treating Pain in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726830 | A7 |
| [0408] | NCT00732316 | Donor Stem Cell Transplant After Busulfan, Fludarabine, and Antithymocyte Globulin in Treating Patients With Hematologic Cancer or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00732316 | A7 |
| [0409] | NCT00740467 | Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematological Cancer or Other Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00740467 | A7 |
| [0410] | NCT00742495 | Pharmacokinetic Study of Forodesine in Children With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia or T-cell Non- Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00742495 | A7 |
| [0411] | NCT00750009 | Personalized Information or Basic Information in Helping Patients Make Decisions About Participating in a Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009 | A7 |
| [0412] | NCT00763763 | Imatinib Mesylate With Vincristine and Dexamethasone in Acute Lymphoblastic Leukemias With BCR-ABL Positive; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00763763 | A7 |
| [0413] | NCT00769613 | Emergency Use of Donor Lymphocytes in Treating Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant and Have Cytomegalovirus Infections; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00769613 | A7 |
| [0414] | NCT00770419 | Perceptions of Burden in Patients With Late-Stage Cancer and Their Caregivers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00770419 | A7 |
| [0415] | NCT00773149 | Alemtuzumab (CAMPATH 1H) Associated to G-CSF in Adult Patients With Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00773149 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0416] | NCT00774332 | A Phase II Study of CODOX-M/ IVAC in Relapsed/Refractory ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00774332 | A7 |
| [0417] | NCT00776373 | Rapamycin in With High-Dose Etoposide and Cytarabine in Relapsed/Refractory Aggressive Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00776373 | A7 |
| [0418] | NCT00782145 | A Web-Based Stem Cell Transplant Support System or Standard Care in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant and Their Families; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145 | A7 |
| [0419] | NCT00782379 | Combination Chemotherapy, Donor Stem Cell Transplant, Tacrolimus, Mycophenolate Mofetil, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782379 | A7 |
| [0420] | NCT00789776 | Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total-Body Irradiation, and Donor Bone Marrow Transplant Followed by Donor Natural Killer Cell Therapy, Mycophenolate Mofetil, and Tacrolimus in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789776 | A7 |
| [0421] | NCT00795769 | Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769 | A7 |
| [0422] | NCT00798213 | SCH 727965 in Patients With Acute Myelogenous Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia (P04717AM2)(TERMINATED); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798213 | A7 |
| [0423] | NCT00799461 | Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461 | A7 |
| [0424] | NCT00800150 | Total Marrow and Total Lymph Node Irradiation, Fludarabine, and Melphalan Followed By Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Hematological Cancer That Has Not Responded to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00800150 | A7 |
| [0425] | NCT00801580 | My-HyperCVAD in the Treatment of Relapsed Refractory Adult Acute Lymphoid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801580 | A7 |
| [0426] | NCT00806767 | Fludarabine, Busulfan, and Antilymphocyte Globulin Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Older Patients With Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00806767 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0427] | NCT00809276 | Allo BMT Using Matched Related/Unrelated Donors With FluBu and HiCY; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00809276 | A7 |
| [0428] | NCT00813501 | Immunologic Diagnostic Blood Test in Predicting Side-Effects in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Other Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00813501 | A7 |
| [0429] | NCT00816283 | Dasatinib and Vorinostat in Treating Patients With Accelerated Phase or Blastic Phase Chronic Myelogenous Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816283 | A7 |
| [0430] | NCT00816413 | Donor Stem Cell Transplant, Pentostatin, and Total-Body Irradiation in Treating Patients With Hematological Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816413 | A7 |
| [0431] | NCT00818961 | Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00818961 | A7 |
| [0432] | NCT00823524 | Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524 | A7 |
| [0433] | NCT00840853 | Multi-virus CTLs Expressing CD19 Chimeric Receptors, CD19 Positive Malignancies Post SCT, MULTIPRAT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840853 | A7 |
| [0434] | NCT00852709 | Phase I Dose-Escalation Trial of Clofarabine Followed by Escalating Doses of Fractionated Cyclophosphamide in Children With Relapsed or Refractory Acute Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00852709 | A7 |
| [0435] | NCT00854646 | Phase I Study of ON 01910.Na in Refractory Leukemia or Myelodysplastic Syndrome (MDS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00854646 | A7 |
| [0436] | NCT00856388 | Fludarabine Phosphate, Melphalan, Total-Body Irradiation, Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Bone Marrow Failure Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00856388 | A7 |
| [0437] | NCT00859586 | Mismatched Donor Lymphocyte Infusions for Relapsed Disease Following Allogeneic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00859586 | A7 |
| [0438] | NCT00866281 | A Study of the Safety and Preliminary Efficacy of Oral Midostaurin (PKC412) in Relapsed or Refractory Pediatric Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866281 | A2 |
| [0439] | NCT00866671 | Observational Study of Nelarabine in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866671 | A7 |
| [0440] | NCT00867529 | Rituximab in Treating Patients Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant for Relapsed or Refractory B-cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867529 | A1 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0441] | NCT00873093 | Bortezomib and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00873093 | A7 |
| [0442] | NCT00874562 | Rapamycin in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874562 | A7 |
| [0443] | NCT00882076 | Clofarabine, Etoposide, and Mitoxantrone for Relapsed and Refractory Acute Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882076 | A7 |
| [0444] | NCT00882206 | Pre-reinductive Decitabine and Vorinostat in Relapsed Lymphoblastic Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882206 | A1/A4 (mix of children and adults) |
| [0445] | NCT00886496 | Recombinant Human Mannose-Binding Lectin (MBL) in Treating Young Patients With MBL Deficiency and Fever and Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00886496 | A7 |
| [0446] | NCT00889408 | DT2219ARL for Relapsed or Refractory CD19 (+), CD 22 (+) B-Lineage Leukemia Or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889408 | A7 |
| [0447] | NCT00890435 | Decision Making About Participating in Pharmacokinetic Studies in Patients Enrolled in a Phase I Treatment Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890435 | A7 |
| [0448] | NCT00890747 | Sunitinib Malate in Treating HIV-Positive Patients With Cancer Receiving Antiretroviral Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890747 | A7 |
| [0449] | NCT00891137 | Safety Study of Human Myeloid Progenitor Cells (CLT-008) After Cord Blood Transplant for Hematologic Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891137 | A7 |
| [0450] | NCT00897325 | Collecting and Storing Samples of Bone Marrow and Blood From Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897325 | A7 |
| [0451] | NCT00897507 | DNA Analysis of Tumor Tissue Samples From Young Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897507 | A7 |
| [0452] | NCT00897767 | Collecting Tissue Samples From Patients With Leukemia or Other Blood Disorders Planning to Enroll in an ECOG Leukemia Treatment Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897767 | A7 |
| [0453] | NCT00898612 | Early Detection of Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Bone Marrow Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898612 | A7 |
| [0454] | NCT00898755 | Collecting and Storing Tissue From Young Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898755 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0455] | NCT00899015 | Assessing Arsenic Trioxide in Young Patients With Leukemia or Lymphoma Who Were Treated on Clinical Trial NCI-00-C-0070J; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899015 | A7 |
| [0456] | NCT00899899 | Resistance to Methotrexate in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia in Relapse or Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899899 | A7 |
| [0457] | NCT00899951 | Studying Fentanyl in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899951 | A7 |
| [0458] | NCT00900068 | Blood Samples From Patients on a Clinical Trial to CINV During HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900068 | A7 |
| [0459] | NCT00900120 | Collecting and Storing Blood Samples From Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900120 | A7 |
| [0460] | NCT00904514 | Study of Previously Collected and Stored Tissue Samples From Patients Previously Enrolled in a Completed National Cancer Institute Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904514 | A7 |
| [0461] | NCT00908167 | Sorafenib in Combination With Cytarabine and Clofarabine in Patients With Refractory or Relapsed Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00908167 | A7 |
| [0462] | NCT00914940 | Selective Depletion of CD45RA+T Cells From Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Grafts for the Prevention of GVHD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914940 | A7 |
| [0463] | NCT00918333 | Panobinostat and Everolimus in Treating Patients With Recurrent Multiple Myeloma, Non-Hodgkin Lymphoma, or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918333 | A7 |
| [0464] | NCT00919425 | S9910, Collecting and Storing Blood and Bone Marrow Samples From Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919425 | A7 |
| [0465] | NCT00923910 | Wilm's Tumor 1 Protein Vaccine to Treat Cancers of the Blood; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923910 | A7 |
| [0466] | NCT00928200 | Erwinase for Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (IND 104224); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928200 | A1 (n=1 analyzed) |
| [0467] | NCT00930098 | A Phase II, Open-Label Study of Clofarabine in Paediatric Patients With Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00930098 | A7 |
| [0468] | NCT00933985 | Obatoclax Mesylate, Vincristine Sulfate, Doxorubicin Hydrochloride, and Dexrazoxane Hydrochloride in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00933985 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0469] | NCT00935090 | 3'-Deoxy-3' - 18F Fluorothymidine PET Imaging in Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935090 | A7 |
| [0470] | NCT00941928 | Haploidentical Natural Killer (NK) Cells With Epratuzumab for Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941928 | A7 |
| [0471] | NCT00944008 | PROCEDYTE: Depocyte® Administration (Liposomal Cytarabine) as Prophylaxis of Neuromeningeal Infiltration in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944008 | A7 |
| [0472] | NCT00945815 | S0910 Epratuzumab, Cytarabine, and Clofarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945815 | A2 |
| [0473] | NCT00946283 | Lactobacillus in Preventing Infection in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946283 | A7 |
| [0474] | NCT00949052 | Genetic Susceptibility and Risk of Second Cancers in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949052 | A7 |
| [0475] | NCT00949117 | Cyproheptadine Hydrochloride and Nutritional Supplementation in Treating Young Patients With Weight Loss With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00949117 | A7 |
| [0476] | NCT00951626 | A Standardized Nursing Intervention Protocol for HCT Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951626 | A7 |
| [0477] | NCT00952185 | Influenza Vaccine in Preventing Flu in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant and in Healthy Volunteers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952185 | A7 |
| [0478] | NCT00956475 | Quality of Life in Younger Leukemia and Lymphoma Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956475 | A7 |
| [0479] | NCT00957320 | Study of Sirolimus With PEG-Asparaginase in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957320 | A7 |
| [0480] | NCT00957736 | Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00957736 | A7 |
| [0481] | NCT00963495 | Study Evaluating the Tolerance and Biological Activity of Oral Clioquinol in Patients With Relapsed or Refractory Hematological Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00963495 | A7 |
| [0482] | NCT00964821 | Flu Vaccine in Preventing Influenza Infection in Healthy Volunteers and in Patients Who Have Undergone Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00964821 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0483] | NCT00967057 | Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00967057 | A7 |
| [0484] | NCT00968253 | RAD001 Study in Treatment of Relapsed or Refractory Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00968253 | A1/A4 (mix of children and adults) |
| [0485] | NCT00981799 | Trial of Nelarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in Relapsed T-cell ALL and T-cell LL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00981799 | A7 |
| [0486] | NCT00983528 | Alemtuzumab and Clofarabine for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00983528 | A7 |
| [0487] | NCT00988715 | Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant and Pretargeted Radioimmunotherapy in Treating Patients With High-Risk Advanced Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00988715 | A7 |
| [0488] | NCT00990587 | Study Evaluating the Tolerance and Biologic Activity of Oral Ciclopirox Olamine in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990587 | A7 |
| [0489] | NCT00991133 | A Safety and Tolerability Study of Clofarabine, Etoposide, Cyclophosphamide, PEG-asparaginase, and Vincristine in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00991133 | A7 |
| [0490] | NCT00993694 | Methemoglobinemia in Young Patients With Hematologic Cancer or Aplastic Anemia Treated With Dapsone; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00993694 | A7 |
| [0491] | NCT00994500 | Vorinostat and Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500 | A7 |
| [0492] | NCT00995137 | Genetically Modified Haploidentical Natural Killer Cell Infusions for B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995137 | A7 |
| [0493] | NCT00996047 | S9007, Study of Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Leukemia or Other Hematopoietic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996047 | A7 |
| [0494] | NCT00996359 | Partially HLA-Matched Irradiated Allogeneic Cellular Therapy After Reduced Intensity Total Body Irradiation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996359 | A7 |
| [0495] | NCT01025778 | Haploidentical Stem Cell Transplantation for Children With Therapy Resistant Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01025778 | A7 |
| [0496] | NCT01028716 | Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01028716 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0497] | NCT01029366 | CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366 | A7 |
| [0498] | NCT01037556 | PR104 in Treating Patients With Refractory/Relapsed Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01037556 | A7 |
| [0499] | NCT01041508 | Clofarabine and Low Dose Total Body Irradiation as a Preparative Regimen for Stem Cell Transplant in Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041508 | A7 |
| [0500] | NCT01044745 | Rituximab in Preventing Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Undergoing a Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01044745 | A7 |
| [0501] | NCT01049113 | Safety Study of ON 013105 in Lymphoma and Acute Lymphoid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049113 | A7 |
| [0502] | NCT01053494 | Massage Therapy Given by Caregiver in Treating Quality of Life of Young Patients Undergoing Treatment for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053494 | A7 |
| [0503] | NCT01075425 | Belinostat and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075425 | A7 |
| [0504] | NCT01076270 | Plerixafor and Filgrastim For Mobilization of Donor Peripheral Blood Stem Cells Before A Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076270 | A7 |
| [0505] | NCT01077440 | Presence of Donor-Derived DNA in Semen Samples From Cancer Survivors Who Underwent Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077440 | A7 |
| [0506] | NCT01077544 | A Pharmacokinetic (PK) Study of Nilotinib in Pediatric Patients With Philadelphia Chromosome-positive (Ph+) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) or Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077544 | A1 |
| [0507] | NCT01088763 | Gamma-Secretase Inhibitor RO4929097 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, CNS Tumors, Lymphoma, or T-Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088763 | A7 |
| [0508] | NCT01093586 | Donor Umbilical Cord Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01093586 | A7 |
| [0509] | NCT01094860 | Pharmacokinetic (PK) and Pharmacodynamic (PD) Study of Nelarabine in Patients With Relapsed/Refractory Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01094860 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0510] | NCT01101412 | Antimicrobial Solution or Saline Solution in Maintaining Catheter Patency and Preventing Catheter-Related Blood Infections in Patients With Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01101412 | A7 |
| [0511] | NCT01110135 | Bendamustine Hydrochloride, Etoposide, Dexamethasone, and Filgrastim For Peripheral Blood Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Refractory or Recurrent Lymphoma or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01110135 | A7 |
| [0512] | NCT01116154 | Vorinostat and Lenalidomide in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116154 | A7 |
| [0513] | NCT01116193 | Repeat-dose Study of Lenalidomide (Revlimid®) Plus Dexamethasone in Patients With Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116193 | A7 |
| [0514] | NCT01116232 | Sirolimus, Tacrolimus, Thymoglobulin and Rituximab as Graft-versus-Host-Disease Prophylaxis in Patients Undergoing Haploidentical and HLA Partially Matched Donor Hematopoietic Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01116232 | A7 |
| [0515] | NCT01120457 | First in Human Study to Determine the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of an Anti-CXCR4 Antibody in Subjects With Acute Myelogenous Leukemia and Selected B-cell Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01120457 | A7 |
| [0516] | NCT01129193 | AR-42 in Treating Patients With Advanced or Relapsed Multiple Myeloma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129193 | A7 |
| [0517] | NCT01132573 | Entinostat and Clofarabine in Treating Patients With Newly Diagnosed, Relapsed, or Refractory Poor-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia or Bilineage/Biphenotypic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132573 | A7 |
| [0518] | NCT01134575 | CMC-544 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134575 | A2 |
| [0519] | NCT01135329 | Reduced-intensity, Related-donor Bone Marrow Transplantation Followed by High-dose Cyclophosphamide for Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135329 | A7 |
| [0520] | NCT01137643 | Tissue, Blood, and Body Fluid Sample Collection From Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137643 | A7 |
| [0521] | NCT01137747 | Carfilzomib in Patients With Relapsed Acute Myeloid or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137747 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0522] | NCT01137825 | Registry of Older Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01137825 | A7 |
| [0523] | NCT01139151 | 4'-Thio-araC (Thiarabine) in Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01139151 | A7 |
| [0524] | NCT01149915 | Study of Hypoxia-Activated Prodrug TH-302 to Treat Advanced Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01149915 | A7 |
| [0525] | NCT01154816 | Alisertib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154816 | A7 |
| [0526] | NCT01158274 | RO4929097 and Capecitabine in Treating Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158274 | A7 |
| [0527] | NCT01158885 | Clofarabine With Cytarabine for Patients With Minimal Residual Disease Positive Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158885 | A7 |
| [0528] | NCT01159028 | Clinical Trial of BP1001 (L-Grb-2 Antisense Oligonucleotide) in CML, AML, ALL & MDS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159028 | A7 |
| [0529] | NCT01159067 | Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067 | A7 |
| [0530] | NCT01162031 | Phase II Study of VELCADE for Relapsed or Refractory T-cell Prolymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162031 | A7 |
| [0531] | NCT01162551 | Trial of Sirolimus and Methotrexate in Relapsed/Refractory Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01162551 | A2 |
| [0532] | NCT01163201 | T-Regulatory Cell and CD3 Depleted Double Umbilical Cord Blood Transplantation in Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163201 | A7 |
| [0533] | NCT01164163 | INCB18424 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumor, Leukemia, or Myeloproliferative Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164163 | A7 |
| [0534] | NCT01164709 | Nelfinavir Mesylate and Bortezomib in Treating Patients With Relapsed or Progressive Advanced Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01164709 | A7 |
| [0535] | NCT01167166 | Safety and Efficacy of 72-hour and 120-hour Infusion of Rigosertib in Acute Myeloid Leukemia (AML) and Acute Lymphoid Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01167166 | A7 |
| [0536] | NCT01175785 | Infusion of Off-the-Shelf Expanded Cord Blood Cells to Augment Cord Blood Transplant in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175785 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0537] | NCT01177371 | High-Dose Busulfan and High-Dose Cyclophosphamide Followed By Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, Multiple Myeloma, or Recurrent Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01177371 | A7 |
| [0538] | NCT01184885 | A Pilot Study to Determine the Safety and Tolerability of Sirolimus Given With Hyper-CVAD Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184885 | A7 |
| [0539] | NCT01186328 | EZN-3042 Administered With Re-induction Chemotherapy in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01186328 | A7 |
| [0540] | NCT01196013 | A Study of Clofarabine in Japanese Paediatric Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01196013 | A7 |
| [0541] | NCT01199562 | Infection Prophylaxis and Management in Treating Cytomegalovirus (CMV) Infection in Patients With Hematologic Malignancies Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01199562 | A7 |
| [0542] | NCT01207440 | Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207440 | A7 |
| [0543] | NCT01209286 | Study of the BiTE® Blinatumomab (MT103) in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01209286 | A1 |
| [0544] | NCT01219816 | Multi-centric Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01219816 | A7 |
| [0545] | NCT01230788 | Rituximab for Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01230788 | A1 (n=1 analyzed) |
| [0546] | NCT01231412 | Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis in Treating Patients With Hematologic Malignancies Undergoing Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231412 | A7 |
| [0547] | NCT01231919 | MK2206 in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231919 | A7 |
| [0548] | NCT01233921 | Palifermin in Preventing Chronic Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233921 | A7 |
| [0549] | NCT01239875 | Vaccine Therapy With or Without Cryosurgery in Treating Patients With Residual, Relapsed, or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239875 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0550] | NCT01240525 | Donor Lymphocyte Infusion After Stem Cell Transplant in Treating Patients With Haematological Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01240525 | A7 |
| [0551] | NCT01251575 | Sirolimus, Cyclosporine, and Mycophenolate Mofetil in Preventing Graft-versus-Host Disease in Treating Patients With Blood Cancer Undergoing Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251575 | A7 |
| [0552] | NCT01251965 | Phase I/II Study of Ruxolitinib for Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251965 | A7 |
| [0553] | NCT01254578 | Lenalidomide After Donor Bone Marrow Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01254578 | A7 |
| [0554] | NCT01258998 | Study of Akt Inhibitor MK2206 in Patients With Relapsed Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01258998 | A7 |
| [0555] | NCT01261247 | Panobinostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01261247 | A7 |
| [0556] | NCT01273766 | Deferasirox in Treating Iron Overload Caused By Blood Transfusions in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273766 | A7 |
| [0557] | NCT01279096 | Safety of Clofarabine With Multiagent Chemotherapy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279096 | A7 |
| [0558] | NCT01279473 | Study to Evaluate Nilotinib in Adult Patients With Imatinib-resistant or Imatinib-intolerant Chronic Myelogenous Leukemia (CML), or Relapse/Refractory Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Extension Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279473 | A7 |
| [0559] | NCT01279707 | Monoclonal Antibodies in Recurrent or Refractory B Cell Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) (MARALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01279707 | A7 |
| [0560] | NCT01282593 | Potential Role of CD9 and Implication of Motility Process in Pathogenesis of TEL/ALM1-positive ALL Relapses (LAL TEL/ALM1 and CD9); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01282593 | A7 |
| [0561] | NCT01300572 | Yttrium-90 Anti-CD45 Monoclonal Antibody BC8 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk AML, ALL, or MDS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01300572 | A7 |
| [0562] | NCT01305200 | Supersaturated Calcium Phosphate Rinse in Preventing Oral Mucositis in Young Patients Undergoing Autologous or Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305200 | A7 |
| [0563] | NCT01312818 | Bortezomib, Vorinostat and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01312818 | A1 (n=2 analyzed) |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0564] | NCT01316744 | Ketamine Hydrochloride and Best Pain Management in Treating Cancer Patients With Neuropathic Pain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01316744 | A7 |
| [0565] | NCT01321346 | A Study Of Panobinostat In Children With Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01321346 | A7 |
| [0566] | NCT01324180 | Vincristine, Dexamethasone, Doxorubicin, and PEG-asparaginase (VPLD) and Metformin for Relapsed Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324180 | A7 |
| [0567] | NCT01326702 | Veliparib, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma, Multiple Myeloma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326702 | A1 |
| [0568] | NCT01326728 | Relapsed Malignant Blood Cancer After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326728 | A7 |
| [0569] | NCT01331590 | Disrupting the Bone Marrow Microenvironment With G-CSF in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331590 | A7 |
| [0570] | NCT01344876 | Phase I Study of OPB-51602 in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01344876 | A1 |
| [0571] | NCT01354457 | Safety and Efficacy of Radio-immunotherapy (RIT) for Patients With Relapse or Refractory Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL) B CD22+; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01354457 | A7 |
| [0572] | NCT01363297 | Study Evaluating Inotuzumab Ozogamicin In Acute Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363297 | A1 |
| [0573] | NCT01363817 | Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Weekly Intravenous (IV) Doses of BMS-906024 in Subjects With Acute T-cell Lymphoblastic Leukemia or T-cell Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363817 | A7 |
| [0574] | NCT01383447 | Entinostat And Imatinib Mesylate In Treating Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01383447 | A1 |
| [0575] | NCT01384513 | A Two-Step Approach to Reduced Intensity Bone Marrow Transplant for Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01384513 | A7 |
| [0576] | NCT01396499 | Study to Assess Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of BKM120, PI3K Kinase Inhibitor, With Advanced Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01396499 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0577] | NCT01401322 | Single Agent Lenalidomide in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01401322 | A1 |
| [0578] | NCT01403415 | Temsirolimus, Dexamethasone, Mitoxantrone Hydrochloride, Vincristine Sulfate, and Pegaspargase in Treating Young Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia or Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403415 | A7 |
| [0579] | NCT01408043 | Etoposide, Filgrastim, and Plerixafor in Improving Stem Cell Mobilization in Treating Patients With Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408043 | A7 |
| [0580] | NCT01408160 | Immunotoxin Therapy and Cytarabine in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01408160 | A7 |
| [0581] | NCT01411267 | A Phase I Study of AC220 for Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411267 | A7 |
| [0582] | NCT01419795 | Lenalidomide With or Without Rituximab in Treating Patients With Progressive or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia, Small Lymphocytic Lymphoma, Prolymphocytic Leukemia, or Non-Hodgkin Lymphoma Previously Treated With Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419795 | A7 |
| [0583] | NCT01427881 | Cyclophosphamide for Prevention of Graft-Versus-Host Disease After Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01427881 | A7 |
| [0584] | NCT01431664 | AT9283 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01431664 | A7 |
| [0585] | NCT01440179 | SAR3419 in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440179 | A7 |
| [0586] | NCT01445080 | Sorafenib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445080 | A7 |
| [0587] | NCT01461538 | Brentuximab Vedotin in Patients With CD30-positive Nonlymphomatous Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01461538 | A7 |
| [0588] | NCT01462253 | Clofarabine-cyclophosphamide as Salvage Therapy for Refractory and Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462253 | A1 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0589] | NCT01466179 | Clinical Study With Blinatumomab in Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466179 | A1 |
| [0590] | NCT01470924 | Acute Lymphoblastic Leukemia Relapse in Sweden 2003-2007; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01470924 | A7 |
| [0591] | NCT01475058 | CD19 CAR T Cells for B Cell Malignancies After Allogeneic Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01475058 | A7 |
| [0592] | NCT01483690 | A Pilot Study of Decitabine and Vorinostat With Chemotherapy for Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483690 | A7 |
| [0593] | NCT01486784 | A Phase I-II Open Label Non-Randomized Study Using TL32711 for Patients With Acute Myelogenous Leukemia, Myelodysplastic Syndrome and Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486784 | A7 |
| [0594] | NCT01499147 | Fludarabine Based Conditioning for Allogeneic Transplantation for Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01499147 | A7 |
| [0595] | NCT01513603 | Trial of Cladribine, Cytarabine, Mitoxantrone, Filgrastim (CLAG-M) in Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01513603 | A7 |
| [0596] | NCT01518517 | GRASPA (Erythrocytes Encapsulating L-asparaginase) in Patients With Relapse of Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518517 | A7 |
| [0597] | NCT01520922 | Ofatumumab Plus Bendamustine in Frontline and Relapsed Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520922 | A7 |
| [0598] | NCT01523223 | Donor Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematolymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523223 | A7 |
| [0599] | NCT01523977 | Everolimus With Multiagent Re-Induction Chemotherapy in Pediatric Patients With ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01523977 | A7 |
| [0600] | NCT01529827 | Fludarabine Phosphate, Melphalan, and Low-Dose Total-Body Irradiation Followed by Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01529827 | A7 |
| [0601] | NCT01551043 | Allo CART-19 Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043 | A7 |
| [0602] | NCT01558778 | Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0603] | NCT01564784 | A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564784 | A1 |
| [0604] | NCT01567709 | Alisertib in Combination With Vorinostat in Treating Patients With Relapsed or Recurrent Hodgkin Lymphoma, B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma, or Peripheral T-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01567709 | A7 |
| [0605] | NCT01588015 | Vaccine Therapy in Preventing Cytomegalovirus Infection in Patients With Hematological Malignancies Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01588015 | A7 |
| [0606] | NCT01592136 | Expanded Access Program of Ponatinib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592136 | A7 |
| [0607] | NCT01593488 | Liposomal Cytarabine in the Treatment of Central Nervous System Resistant or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01593488 | A7 |
| [0608] | NCT01614197 | A Trial of Temozolomide With Etoposide and Cyclophosphamide in Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkins Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614197 | A7 |
| [0609] | NCT01619761 | NK Cells in Cord Blood Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619761 | A7 |
| [0610] | NCT01620216 | Targeted Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620216 | A7 |
| [0611] | NCT01621477 | T-Cell Replete Haploidentical Donor Hematopoietic Stem Cell Plus Natural Killer (NK) Cell Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Previous Allogeneic Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621477 | A7 |
| [0612] | NCT01625143 | Studying Genes in Samples From Younger Patients With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625143 | A7 |
| [0613] | NCT01643603 | Dasatinib for Immune Modulation After Donor Stem Cell Transplant for Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01643603 | A7 |
| [0614] | NCT01649622 | Bendamustine in Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649622 | A7 |
| [0615] | NCT01652014 | Single or Double Donor Umbilical Cord Blood Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652014 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0616] | NCT01655875 | AMD3100 for Sensitizing in Allogeneic Blood or Marrow Transplant for Chemotherapy Resistant Pediatric Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01655875 | A7 |
| [0617] | NCT01656031 | A Phase II Open-Label Study of High-Dose Cytarabine and Clofarabine in Adult Patients With Refractory or Relapsed Acute Myelogenous Leukemia or Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01656031 | A1 |
| [0618] | NCT01658007 | Pilot Study Of Sirolimus Plus Multiagent Chemotherapy For Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658007 | A7 |
| [0619] | NCT01658319 | Methoxyamine and Fludarabine Phosphate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01658319 | A7 |
| [0620] | NCT01678443 | Monoclonal Antibody Therapy Before Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01678443 | A7 |
| [0621] | NCT01683279 | A Pediatric Trial of Genetically Modified Autologous T Cells Directed Against CD19 for Relapsed CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01683279 | A7 |
| [0622] | NCT01684150 | A Phase 1, Open-Label, Dose-Escalation & Expanded Cohort, Continuous IV Infusion, Multi-center Study of the Safety, Tolerability, PK & PD of EPZ-5676 in Treatment Relapsed/Refractory Patients With Leukemias Involving; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01684150 | A7 |
| [0623] | NCT01685021 | Study of Fc-Optimized Anti-CD19 Antibody (MOR00208) to Treat B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia(B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685021 | A2 |
| [0624] | NCT01685606 | Study of Infusion of Blood Cells (Lymphocytes) to Stimulate the Immune System to Fight Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01685606 | A1 |
| [0625] | NCT01700946 | Therapy for Pediatric Relapsed or Refractory Precursor B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01700946 | A7 |
| [0626] | NCT01702155 | Phase I/II Study of DFP-10917 in Patients With Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01702155 | A7 |
| [0627] | NCT01735604 | Genetically Engineered Lymphocyte Therapy in Treating Patients With Lymphoma That is Resistant or Refractory to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01735604 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0628] | NCT01743807 | Phase I Study of GNKG168 in Acute Lymphoblastic Leukemia and Acute Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743807 | A7 |
| [0629] | NCT01748721 | MORAb-004 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748721 | A7 |
| [0630] | NCT01756118 | A Phase I, Dose-finding Study of BEZ235 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756118 | A7 |
| [0631] | NCT01760655 | Reduced-Intensity Conditioning Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01760655 | A7 |
| [0632] | NCT01769209 | Bortezomib and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769209 | A1 |
| [0633] | NCT01769222 | Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222 | A7 |
| [0634] | NCT01769911 | Genetically Modified Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With HIV-Associated Non-Hodgkin or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769911 | A7 |
| [0635] | NCT01786135 | A Safety Study of SGN-CD19A for B-Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786135 | A7 |
| [0636] | NCT01789255 | Vorinostat, Tacrolimus, and Methotrexate in Preventing GVHD After Stem Cell Transplant in Patients With Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789255 | A7 |
| [0637] | NCT01795378 | Safety and Efficacy Study of Donor Natural Killer Cells Given After Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795378 | A7 |
| [0638] | NCT01802814 | International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802814 | A7 |
| [0639] | NCT01805037 | Brentuximab Vedotin + Rituximab as Frontline Therapy for Pts w/ CD30+ and/or EBV+ Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01805037 | A7 |
| [0640] | NCT01815749 | Genetically Modified T-cell Infusion Following Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent or High-Risk Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01815749 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0641] | NCT01822509 | Ipilimumab or Nivolumab in Treating Patients With Relapsed Hematologic Malignancies After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822509 | A7 |
| [0642] | NCT01826214 | Study of Efficacy and Safety of LDE225 in Adult Patients With Relapsed/Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01826214 | A7 |
| [0643] | NCT01839916 | Donor T Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01839916 | A7 |
| [0644] | NCT01842672 | Mitoxantrone and Clofarabine for Treatment of Recurrent NHL or Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01842672 | A7 |
| [0645] | NCT01853631 | Activated T-Cells Expressing 2 nd or 3 rd Generation CD19-Specific CAR, Advanced B-Cell NHL, ALL, and CLL (SAGAN); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853631 | A7 |
| [0646] | NCT01858740 | Selective Depletion of CD45RA+ T Cells From Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Grafts in Preventing GVHD in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858740 | A7 |
| [0647] | NCT01860937 | T-Lymphocytes Genetically Targeted to the B-Cell Specific Antigen CD19 in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01860937 | A7 |
| [0648] | NCT01861002 | A Phase I Study of 5-Azacytidine in Combination With Chemotherapy for Children With Relapsed or Refractory ALL or AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861002 | A7 |
| [0649] | NCT01864889 | Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889 | A7 |
| [0650] | NCT01865617 | Laboratory Treated T Cells in Treating Patients With Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia, Non-Hodgkin Lymphoma, or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01865617 | A7 |
| [0651] | NCT01885897 | IL-15 Super Agonist ALT-803 to Treat Relapse Of Hematologic Malignancy After Allogeneic SCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885897 | A7 |
| [0652] | NCT01887587 | Phase I Study Of Vincristine, Doxorubicin, And Dexamethasone (VXD) Plus Ixazomib In Adults With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma, Lymphoblastic Lymphoma Or Mixed Phenotype Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887587 | A1 |
| [0653] | NCT01891981 | Study of Moxetumomab Pasudotox in Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01891981 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0654] | NCT01925131 | S1312, Inotuzumab Ozogamicin and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925131 | A7 |
| [0655] | NCT01943682 | Safety Study of CPX-351 in Children With Relapsed Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943682 | A7 |
| [0656] | NCT01944982 | Salvage Therapy With Chemotherapy and Natural Killer Cells in Relapsed/Refractory Paediatric T Cell Lymphoblastic Leukaemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944982 | A7 |
| [0657] | NCT01959477 | Dose Monitoring of Busulfan and Combination Chemotherapy in Hodgkin or Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959477 | A7 |
| [0658] | NCT02000427 | Blinatumomab in Adults With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000427 | A1 |
| [0659] | NCT02003612 | Historical Data Analysis of Hematological Remission and Survival in Adults With R/R Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02003612 | A7 |
| [0660] | NCT02010931 | Retrospective Analysis of Survival in Adult MRD Positive Acute Lymphoblastic Leukemia Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02010931 | A7 |
| [0661] | NCT02013167 | Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013167 | A1 |
| [0662] | NCT02028039 | IPI-145 in Relapsed Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028039 | A7 |
| [0663] | NCT02028455 | A Pediatric and Young Adult Trial of Genetically Modified T Cells Directed Against CD19 for Relapsed/Refractory CD19+ Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02028455 | A7 |
| [0664] | NCT02030847 | Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847 | A1 |
| [0665] | NCT02037256 | Bortezomib and Filgrastim in Promoting Stem Cell Mobilization in Patients With Non-Hodgkin Lymphoma or Multiple Myeloma Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02037256 | A7 |
| [0666] | NCT02071927 | Study of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02071927 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0667] | NCT02083250 | Fludarabine Phosphate, Clofarabine, and Busulfan With Vorinostat in Treating Patients With Acute Leukemia in Remission or Relapse Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083250 | A7 |
| [0668] | NCT02089230 | MEK Inhibitor 162 Relapsed and/or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) and Poor Prognosis, Not Suitable for or Unwilling to Receive Standard Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089230 | A7 |
| [0669] | NCT02091245 | Phase I Trial of the Selective Inhibitor of Nuclear Export, KPT-330, in Relapsed Childhood ALL and AML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02091245 | A7 |
| [0670] | NCT02101853 | Blinatumomab in Treating Younger Patients With Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02101853 | A7 |
| [0671] | NCT02109224 | Ibrutinib in Treating Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma in Patients With HIV Infection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02109224 | A7 |
| [0672] | NCT02116777 | Talazoparib and Temozolomide in Treating Younger Patients With Refractory or Recurrent Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116777 | A7 |
| [0673] | NCT02129062 | Ibrutinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129062 | A1 |
| [0674] | NCT02134782 | Yoga Fatigue Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02134782 | A7 |
| [0675] | NCT02141828 | A Phase 1 Dose Escalation and Expanded Cohort Study of EPZ-5676 in the Treatment of Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Leukemias Bearing a Rearrangement of the MLL Gene; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141828 | A7 |
| [0676] | NCT02143414 | Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02143414 | A7 |
| [0677] | NCT02145039 | Reduced Intensity Conditioning and Haploidentical Related Bone Marrow for Patients With Hematologic Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02145039 | A7 |
| [0678] | NCT02159495 | Genetically Modified T-cell Immunotherapy in Treating Patients With Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia and Persistent/Recurrent Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159495 | A7 |
| [0679] | NCT02167360 | Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0680] | NCT02168140 | CPI-613 and Bendamustine Hydrochloride in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168140 | A7 |
| [0681] | NCT02168907 | CPI-613, Bendamustine Hydrochloride, and Rituximab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02168907 | A7 |
| [0682] | NCT02181478 | Intra-Osseous Co-Transplant of UCB and hMSC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02181478 | A7 |
| [0683] | NCT02186860 | Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186860 | A7 |
| [0684] | NCT02187354 | Expanded Access Protocol - Blinatumomab in Pediatric & Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02187354 | A7 |
| [0685] | NCT02199184 | Dose Adjusted EPOCH Regimen in Combination With Ofatumumab or Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Burkitt Lymphoma or Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199184 | A7 |
| [0686] | NCT02212561 | Selinexor With Fludarabine and Cytarabine for Treatment of Refractory or Relapsed Leukemia or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212561 | A7 |
| [0687] | NCT02215629 | Dose Escalation Study in Acute Myeloid or B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02215629 | A7 |
| [0688] | NCT02220985 | Selective Depletion of CD45RA+ T Cells From Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Grafts From HLA-Matched Related and Unrelated Donors in Preventing GVHD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02220985 | A7 |
| [0689] | NCT02227108 | Study in Pediatrics With Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02227108 | A2 |
| [0690] | NCT02238925 | An Open Label Phase II Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of the Potential for QTc Prolongation Following First Induction Treatment With CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Acute Leukemias and MDS Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238925 | A7 |
| [0691] | NCT02259348 | Repeat Transplantation for Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies Following Prior Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259348 | A7 |
| [0692] | NCT02264873 | Phase I, Dose Escalation Study of Decitabine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02264873 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0693] | NCT02269579 | Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Treatment With CPX-351 (Cytarabine: Daunorubicin) Liposome for Injection in Acute Leukemias and MDS Patients With Moderate Hepatic Impairment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269579 | A7 |
| [0694] | NCT02274506 | Infusion of Allogeneic, 3 rd Party CD19-specific T Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274506 | A7 |
| [0695] | NCT02281279 | Rituximab, Romidepsin, and Lenalidomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02281279 | A7 |
| [0696] | NCT02303522 | Historical Data Analysis of Complete Remission in Children With R/R Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303522 | A7 |
| [0697] | NCT02303821 | Study of Carfilzomib in Combination With Induction Chemotherapy in Children With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303821 | A7 |
| [0698] | NCT02311998 | Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311998 | A7 |
| [0699] | NCT02328950 | A 5 Day Course of Fludarabine and Cytarabine Followed by Full Intensity Allogeneic Stem Cell Transplantation (FA5-Bucy) in Treating Patients With High-risk, Recurrent or Refractory Acute Leukemia and Advanced Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02328950 | A7 |
| [0700] | NCT02333162 | Intensity Modulated Total Marrow Irradiation, Fludarabine Phosphate, and Melphalan in Treating Patients With Relapsed Hematologic Cancers Undergoing a Second Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02333162 | A7 |
| [0701] | NCT02374333 | Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333 | A7 |
| [0702] | NCT02390752 | PLX3397 in Children and Young Adults With Refractory Leukemias and Refractory Solid Tumors Including Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Plexiform Neurofibromas (PN); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390752 | A7 |
| [0703] | NCT02392572 | ONC201 in Relapsed/Refractory Acute Leukemias and High-Risk Myelodysplastic Syndromes (HR-MDS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392572 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0704] | NCT02393157 | Obinutuzumab and ICE Chemotherapy in Refractory/Recurrent CD20+ Mature NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393157 | A7 |
| [0705] | NCT02393859 | Phase 3 Trial of Blinatumomab vs Standard Chemotherapy in Pediatric Subjects With HR First Relapse B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393859 | A7 |
| [0706] | NCT02404220 | Safety and Efficacy of Entospletinib With Vincristine and Dexamethasone in Adults With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02404220 | A1 |
| [0707] | NCT02412306 | Study of Blinatumomab in Japanese Patients With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02412306 | A1 |
| [0708] | NCT02419755 | Bortezomib and Vorinostat in Younger Patients With Refractory or Relapsed MLL Rearranged Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419755 | A1/A4 |
| [0709] | NCT02420717 | Ruxolitinib Phosphate or Dasatinib With Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420717 | A7 |
| [0710] | NCT02443831 | CARPALL: Immunotherapy With CD19 CAR T-cells for CD19+ Haematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02443831 | A7 |
| [0711] | NCT02454270 | A Dose Escalation Study of Duvortuxizumab in Participants With Relapsed or Refractory B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02454270 | A7 |
| [0712] | NCT02458235 | Donor Lymphocyte Infusion With Azacitidine to Prevent Hematologic Malignancy Relapse After Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458235 | A7 |
| [0713] | NCT02462265 | Oshadi D & Oshadi R Combined With Salvage Chemotherapy for Relapsed Acute Myeloid Leukemia or Lymphoid Leukemia Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462265 | A7 |
| [0714] | NCT02484430 | Sapanisertib in Treating Patients With Relapsed and/or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484430 | A7 |
| [0715] | NCT02487459 | Safety Study of Gene Modified Donor T-Cells in Adults With Advanced Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02487459 | A7 |
| [0716] | NCT02508038 | Alpha/Beta CD19+ Depleted Haploidentical Transplantation + Zometa for Pediatric Hematologic Malignancy's and Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508038 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0717] | NCT02518750 | Re-Induction Therapy for Relapsed Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02518750 | A1 (T-cell ALL) |
| [0718] | NCT02535364 | Study Evaluating the Efficacy and Safety of JCAR015 in Adult B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535364 | A1 |
| [0719] | NCT02535806 | Four Drug Reinduction With Bortezomib for Relapsed or Refractory ALL or LL in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535806 | A1 (n=2 analyzed) |
| [0720] | NCT02538926 | Etoposide, Prednisone, Vincristine Sulfate, Cyclophosphamide, and Doxorubicin Hydrochloride With Asparaginase in Treating Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02538926 | A7 |
| [0721] | NCT02544438 | Study Evaluating the Safety and Efficacy of Astarabine in Acute Myeloid Leukemia or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544438 | A7 |
| [0722] | NCT02544789 | Clofarabine in Chinese Pediatric Patients With Refractory or Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02544789 | A7 |
| [0723] | NCT02551718 | High Throughput Drug Sensitivity Assay and Genomics-Guided Treatment of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02551718 | A7 |
| [0724] | NCT02588092 | Study of ADCT-301 in Patients With Relapsed/Refractory CD25-positive Acute Myeloid Leukemia (AML) or CD25-positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588092 | A7 |
| [0725] | NCT02588456 | Pilot Study of Autologous Anti-CD22 Chimeric Antigen Receptor Redirected T Cells In Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02588456 | A7 |
| [0726] | NCT02593123 | Allogeneic Stem Cell Transplantation in Relapsed Hematological Malignancy: Early GVHD Prophylaxis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593123 | A7 |
| [0727] | NCT02614066 | A Study Evaluating KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02614066 | A7 |
| [0728] | NCT02618109 | Identification of New Immune Factors Specific of Relapse in Childhood B Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618109 | A7 |
| [0729] | NCT02625480 | Study Evaluating KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625480 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0730] | NCT02650414 | CD22 Redirected Autologous T Cells for ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650414 | A7 |
| [0731] | NCT02663518 | A Trial of TTI-621 for Patients With Hematologic Malignancies and Selected Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663518 | A7 |
| [0732] | NCT02669264 | Study of ADCT-402 in Patients With Relapsed or Refractory B-cell Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02669264 | A2 |
| [0733] | NCT02685670 | Competitive Transfer of α CD19-TCRz-CD28 and α CD19-TCRz-CD137 CAR-T Cells for B-cell Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02685670 | A7 |
| [0734] | NCT02706392 | Genetically Modified T-Cell Therapy in Treating Patients With Advanced ROR1+ Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706392 | A7 |
| [0735] | NCT02718755 | Phase II Study of Fludarabine, Cytarabine (ARA-C) and Erwinase IV in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718755 | A7 |
| [0736] | NCT02722668 | UCB Transplant for Hematological Diseases Using a Non Myeloablative Prep; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722668 | A7 |
| [0737] | NCT02727803 | Personalized NK Cell Therapy After Chemotherapy and Cord Blood Transplant in Treating Patients With Myelodysplastic Syndrome, Leukemia, Lymphoma or Multiple Myeloma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727803 | A7 |
| [0738] | NCT02728700 | Sirolimus and Mycophenolate Mofetil in Preventing GVHD in Patients With Hematologic Malignancies Undergoing HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02728700 | A7 |
| [0739] | NCT02742727 | CAR-pNK Cell Immunotherapy in CD7 Positive Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742727 | A7 |
| [0740] | NCT02746952 | Dose Escalation Study of UCART19 in Adult Patients With Relapsed Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02746952 | A7 |
| [0741] | NCT02763384 | BL-8040 and Nelarabine for Relapsed or Refractory T-Acute Lymphoblastic Leukemia/ Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763384 | A7 |
| [0742] | NCT02766868 | Sequential Intensive Chemotherapy Followed by RIC for Refractory and Relapse ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02766868 | A7 |
| [0743] | NCT02783651 | An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783651 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0744] | NCT02790515 | Provision of TCR $\gamma\delta$ T Cells and Memory T Cells Plus Selected Use of Blinatumomab in Naïve T-cell Depleted Haploidentical Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies Relapsed or Refractory Despite Prior Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02790515 | A7 |
| [0745] | NCT02795520 | Pharmacological Study of Intravenous OTS167 in Patients With Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Advanced Myelodysplastic Syndromes, Advanced Myeloproliferative Neoplastic Disorders, or Advanced Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795520 | A7 |
| [0746] | NCT02799147 | GVHD Prophylaxis With Post-transplantation Bendamustine in Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799147 | A7 |
| [0747] | NCT02799550 | Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550 | A1 |
| [0748] | NCT02808442 | Study of UCART19 in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808442 | A7 |
| [0749] | NCT02819583 | CAR-T Cell Immunotherapy in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819583 | A7 |
| [0750] | NCT02819804 | Nivolumab and Dasatinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819804 | A1 |
| [0751] | NCT02848911 | Safety Study to Assess AFM11 in Patients With Relapsed or Refractory Adult B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848911 | A7 |
| [0752] | NCT02851589 | Study Evaluating the Efficacy and Safety of PCAR-019 in CD19 Positive Relapsed or Refractory Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851589 | A7 |
| [0753] | NCT02861040 | Volasertib and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861040 | A7 |
| [0754] | NCT02879643 | Vincristine Sulfate Liposome Injection (Marqibo®) in Combination With UK ALL R3 Induction Chemotherapy for Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879643 | A7 |
| [0755] | NCT02879695 | Blinatumomab and Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Patients With Poor-Risk Relapsed or Refractory CD19+ Precursor B-Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02879695 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0756] | NCT02892695 | PCAR-119 Bridge Immunotherapy Prior to Stem Cell Transplant in Treating Patients With CD19 Positive Leukemia and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892695 | A7 |
| [0757] | NCT02906371 | Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371 | A7 |
| [0758] | NCT02914977 | Low-Dose Daunorubicin in Relapsed/Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914977 | A7 |
| [0759] | NCT02924753 | The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753 | A7 |
| [0760] | NCT02935257 | Immunotherapy for High Risk/Relapsed CD19+ Acute Lymphoblastic Leukaemia Using CAR T-cells to Target CD19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935257 | A7 |
| [0761] | NCT02965092 | CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy in Treating Patients With B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965092 | A7 |
| [0762] | NCT02968472 | A Phase I Trial of 4SCAR19 Cells in the Treatment of Relapsed and Refractory B Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968472 | A7 |
| [0763] | NCT02975687 | CD19 CAR T Cells in Patients With Resistant or Refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975687 | A7 |
| [0764] | NCT02981628 | Inotuzumab Ozogamicin in Treating Younger Patients With B-Lymphoblastic Lymphoma or Relapsed or Refractory CD22 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981628 | A7 |
| [0765] | NCT02988466 | Reduced Intensity (RIC) Conditioning And Transplantation of HLA-Haploidentical Related Hematopoietic; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02988466 | A7 |
| [0766] | NCT02997761 | Ibrutinib and Blinatumomab in Treating Patients With Relapsed or Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02997761 | A7 |
| [0767] | NCT02999633 | Safety and Efficacy of Isatuximab in Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999633 | A1/A4 (mix of children and adults) |
| [0768] | NCT03000335 | Evaluation of ProALL miRs in Blood Specimen for Prediction of ALL Relapse Risk; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03000335 | A7 |
| [0769] | NCT03016377 | Administration of Autologous CAR-T CD19 Antigen With Inducible Safety Switch in Patients With Relapsed/Refractory ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03016377 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0770] | NCT03018093 | A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in Adult Subjects With r/r CD19+B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018093 | A7 |
| [0771] | NCT03056339 | Umbilical & Cord Blood (CB) Derived CAR-Engineered NK Cells for B Lymphoid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03056339 | A7 |
| [0772] | NCT03094611 | Inotuzumab Ozogamicin in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22 Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03094611 | A7 |
| [0773] | NCT03096782 | Umbilical Cord Blood Transplant With Added Sugar and Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03096782 | A7 |
| [0774] | NCT03097770 | Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD20; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03097770 | A7 |
| [0775] | NCT03103971 | huJCAR014 CAR-T Cells in Treating Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103971 | A7 |
| [0776] | NCT03110640 | Anti-CD19 CAR T Infusion Combined With Allogeneic Stem Cell Transplantation for B-cell Leukemia/Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03110640 | A7 |
| [0777] | NCT03118128 | Metformin Reduce the Relapse Rate on Patients With B-cell Precursor (Ph+ Negative) Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118128 | A7 |
| [0778] | NCT03123887 | Evaluate the Hematological Remission Rates and Survival Among Chinese Adult Patients With B-precursor ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123887 | A7 |
| [0779] | NCT03123939 | Expanded Treatment Protocol in Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939 | A7 |
| [0780] | NCT03128034 | 211^At-BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Mixed-Phenotype Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128034 | A7 |
| [0781] | NCT03132454 | Palbociclib and Sorafenib, Decitabine, or Dexamethasone in Treating Patients With Recurrent or Refractory Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132454 | A7 |
| [0782] | NCT03136146 | Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia, Lymphoblastic Lymphoma, Burkitt Lymphoma/Leukemia, or Double-Hit Lymphoma/Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136146 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0783] | NCT03147612 | Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147612 | A7 |
| [0784] | NCT03155191 | Study of TBI-1501 for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155191 | A7 |
| [0785] | NCT03156101 | A Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of BinD19 Treatment in R/R ALL and Lymphoma Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03156101 | A7 |
| [0786] | NCT03160079 | Blinatumomab and Pembrolizumab for Adults With Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia With High Marrow Lymphoblasts; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03160079 | A7 |
| [0787] | NCT03181126 | A Study of Venetoclax in Combination With Navitoclax and Chemotherapy in Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03181126 | A7 |
| [0788] | NCT03185494 | Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by Tandem CAR T Cells Targeting CD19 and CD22; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185494 | A7 |
| [0789] | NCT03191773 | A Study of Anti-CD19 CAR-T Cell Immunotherapy for Refractory Relapsed B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191773 | A7 |
| [0790] | NCT03207542 | Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Subjects With Relapsed/Refractory B-cell or T-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207542 | A7 |
| [0791] | NCT03218683 | Study of AZD5991 in Relapsed or Refractory Haematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03218683 | A7 |
| [0792] | NCT03229876 | Safety and Efficacy Evaluation of CD19-UCART; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229876 | A7 |
| [0793] | NCT03233854 | CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory CD19 Positive Diffuse Large B-Cell Lymphoma or B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233854 | A7 |
| [0794] | NCT03235973 | Cladribine Dose Escalation in Conditioning Regimen Prior to Allo-HSCT for Refractory Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndromes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235973 | A7 |
| [0795] | NCT03236857 | A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0796] | NCT03241940 | CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cells and Chemotherapy in Treating Children or Young Adults With Recurrent or Refractory CD19 Positive B Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241940 | A7 |
| [0797] | NCT03263208 | CD19 CAR-T Cells for Patients With Relapse and Refractory CD19+ B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263208 | A7 |
| [0798] | NCT03263572 | Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263572 | A7 |
| [0799] | NCT03263637 | Study to Assess Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Antitumor Activity of AZD4573 in Relapsed/Refractory Haematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03263637 | A7 |
| [0800] | NCT03265106 | A Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of BinD19 Treatment in Childhood R/R ALL and Lymphoma Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265106 | A7 |
| [0801] | NCT03272633 | Irradiated Donor Cells Following Stem Cell Transplant in Controlling Cancer in Patients With Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272633 | A7 |
| [0802] | NCT03275493 | Humanized CD19 CAR-T Cells With CRS Suppression Technology for r/r CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275493 | A7 |
| [0803] | NCT03281551 | Efficacy and Safety of PZ01 Treatment in Patients With r/r CD19+ B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/B Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281551 | A7 |
| [0804] | NCT03286114 | Augmentation of the Graft vs. Leukemia Effect Via Checkpoint Blockade With Pembrolizumab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286114 | A7 |
| [0805] | NCT03289455 | CD19 22 CAR T Cells (AUTO3) for the Treatment of B Cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289455 | A7 |
| [0806] | NCT03291444 | CAR-T Cells Combined With Peptide Specific Dendritic Cell in Relapsed/Refractory Leukemia/MDS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291444 | A7 |
| [0807] | NCT03314974 | Myeloablative Allo HSCT With Related or Unrelated Donor for Heme Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03314974 | A7 |
| [0808] | NCT03318419 | Cladribine in Combination With GAP in Patients With Refractory/Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03318419 | A7 |
| [0809] | NCT03319901 | Venetoclax and Chemotherapy as Frontline Therapy in Older Patients and Patients With Relapsed/Refractory ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03319901 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0810] | NCT03321123 | MB-CART19.1 in Patients With R/R ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03321123 | A7 |
| [0811] | NCT03326921 | HA-1 T TCR T Cell Immunotherapy for the Treating of Patients With Relapsed or Refractory Acute Leukemia After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326921 | A7 |
| [0812] | NCT03328104 | Aflac LL1602 ENCERT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328104 | A7 |
| [0813] | NCT03333486 | Fludarabine Phosphate, Cyclophosphamide, Total Body Irradiation, and Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Blood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333486 | A7 |
| [0814] | NCT03349281 | Pevonedistat With VXLD Chemotherapy for Adolescent/Young Adults With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03349281 | A7 |
| [0815] | NCT03366350 | Anti-CD19 CAR-T Therapy Bridging to HSCT for CD19+ B-Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366350 | A7 |
| [0816] | NCT03373071 | Anti-CD19 CAR T Cells in Pediatric Patients Affected by Relapsed/Refractory CD19+ ALL and NHL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373071 | A7 |
| [0817] | NCT03384654 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384654 | A7 |
| [0818] | NCT03386513 | Study of IMGN632 in Patients With Relapse/Refractory AML, BPDCN, ALL, Other CD123+ Hem Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03386513 | A7 |
| [0819] | NCT03389035 | Transposon-manipulated Allogeneic CARCIK-CD19 Cells in Pediatric and Adult Patients With r/r ALL Post HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389035 | A7 |
| [0820] | NCT03391739 | CART-19 Cells For R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739 | A7 |
| [0821] | NCT03423706 | Clinical Studies of New Model Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03423706 | A7 |
| [0822] | NCT03448393 | CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells in Children and Young Adults With Recurrent or Refractory CD19/CD22-expressing B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448393 | A7 |
| [0823] | NCT03467256 | CD19 T-CAR for Treatment of Children and Young Adults With r/r B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467256 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0824] | NCT03472573 | Palbociclib and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472573 | A7 |
| [0825] | NCT03476239 | Efficacy and Safety of the BiTE Antibody Blinatumomab in Chinese Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476239 | A7 |
| [0826] | NCT03504644 | Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504644 | A7 |
| [0827] | NCT03512405 | Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03512405 | A7 |
| [0828] | NCT03515200 | Treatment With Combination Chemotherapy for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515200 | A7 |
| [0829] | NCT03518112 | Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03518112 | A7 |
| [0830] | NCT03519984 | EphB4-HSA Fusion Protein and Cytarabine or Liposomal Vincristine in Patients With Recurrent or Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03519984 | A7 |
| [0831] | NCT03544021 | CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) ; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021 | A7 |
| [0832] | NCT03545659 | Childhood Acute Lymphoblastic Leukaemia: Follow-Up; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545659 | A7 |
| [0833] | NCT03558412 | A Clinical Trial of Decitabine in Relapsed or Refractory T-lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03558412 | A7 |
| [0834] | NCT03559413 | Patient-individualized Peptide Vaccination Based on Tumor-specific Mutations in Children and Young Adults With Primary/Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559413 | A7 |
| [0835] | NCT03559439 | CD19-targeting CAR T Cells in Relapsed or Refractory CD19 Positive B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559439 | A7 |
| [0836] | NCT03573700 | Evaluation of CD19-Specific CAR Engineered Autologous T-Cells for Treatment of Relapsed/Refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03573700 | A7 |
| [0837] | NCT03574168 | CD19-CAR-T Cells in Patients With R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574168 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|--|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0838] | NCT03575325 | Vyxeos(CPX-351) in Adults w R/R Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03575325 | A7 |
| [0839] | NCT03576547 | Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03576547 | A7 |
| [0840] | NCT03590171 | International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590171 | A7 |
| [0841] | NCT03594955 | First in Human Testing of Dose-escalation of SAR440234 in Patients With Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03594955 | A7 |
| [0842] | NCT03599375 | Immunotherapy With CD19 CART-cells for B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599375 | A7 |
| [0843] | NCT03601442 | CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442 | A7 |
| [0844] | NCT03602898 | Comparing ATG or Post-Transplant Cyclophosphamide to Calcineurin Inhibitor-Methotrexate as GVHD Prophylaxis After Myeloablative Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03602898 | A7 |
| [0845] | NCT03613428 | Ruxolitinib Plus LVP in Patients With R/R ETP-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03613428 | A7 |
| [0846] | NCT03614858 | CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858 | A7 |
| [0847] | NCT03620058 | CART22 Alone or in Combination With huCART19 for ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620058 | A7 |
| [0848] | NCT03624686 | Production of Clinical-grade Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells for Refractory B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624686 | A7 |
| [0849] | NCT03628053 | Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053 | A7 |
| [0850] | NCT03666000 | Dose-escalation Study of Safety of PBCAR0191 in Patients With r/r NHL and r/r B-cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666000 | A7 |
| [0851] | NCT03670966 | 211At-BC8-B10 and Donor Stem Cell Transplant in Treating Relapsed or Refractory AML, ALL, or Myelodysplastic Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03670966 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0852] | NCT03671460 | CD19 CAR-T Cells for Patients With Relapse and Refractory CD19+ B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03671460 | A7 |
| [0853] | NCT03674411 | Trial Evaluating MGTA-456 in Patients With High-Risk Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03674411 | A7 |
| [0854] | NCT03676504 | Treatment of Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Lymphoid Disease With T Cells Expressing a Third-generation CAR; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03676504 | A7 |
| [0855] | NCT03677596 | A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677596 | A7 |
| [0856] | NCT03696537 | IMRT-TMI With Fludarabine as Myeloablative Conditioning for Allogeneic HSCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696537 | A7 |
| [0857] | NCT03698552 | ADCT-602 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698552 | A7 |
| [0858] | NCT03705507 | International Trial of Selumetinib in Combination With Dexamethasone for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03705507 | A7 |
| [0859] | NCT03739606 | Flotetuzumab in Treating Patients With Recurrent or Refractory CD123 Positive Blood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739606 | A7 |
| [0860] | NCT03739814 | Inotuzumab Ozogamicin and Blinatumomab in Treating Patients With Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory CD22-Positive B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739814 | A7 |
| [0861] | NCT03740334 | Ribociclib in Combination With Everolimus and Dexamethasone in Relapsed ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740334 | A7 |
| [0862] | NCT03742323 | REALIB-LLA-2017: Idelalisib in Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742323 | A7 |
| [0863] | NCT03743246 | A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of JCAR017 in Pediatric Subjects With Relapsed/Refractory (r/r) B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL) and B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (B-NHL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743246 | A7 |
| [0864] | NCT03751072 | Efficacy and Toxicity of Blinatumomab in the French ATU for Adult BCP-ALL R/R, or With MRD+ (FRENCH-CYTO); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751072 | A7 |
| [0865] | NCT03751709 | Blinatumomab Plus HLA-Mismatched Cellular Therapy for Relapsed/Refractory CD19+ ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03751709 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0866] | NCT03754764 | A Feasibility and Safety Study of CD38 CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia After CD19 CAR-T Adoptive Cellular Immunotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754764 | A7 |
| [0867] | NCT03765177 | CLIC-1901 for the Treatment of Patients With Relapsed/Refractory CD19 Positive Hematologic Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765177 | A7 |
| [0868] | NCT03768310 | CD19.CAR-multiVSTs for Patients With CD19+ B-ALL or NHL Undergoing Related Allogeneic HSCT (CARMA); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03768310 | A7 |
| [0869] | NCT03779854 | Naive T Cell Depletion for Preventing Chronic Graft-versus-Host Disease in Children and Young Adults With Blood Cancers Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03779854 | A7 |
| [0870] | NCT03792256 | Palbociclib in Combination With Chemotherapy in Treating Children With Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Lymphoblastic Lymphoma (LL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03792256 | A7 |
| [0871] | NCT03798509 | Human CD19 Targeted T Cells Injection Therapy for Relapsed and Refractory CD19-positive Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03798509 | A7 |
| [0872] | NCT03807063 | Rivogenlecleucel Donor Lymphocyte Immunotherapy in Treating Patients With Recurrent Blood Cancers After Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03807063 | A7 |
| [0873] | NCT03808610 | Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808610 | A7 |
| [0874] | NCT03817320 | PO Ixazomib in Combination With Chemotherapy for Childhood Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817320 | A7 |
| [0875] | NCT03825718 | A Study of GC007F CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory B- ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825718 | A7 |
| [0876] | NCT03825731 | A Study of GC022 CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed or Refractory B- ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03825731 | A7 |
| [0877] | NCT03840317 | Senl_1904A and Senl_1904B Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell in the Treatment of r/r Acute B Lymphocytic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840317 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0878] | NCT03851081 | Inotuzumab Ozogamicin and Vincristine Sulfate Liposome in Treating Patients With Relapsed or Refractory CD22+ B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03851081 | A7 |
| [0879] | NCT03853616 | MB-CART19.1 r/r CD19+ B-cell Malignancies (BCM); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03853616 | A7 |
| [0880] | NCT03854994 | CD19 CAR-T Cell Therapy for Relapsed/Refractory B-cell Lymphoma and B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03854994 | A7 |
| [0881] | NCT03860376 | Ex Vivo Drug Sensitivity Testing and Mutation Profiling; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860376 | A7 |
| [0882] | NCT03860844 | Isatuximab in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860844 | A7 |
| [0883] | NCT03888534 | Intravenous Ixazomib in Pediatric Participants With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) or Lymphoblastic Lymphoma (LLy); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03888534 | A7 |
| [0884] | NCT03902197 | CD19 hsCAR-T for Refractory/Relapsed CD19+ B-ALL Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03902197 | A7 |
| [0885] | NCT03919240 | CAR-T Cell Therapy Targeting to CD19 for R/R ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919240 | A7 |
| [0886] | NCT03934372 | Safety and Efficacy of Ponatinib for Treatment of Pediatric Recurrent or Refractory Leukemias or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03934372 | A7 |
| [0887] | NCT03937544 | Intravenous Autologous CD19 CAR-T Cells for R/R B-ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03937544 | A7 |
| [0888] | NCT03938987 | Anti-CD19, Dual Co-stimulatory (4-1BB, CD3 ζ) Chimeric Antigen Receptor T-cells in Patients With Relapsed/Refractory Aggressive Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03938987 | A7 |
| [0889] | NCT03957915 | Study of Escalating Doses of INA03 Administered Intravenously as Single Agent in Adult Patients With Relapse/Refractory Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957915 | A7 |
| [0890] | NCT03962465 | Phase I Study of Inotuzumab With Augmented BFM Re-Induction for Younger Adults With Relapsed/Refractory B-cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962465 | A7 |
| [0891] | NCT03987542 | Outcome Following Truncation of Asparaginase; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03987542 | A7 |
| [0892] | NCT03991884 | Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991884 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------------------|----------------------|---|--|
| Clinicaltrials.gov | | | |
| [0893] | NCT03999697 | A Clinical Research of CD22-Targeted CAR-T in B Cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999697 | A7 |
| [0894] | NCT04000698 | Personalized Targeted Preparative Regimen Before T-depleted Allogeneic HSCT in Children With Chemoresistent Acute Leukemias; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04000698 | A7 |
| [0895] | NCT04004637 | CD7 CAR-T Cells for Patients With Relapse/Refractory CD7+ NK/T Cell Lymphoma and T-lymphoblastic Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04004637 | A7 |
| [0896] | NCT04007978 | Anti-CD22 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy for Relapsed Refractory B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007978 | A7 |
| [0897] | NCT04008251 | Humanized CD19 Chimeric Antigen Receptor (CAR)-Modified T Cell Therapy in Treating Patients With B-cell Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04008251 | A7 |
| [0898] | NCT04012879 | Study Evaluating the Efficacy and Safety With CD19CAR-T for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04012879 | A7 |
| [0899] | NCT04028440 | $\gamma\delta$ T Cells Immunotherapy in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04028440 | A1 |
| [0900] | NCT04029038 | Modified Immune Cells (CD19-CD22 CAR T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory CD19 Positive, CD22 Positive Leukemia or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029038 | A7 |
| [0901] | NCT04029688 | A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination With Either Chemotherapy or Venetoclax in the Treatment of Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688 | A7 |
| [0902] | NCT04034446 | CD19-CD22 Chimeric Antigen Receptor T (CAR-T) Cell for Treatment of B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04034446 | A7 |
| [0903] | NCT04049383 | Phase 1 Study of CAR-20/19-T Cells in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B Cell ALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049383 | A7 |
| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
| ICTRP | | | |
| [0904] | ChiCTR18000162 94 | The clinical study on the treatment of CD19 positive recurrence refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia with chimeric antigen receptor T cells. | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|-------------------------|---|--|
| ICTRP | | | |
| [0905] | ChiCTR18000169 90 | Chimeric Antigen Receptor-transduced T cell (CAR-T) therapy for Relapsed or Refractory B-cell Acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0906] | ChiCTR18000182 10 | CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study. | A7 |
| [0907] | ChiCTR19000206 39 | Phase I study of autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells treating refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0908] | ChiCTR19000206 66 | Phase I study of autologous anti-CD22 chimeric antigen receptor T cells treating refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0909] | ChiCTR19000221 89 | study for autologous anti-CD22 (human derived) chimeric antigen receptor T cells treating refractory and relapsed B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0910] | ChiCTR19000221 90 | study of sequential chimeric antigen receptor T cell therapy targeting at different B-cell antigens in primary refractory or chemotherapeutic relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0911] | ChiCTR19000222 09 | Study for sequential chimeric antigen receptor T cells targeting at different B-cell antigens in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. | A7 |
| [0912] | ChiCTR19000222 16 | A study for autologous anti-CD19 (mice derived) chimeric antigen receptor T cells treating refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0913] | ChiCTR19000232 12 | study for the role of Fast-CAR-T in the treatment of refractory/relapsed CD19+ acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0914] | ChiCTR19000239 57 | AR-T therapy followed by haploidentical HSCT have prominent therapeutic efficacy for patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0915] | ChiCTR19000244 56 | Phase I study for autologous anti-CD19 (human derived) chimeric antigen receptor T cells treating refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0916] | ChiCTR-IIh- 16008711 | Autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells treat relapsed or refractory B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0917] | ChiCTR-OIB- 17013670 | Phase I study of sequential chimeric antigen receptor T cell therapy targeting at different B-cell antigens in primary refractory or chemotherapeutic relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0918] | ChiCTR-OIC- 16009259 | Phase II study of autologous anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells treating refractory and relapsed B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|------------------------|--|--|
| ICTRP | | | |
| [0919] | ChiCTR-OIC-17013135 | Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B cell hematologic malignancies including acute lymphoblastic leukemia (ALL), non-Hodgkin's lymphoma (NHL), multiple myeloma. | A7 |
| [0920] | ChiCTR-OIC-17013523 | Phase I study of autologous anti-CD22 (human derived) chimeric antigen receptor T cells treating refractory and relapsed B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0921] | ChiCTR-OIC-17013623 | Phase I study of autologous anti-CD19 (mice derived) chimeric antigen receptor T cells treating refractory or relapsed B acute lymphoblastic leukemia. | A7 |
| [0922] | ChiCTR-ONC-17013648 | Phase I study of sequential chimeric antigen receptor T cells targeting at different B-cell antigens in relapsed B-cell acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. | A7 |
| [0923] | ChiCTR-ONh-17012060 | Clinical investigation of anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells (PZ01) for relapsed/ refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia/B cell Lymphoma. | A7 |
| [0924] | DRKS00005727 | A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study). | A7 |
| [0925] | EUCTR2013-000536-10-IT | Clinical Phase 3 Study to evaluate the comparative efficacy of the bispecific antibody blinatumomab versus standard of care chemotherapy, in adult subjects with Acute Lymphoblastic Leukemia that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy. | A7 |
| [0926] | EUCTR2013-000706-36-GB | Clinical Phase 2 Study to evaluate the efficacy of the bispecific antibody blinatumomab in adult subjects with Philadelphia Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (PH+ ALL) that did not respond to previous therapy or that relapsed after initially successful previous therapy.. | A1 (nur für Erwachsene) |
| [0927] | EUCTR2014-001633-84-IT | Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 23/09/2014 | A7 |
| [0928] | EUCTR2014-001700-21-GB | An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Rialto Study) - Rialto Study | A7 |
| [0929] | EUCTR2015-004293-15-GB | A study to evaluate the safety and efficacy of UCART19 in children with B cell lymphoblastic leukaemia that has relapsed or not responded to other treatments. 25/01/2016 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|------------------------|--|--|
| ICTRP | | | |
| [0930] | EUCTR2015-005281-29-DE | Vaccination against childhood leukemia. 15/01/2016 | A7 |
| [0931] | EUCTR2016-000296-24-GB | A study to evaluate the safety and tolerability of ascending doses of UCART19 given as a single infusion in patients with relapsed/refractory (R/R) B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL) and to determine the maximum tolerated dose (MTD).. 24/02/2016 | A7 |
| [0932] | EUCTR2016-001991-31-AT | A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTLO19B2202) and to collect additional safety information.. 21/12/2016 | A7 |
| [0933] | EUCTR2017-003377-34-BE | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. 14/02/2018 | A7 |
| [0934] | EUCTR2017-003377-34-DE | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. 43253 | A7 |
| [0935] | EUCTR2017-003377-34-FR | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. 27/02/2018 | A7 |
| [0936] | EUCTR2017-003377-34-SE | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects =1 and =30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. 43315 | A7 |
| [0937] | EUCTR2018-001246-34-ES | A study to assess the efficacy and safety of JCAR017, a CAR-T cell therapy, in pediatric subjects with relapsed or refractory CD19+ B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.. 25/05/2018 | A7 |
| [0938] | EUCTR2018-001246-34-FR | A study to assess the efficacy and safety of JCAR017, a CAR-T cell therapy, in pediatric subjects with relapsed or refractory CD19+ B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia and B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma.. 27/04/2018 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|------------------------|---|--|
| ICTRP | | | |
| [0939] | EUCTR2018-002697-45-SE | Isatuximab in Combination with Chemotherapy in Pediatric Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia. 43263 | A7 |
| [0940] | JPRN-jRCT2013190002 | ose Escalation Study of UCART19 in Adult Patients With Relapsed / Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukaemia. 28/04/2019 | A7 |
| [0941] | JPRN-UMIN000015373 | Phase I/II study of clofarabine, etoposide and cyclophosphamide (CLEC) chemotherapy in adult patients with refractory or relapse acute lymphoblastic leukemia (JALSG RR-ALL214). 20/10/2014 | A7 |
| [0942] | JPRN-UMIN000023815 | A Phase II study of combination chemotherapy including Bortezomib in pediatric patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia (Investigator-initiated clinical trial). 42622 | A7 |
| [0943] | JPRN-UMIN000029275 | A pilot phase I study of azacitidine for the first relapsed patients with infant acute lymphoblastic leukemia and MLL gene rearrangement. 42745 | A7 |
| [0944] | JPRN-UMIN000030984 | Phase I study of piggyBac transposon mediated chimeric antigen receptor gene modified T cells for CD19 positive acute lymphoblastic leukemia. 25/01/2018 | A7 |
| [0945] | JPRN-UMIN000033351 | A Phase I study of Inotuzumab Ozogamicin as a single agent for pediatric patients in Japan with relapsed/refractory CD22-positive Acute Lymphoblastic Leukemia. 20/07/2018 | A7 |
| [0946] | NCT01207440 | Ponatinib for Chronic Myeloid Leukemia (CML) Evaluation and Ph+ Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). 20/09/2010 | A7 |
| [0947] | NCT01564784 | A Study Of Inotuzumab Ozogamicin Versus Investigator's Choice Of Chemotherapy In Patients With Relapsed Or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 26/03/2012 | A7 |
| [0948] | NCT01620216 | Targeted Therapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myelogenous Leukemia. 13/06/2012 | A7 |
| [0949] | NCT02143414 | Blinatumomab and Combination Chemotherapy or Dasatinib, Prednisone, and Blinatumomab in Treating Older Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia. 19/05/2014 | A7 |
| [0950] | NCT02146924 | Cellular Immunotherapy in Treating Patients With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia. 19/05/2014 | A7 |
| [0951] | NCT02199184 | Dose Adjusted EPOCH Regimen in Combination With Ofatumumab or Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed or Refractory Burkitt Lymphoma or Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 22/07/2014 | A7 |
| [0952] | NCT02311998 | Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive PC Positive ALL and CML. 41771 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|----------------|---|--|
| ICTRP | | | |
| [0953] | NCT02420717 | Ruxolitinib Phosphate or Dasatinib With Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Philadelphia Chromosome-Like Acute Lymphoblastic Leukemia. 15/04/2015 | A7 |
| [0954] | NCT02614066 | A Study Evaluating KTE-X19 in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ZUMA-3). 23/11/2015 | A7 |
| [0955] | NCT02625480 | Study Evaluating KTE-X19 in Pediatric and Adolescent Participants With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia or Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. 42136 | A7 |
| [0956] | NCT02783651 | An Study of Patients With Ph- Chromosome-negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia in the US. 42679 | A7 |
| [0957] | NCT02808442 | Study of UCART19 in Pediatric Patients With Relapsed/Refractory B Acute Lymphoblastic Leukemia. 16/06/2016 | A7 |
| [0958] | NCT03018093 | A Phase I Study Evaluating Safety and Efficacy of C-CAR011 Treatment in Adult Subjects With r/r CD19+B-ALL. 43009 | A7 |
| [0959] | NCT03103971 | huJCAR014 CAR-T Cells in Treating Adult Patients With Relapsed or Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma or Acute Lymphoblastic Leukemia. 27/03/2017 | A7 |
| [0960] | NCT03128034 | 211 ⁺ At-BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Mixed-Phenotype Acute Leukemia. 13/04/2017 | A7 |
| [0961] | NCT03136146 | Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia, Lymphoblastic Lymphoma, Burkitt Lymphoma/Leukemia, or Double-Hit Lymphoma/Leukemia. 27/04/2017 | A7 |
| [0962] | NCT03147612 | Low-Intensity Chemotherapy, Ponatinib and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive and/or BCR-ABL Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. 42860 | A7 |
| [0963] | NCT03263572 | Blinatumomab, Methotrexate, Cytarabine, and Ponatinib in Treating Patients With Philadelphia Chromosome-Positive, or BCR-ABL Positive, or Relapsed/Refractory, Acute Lymphoblastic Leukemia. 24/08/2017 | A7 |
| [0964] | NCT03265106 | A Clinical Study Evaluating the Safety and Efficacy of BinD19 Treatment in Childhood R/R ALL and Lymphoma Subjects. 25/08/2017 | A7 |
| [0965] | NCT03275493 | Humanized CD19 CAR-T Cells With CRS Suppression Technology for r/r CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 42864 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|--------------|----------------|---|--|
| ICTRP | | | |
| [0966] | NCT03349281 | Pevonedistat With VXLD Chemotherapy for Adolescent/Young Adults With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 42927 | A7 |
| [0967] | NCT03384654 | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Participants Greater Than or Equal to (\geq)1 and Less Than or Equal to (\leq) 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma. 20/12/2017 | A7 |
| [0968] | NCT03391739 | CART-19 Cells For R/R B-ALL. 30/12/2017 | A7 |
| [0969] | NCT03472573 | Palbociclib and Dexamethasone in Treating Participants With Relapsed or Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 14/03/2018 | A7 |
| [0970] | NCT03504644 | Venetoclax and Vincristine Liposomal in Treating Patients With Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 43438 | A7 |
| [0971] | NCT03512405 | Pembrolizumab and Blinatumomab in Treating Participants With Recurrent or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 43224 | A7 |
| [0972] | NCT03518112 | Low-Intensity Chemotherapy and Blinatumomab in Treating Patients With Philadelphia Chromosome Negative Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 25/04/2018 | A7 |
| [0973] | NCT03559413 | Patient-individualized Peptide Vaccination Based on Tumor-specific Mutations in Children and Young Adults With Primary/Relapsed ALL. 13/06/2018 | A7 |
| [0974] | NCT03573700 | Evaluation of CD19-Specific CAR Engineered Autologous T-Cells for Treatment of Relapsed/Refractory CD19+ Acute Lymphoblastic Leukemia. 20/06/2018 | A7 |
| [0975] | NCT03575325 | Vyxeos(CPX-351) in Adults w R/R Acute Lymphoblastic Leukemia. 21/06/2018 | A7 |
| [0976] | NCT03576547 | Venetoclax, Ponatinib, and Dexamethasone in Participants With Philadelphia Chromosome or BCR-ABL Positive Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myelogenous Leukemia. 26/06/2018 | A7 |
| [0977] | NCT03620058 | CART22 Alone or in Combination With huCART19 for ALL. 25/06/2018 | A7 |
| [0978] | NCT03670966 | 211At-BC8-B10 and Donor Stem Cell Transplant in Treating Relapsed or Refractory AML, ALL, or Myelodysplastic Syndrome. 43443 | A7 |
| [0979] | NCT03677596 | A Study Of Two Inotuzumab Ozogamicin Doses in Relapsed/ Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia Transplant Eligible Patients. 27/07/2018 | A7 |
| [0980] | NCT03698552 | ADCT-602 in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 26/09/2018 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|---------------------------------|--|--|
| ICTRP | | | |
| [0981] | NCT03705507 | International Trial of Selumetinib in Combination With Dexamethasone for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukaemia. 43197 | A7 |
| [0982] | NCT03754764 | A Feasibility and Safety Study of CD38 CAR-T Cell Immunotherapy for Relapsed B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia After CD19 CAR-T Adoptive Cellular Immunotherapy. 24/11/2018 | A7 |
| [0983] | NCT03808610 | Low-Intensity Chemotherapy and Venetoclax in Treating Patients With Relapsed or Refractory B- or T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 16/01/2019 | A7 |
| [0984] | NCT03937544 | Intravenous Autologous CD19 CAR-T Cells for R/R B-ALL. 22/04/201 | A7 |
| [0985] | NCT03991884 | Inotuzumab Ozogamicin and Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 17/06/201 | A7 |
| [0986] | NCT04012879 | Study Evaluating the Efficacy and Safety With CD19CAR-T for Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. 28/06/201 | A7 |
| [0987] | NCT04204161 | A Clinical Study of CAR-T Cells Treatment for Children With CD19+/CD22+ R/R ALL and Lymphoma. 13/12/201 | A7 |
| [0988] | NL7937 | A retrospective study on compassionate use of Inotuzumab Ozogamicin in infants and younger children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia (ALL). 4359 | A7 |
| [0989] | NTR1881 | Bortezomib for children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) without other treatment options.. 25/06/2009 | A7 |
| [0990] | NTR5736 | Inotuzumab Ozogamicin for pediatric CD22-positive relapsed/refractory ALL. 31/03/2016 | A7 |
| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
| EU-CTR | | | |
| [0991] | 2004-001853-27 (NCT00930098) | A Phase II, Open-Label Study of Clofarabine in Paediatric Patients with Refractory / Relapsed Acute Lymphoblastic Leukaemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001853-27 | A1 (erster Rückfall) |
| [0992] | 2007-001657-26 | Single Centre Phase II Pilot study of Unrelated Cord Blood Transplantation in Patients with Poor Risk Haematological Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001657-26 | A7 |
| [0993] | 2007-003514-34 | A Randomized Phase III study comparing conventional chemotherapy to low dose total body irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors as consolidation therapy for older Patients with AML in first Complete Remission; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003514-34 | A1 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|----------------|--|--|
| EU-CTR | | | |
| [0994] | 2007-003884-30 | Open label, non-randomized, phase II study on fractionated cyclophosphamide, vincristine, liposomal doxorubicin or doxorubicin, and dexamethasone (MY HYPER-CVAD) in the treatment of relapsed refractory adult acute lymphoid leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003884-30 | A7 |
| [0995] | 2007-004270-43 | International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004270-43 | A7 |
| [0996] | 2007-005477-54 | Treosulfan-based conditioning and Rapamycin-base GvHD prophylaxis prior to un-manipulated allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a mismatched donor in patients with high risk haematological malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005477-54 | A7 |
| [0997] | 2007-007612-29 | Immunotherapy with CD19 ζ chimeric antigen receptor gene-modified EBV-specific CTLs after stem cell transplant in children with high-risk acute lymphoblastic leukaemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007612-29 | A1 (n=10) |
| [0998] | 2008-001833-87 | Use of Palifermin to reduce the duration, frequency and severity of oral mucositis after high dose therapy with BEAM and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with malign lymphoma, phase IV study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001833-87 | A1 |
| [0999] | 2008-002219-42 | A Phase I/II Pharmacokinetic Study of Intravenous and Oral Forodesine in Children with Relapsed or Refractory T-cell or B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukaemia or T-cell Non- Hodgkin's Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002219-42 | A7 |
| [1000] | 2008-008198-73 | An open-label, uncontrolled, multicenter, multinational study on the efficacy and safety of administration of donor lymphocytes depleted of alloreactive T-cells (ATIR), through the use of TH9402 and light treatment in an ex vivo process, in patients receiving a CD34-selected peripheral blood stem cell graft from a related, haploidentical donor; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008198-73 | A7 |
| [1001] | 2009-012957-39 | A phase I/II safety and efficacy trial of a combination of bendamustine, rituximab and lenalidomide (BRL) in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012957-39 | A1 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|---------------------------------|---|--|
| EU-CTR | | | |
| [1002] | 2009-015989-62 | An Open-label, Multicenter, Exploratory Phase II Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Patients With Relapsed/Refractory B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015989-62 | A1 |
| [1003] | 2009-017376-25 | An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor GSK1120212 in Subjects with Relapsed or Refractory Leukemias ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017376-25 | A7 |
| [1004] | 2009-017449-72 | Nonmyeloablative Conditioning with Pre- and Post-Transplant Rituximab followed by Related or Unrelated Donor Hematopoietic Cell Transplantation for Patients with Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia: A Multi-Center Trial ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017449-72 | A7 |
| [1005] | 2010-019742-12 | A Phase II study with a sequential clofarabine-cyclophosphamide combination schedule as salvage therapy for refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL) in adult patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019742-12 | A7 |
| [1006] | 2010-022036-36 (NCT00878189) | A Phase 1 trial of pf-03084014 in patients with advanced solid tumor malignancy and t-cell acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022036-36 | A1 |
| [1007] | 2011-001534-42 | Treosulfan and 4 Gy TBI based conditioning with Rapamycin-based GvHD prophylaxis for allogeneic stem cell transplantation in patients with haematological malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001534-42 | A7 |
| [1008] | 2011-002257-61 | An open label, multicenter, phase II study to evaluate efficacy and safety of the BiTE antibody blinatumomab in adult patients with relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002257-61 | A1 |
| [1009] | 2011-005180-24 | A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of GS-1101 (CAL-101) in Combination with Rituximab for Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005180-24 | A1 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|----------------|--|--|
| EU-CTR | | | |
| [1010] | 2011-005923-42 | A Phase I Trial of NECTAR (Nelarabine, Etoposide and Cyclophosphamide in T-ALL Relapse): A Joint Study of TACL, POETIC and ITCC; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005923-42 | A7 |
| [1011] | 2012-000793-30 | International Study for Treatment of Standard Risk Childhood Relapsed ALL 2010; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000793-30 | A7 |
| [1012] | 2012-000810-12 | IntReALL HR 2010 International Study for Treatment of High Risk Childhood Relapsed ALL 2010; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000810-12 | A7 |
| [1013] | 2012-002435-28 | A phase I/II “minor histocompatibility antigen” (mHag)-based Dendritic cell vaccination trial after allogeneic Stem Cell Transplantation to improve the safety and efficacy of donor Lymphocyte infusions; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002435-28 | A7 |
| [1014] | 2012-002961-36 | Phase II two stage dose finding run-in study of SAR3419, an anti-CD19 antibody-maytansine conjugate, administered as a single agent by intravenous infusion in patients with relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002961-36 | A1 |
| [1015] | 2012-003101-10 | A Phase 2, Multicenter, Single-arm Study of Moxetumomab Pasudotox in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia (pALL) or Lymphoblastic Lymphoma of B-cell Origin; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003101-10 | A2 |
| [1016] | 2012-005580-27 | Multi-center, phase II study to assess the safety and efficacy of haploidentical bone marrow transplantation using reduced intensity conditioning (RIC) regimen and post-transplant cyclophosphamide, in patients with poor prognosis lymphomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005580-27 | A1 |
| [1017] | 2013-000536-10 | A Phase 3, Randomized, Open Label Study Investigating the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab Versus Standard of Care Chemotherapy in Adult Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (TOWER Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000536-10 | A1 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|---------------------------------|---|--|
| EU-CTR | | | |
| [1018] | 2013-000706-36 | A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects With Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36 | A1 |
| [1019] | 2013-000903-18 | A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial to Evaluate the Protective Efficacy and Safety of a Therapeutic Vaccine, ASP0113, in Cytomegalovirus (CMV)-Seropositive Recipients Undergoing Allogeneic, Hematopoietic Cell Transplant (HCT); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000903-18 | A2 |
| [1020] | 2013-001418-13 | A Phase I Dose Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001418-13 | A7 |
| [1021] | 2013-001570-14 | A phase IB/II study to evaluate the safety and efficacy of vismodegib in relapsed/refractory acute myelogenous leukemia (AML) and relapsed/refractory high-risk myelodysplastic syndrome (MDS); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001570-14 | A1 |
| [1022] | 2014-000590-39 | A prospective, open-label, multicentre phase-II trial to evaluate the efficacy and safety of a sequential regimen of bendamustine followed by ofatumumab and ibrutinib followed by ibrutinib and ofatumumab maintenance in CLL patients (CLL2-BIO-trial of the GCLLSG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000590-39 | A7 |
| [1023] | 2014-001633-84 | Phase 1b/2 Study of Carfilzomib in Combination with Dexamethasone, Mitoxantrone, PEG-asparaginase, and Vincristine (UK R3 Induction Backbone) in Children with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001633-84 | A7 |
| [1024] | 2014-001673-14 | Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001673-14 | A7 |
| [1025] | 2014-001700-21 (NCT02187354) | An Open-Label, Multi-center, Expanded Access Protocol of Blinatumomab for the Treatment of Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed and/or Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Rialto Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001700-21 | Inbegriffen (Locatelli 2017) |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|----------------|---|--|
| EU-CTR | | | |
| [1026] | 2015-000221-37 | A Phase 2, Randomized, Controlled, Open-Label, Clinical Study of the Efficacy and Safety of Pevonedistat Plus Azacitidine Versus Single-Agent Azacitidine in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, and Low-Blast Acute Myelogenous Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000221-37 | A7 |
| [1027] | 2015-001172-21 | A Phase 1, Open-label, Multi-center Study of Clofarabine in Japanese Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001172-21 | A1 |
| [1028] | 2015-001697-17 | A Phase 1 Study to Assess Safety and Tolerability of REGN1979, an anti-CD20 x anti- CD3 bispecific monoclonal antibody, and REGN2810, an anti-programmed death-1 (PD-1) monoclonal antibody, in Patients with B-cell Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001697-17 | A7 |
| [1029] | 2015-003554-41 | A phase I/II “minor histocompatibility antigen UTA2-1 loaded, PD-L silenced Dendritic cell vaccination trial after allogeneic Stem Cell Transplantation to improve the safety and efficacy of Donor Lymphocyte Infusions; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003554-41 | A7 |
| [1030] | 2015-004293-15 | A phase 1, open label, non-comparative, study to evaluate the safety and the ability of UCART19 to induce molecular remission in paediatric patients with relapsed /refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004293-15 | A7 |
| [1031] | 2015-005009-35 | A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-X19 in Adult Subjects with Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-3); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005009-35 | A7 |
| [1032] | 2015-005010-30 | A Phase ½ Multi-Center Study Evaluating the Safety and Efficacy of KTE-C19 in Pediatric and Adolescent Subjects with Relapsed/Refractory B precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (r/r ALL) (ZUMA-4); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005010-30 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|----------------|--|--|
| EU-CTR | | | |
| [1033] | 2015-005281-29 | Prospective phase I/II study: Patient-individualized peptide vaccination based on whole exome sequencing with adjuvant GM-CSF in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005281-29 | A7 |
| [1034] | 2016-000296-24 | Phase I, open label, dose-escalation study followed by a safety expansion part to evaluate the safety, expansion and persistence of a single dose of UCART19 (allogeneic engineered T-cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptor), administered intravenously in patients with relapsed or refractory CD19 positive B-cell acute lymphoblastic leukaemia (B-ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000296-24 | A7 |
| [1035] | 2016-000297-38 | Long-term follow-up study of patients who have previously been exposed to UCART19 (allogeneic engineered T-cells expressing a lentiviral-based anti-CD19 chimeric antigen receptor); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000297-38 | A7 |
| [1036] | 2016-001223-31 | Incidence of Invasive Fungal Disease in Patients receiving Immunosuppressive Therapy, Intensive Chemotherapy or Reduced Intensity Haematopoietic Stem Cell Transplantation on Posaconazole Prophylaxis; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001223-31 | A7 |
| [1037] | 2016-001754-18 | A Two-Part Phase ½ Study to Determine Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Activity of K0706, a Novel Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI), in Healthy Subjects and in Subjects with Chronic Myeloid Leukemia (CML) or Philadelphia Chromosome Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001754-18 | A7 |
| [1038] | 2016-002739-14 | Phase 2, Safety and Efficacy Study of Isatuximab, an Anti-CD38 Monoclonal Antibody, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients with Relapsed or Refractory T-acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) or T-lymphoblastic Lymphoma (T-LBL); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002739-14 | A2 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|---------------------------------|--|--|
| EU-CTR | | | |
| [1039] | 2016-002972-29 | Pilot study on the infusion of differentiated autologous T-cells from peripheral blood, expanded and transduced with a lentivirus to express a chimeric antigen receptor with anti-CD19 specificity (A3B1) conjugated with the co-stimulatory regions 4-1BB and CD3z (ARI-0001 cells) in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29 | A7 |
| [1040] | 2017-000318-40 | A Phase 3, Randomized, Controlled, Open-Label, Clinical Study of Pevonedistat Plus Azacitidine Versus Single-Agent Azacitidine as First-Line Treatment for Patients With Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes, Chronic Myelomonocytic Leukemia, or Low-Blast Acute Myelogenous Leukemia; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000318-40 | A1 |
| [1041] | 2017-001178-41 | A Phase 2, Randomized, Biomarker-driven, Clinical Study in Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML) with an Exploratory Arm in Patients with Newly Diagnosed High-Risk AML and Exploratory Arms with Varying Levels of MCL-1 Dependence; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001178-41 | A1 |
| [1042] | 2017-002848-32 | A phase I/II safety, dose finding and feasibility trial of MB-CART19.1 in patients with relapsed or refractory CD19 positive B cell malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002848-32 | A7 |
| [1043] | 2017-003377-34 | An Open-label, Multicenter, Phase 2 Study Evaluating the Efficacy and Safety of Daratumumab in Pediatric and Young Adult Subjects ≥ 1 and ≤ 30 Years of Age With Relapsed/Refractory Precursor B-cell or T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia or Lymphoblastic Lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003377-34 | A7 |
| [1044] | 2017-003778-15 (NCT02412306) | A Phase 1b/2 Study of Blinatumomab in Japanese Subjects With Relapsed/Refractory B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) (Horai Study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003778-15 | A1 |
| [1045] | 2017-004714-25 | Phase I-II trial, open and nonrandomized, to assess the role of Idelalisib in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) relapsed or refractory to other treatments, and in elderly patients with ALL in which it is advised against the use of conventional therapies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004714-25 | A7 |

| Nr. | Registernummer | Titel | Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5) |
|---------------|----------------|--|--|
| EU-CTR | | | |
| [1046] | 2018-001246-34 | A phase 1B/2, open-label, single arm, multicohort, multicenter trial to evaluate the safety and efficacy of JCAR017 in pediatric subjects with relapsed/refractory B-ALL and B-NHL; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001246-34 | A7 |
| [1047] | 2018-001557-27 | A Phase 4, open-label, randomized study of two inotuzumab ozogamicin dose levels in adult patients with relapsed or refractory b-cell acute lymphoblastic leukemia eligible for hematopoietic stem cell transplantation and who have risk factor(s) for veno-occlusive disease; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001557-27 | A7 |
| [1048] | 2018-002697-45 | Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Isatuximab Used in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients From 28 Days to Less Than 18 Years of Age With Relapsed/Refractory B or T Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia In First or Second Relapse; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002697-45 | A7 |

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-137 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-137 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Tabelle 4-137 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ELIANA** (CCTL019B2202)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäres Ziel der Studie ist die Evaluation der Wirksamkeit der CTL019-Therapie, gemessen anhand der Gesamtansprechrate (ORR) während der ersten drei Monate nach der CTL019-Infusion gemäß den Bewertungen eines unabhängigen Gutachtergremiums (<i>Independent Review Committee; IRC</i>). Hierzu gehören die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi). |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von CTL019 bei Kindern mit rezidivierender oder refraktärer B-Zell-ALL.</p> <p>Die Studie besteht aus den folgenden aufeinanderfolgenden Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (Präparation des Zellprodukts und Lymphozytendepletierende Chemotherapie), Behandlung und primäre Nachverfolgung, sekundäre Nachverfolgung (falls zutreffend) und Nachverfolgung zum Überleben. Die Gesamtdauer der Studie beträgt fünf Jahre ab dem Zeitpunkt der CTL019-Infusion. Nach der CTL019-Infusion wird die Wirksamkeit während der folgenden sechs Monate monatlich bewertet, anschließend quartalsweise bis maximal zwei Jahre nach der Infusion und schließlich halbjährlich bis maximal fünf Jahre nach der Infusion oder bis der Patient innerhalb der Behandlungsphase bzw. primären Nachverfolgungsphase ein Rezidiv erleidet.</p> <p>Die Sicherheit wird während der gesamten Studienlaufzeit bewertet. Eine Nachverfolgung der Patienten aus der Studie zur Sicherheitsüberprüfung lentiviraler Vektoren erfolgt, wie von den Gesundheitsbehörden gefordert, im Rahmen einer anderen Studie.</p> <p>Zu Beginn der Studie erfolgte eine Sicherheits-Run-in-Phase, bei der drei Patienten eingeschlossen wurden, um das akute</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | Sicherheitsprofil des für Novartis hergestellten Zellprodukts CTL019 zu bewerten. Für die ersten drei eingeschlossenen Patienten wurden nach der Lymphozyten-depletierenden Chemotherapie und der CTL019-Infusion die Sicherheitsdaten der ersten 14 Tage nach der Infusion an die Gesundheitsbehörden übermittelt. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Der Prüfplan wurde bis zum Cut-off-Datum insgesamt fünfmal geändert.</p> <p><u>Wesentliche Änderungen vor Einschluss des ersten Patienten:</u></p> <p>Amendment 1: Anpassung sekundärer Endpunkte und explorativer Endpunkte; Änderung des Zeitfensters von unterschriebener Einwilligung bis zur Tisagenlecleucel-Infusion; Angleichung der Nachverfolgung von Vitalzeichen nach Tisagenlecleucel-Infusion an andere laufende Studien; Änderung des Alters bei Screening von zwei Jahren bei initialer Diagnose auf drei Jahre; zusätzliches Einschlusskriteriums zur Einhaltung lokaler Kriterien der Leukapherese.</p> <p><u>Hauptänderungen nach Einschluss des ersten Patienten:</u></p> <p>Amendment 2 (drei Patienten eingeschlossen, ein Patient behandelt): Änderung der Mindestzahl der Patienten <18 Jahren für das FAS; Umwandlung explorativer Ziele zu sekundären Zielen (CRS, Sicherheit, Patientenfragebögen) und wesentlichen sekundären Zielen (MRD); Verkleinerung von Zeitfenstern für die Tumorbewertung; Aufnahme zusätzlicher Analysen u. a. zur Beurteilung des Ansprechens.</p> <p>Amendment 3 (69 Patienten eingeschlossen; 41 Patienten behandelt): Erweiterung des Dosisbereichs für die Tisagenlecleucel-Infusion für Patienten >50 kg sowie Definition von erlaubten Dosisbereichen; Änderungen der Population (Aufnahme von >10 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren nach Genehmigung durch den Sponsor); Anpassung der Liste nicht erlaubter Medikamente; Anpassung des CRS-Behandlungsalgorithmus.</p> <p>Amendment 4 (76 Patienten eingeschlossen; 54 Patienten behandelt): Anpassung des primären Wirksamkeitsendpunkts; Zulassung einer Fertigungsstätte in der EU; und Anpassung der Populationsgröße, um mindestens zehn Patienten mit Tisagenlecleucel aus europäischer Produktion zu behandeln; Definition von zwei neuen wesentlichen sekundären Endpunkten zur Wirksamkeit.</p> <p>Amendment 5 (92 Patienten eingeschlossen; 75 Patienten behandelt): Aufnahme von fünf zusätzlichen japanischen Patienten; Anpassung des CRS-Algorithmus an japanische Gegebenheiten.</p> <p>Von den Änderungen wird angenommen, dass sie keine Auswirkungen auf die Interpretation der Studienergebnisse hatten, da diese gegenüber dem Gesamtstudiendesign gering waren.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| 4 | Probanden/Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p><u>Haupteinschlusskriterien:</u> Die Studie schloss Kinder zwischen drei Jahren (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahre (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose) mit B-Zell-ALL ein, die primär- oder chemo-refraktär waren oder ein Rezidiv nach alloSZT zeigten oder anderweitig nicht für eine allogene SZT geeignet waren. Weitere Einschlusskriterien waren: Knochenmark mit $\geq 5\%$ Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening, Lebenserwartung >12 Wochen, angemessene Organfunktion, Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter <16 Jahre) ≥ 50 bei Screening. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte außerdem das Leukaphase-Produkt erhalten und akzeptiert haben.</p> <p><u>Hauptausschlusskriterien:</u> Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung; begleitende genetische Syndrome mit Knochenmarkversagen (außer Down-Syndrom); Patienten mit Burkitt's Lymphom/Leukämie; vorherige Malignitäten (außer <i>Carcinoma in situ</i> der Haut oder des Cervix, die kurativ behandelt wurden und bei denen es keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung gibt), vorherige Behandlungen mit gentherapeutischen Produkten, vorherige Behandlung mit anti-CD19/anti-CD3-Therapien (oder andere anti-CD19-Therapien); Vorhandensein einer akuten Grad-2-bis -4- oder einer extensiven chronischen Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD); aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems, Anwendung anderer Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor Screening.</p> |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Sponsor: Novartis</p> <p>Studienzentren: 25 Zentren in elf Ländern: Australien (ein Zentrum), Österreich (ein Zentrum), Belgien (ein Zentrum), Kanada (zwei Zentren), Frankreich (zwei Zentren), Deutschland (ein Zentrum), Italien (ein Zentrum), Japan (ein Zentrum), Norwegen (ein Zentrum), Spanien (ein Zentrum) und USA (13 Zentren).</p> |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | Tisagenlecleucel (autologe T-Zellen, transduziert mit einem CD19-TCR- ζ /4-1BB-Vektor), verabreicht als einzelne intravenöse Infusion: $2,0$ 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). Die Behandlung für die Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von | <ul style="list-style-type: none"> Primärer Endpunkt der Studie ist die Evaluation der Wirksamkeit der Tisagenlecleucel-Therapie aus allen Fertigungsstätten, gemessen anhand der Gesamtansprechrate (ORR) während der ersten drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion; dies beinhaltet die komplette Remission (CR) und die komplette Remission mit nicht vollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), gemäß den Bewertungen eines unabhängigen Gutachtergremiums |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Erhebungsinstrumenten | <p>(Independent Review Committee; IRC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wesentliche sekundäre Endpunkte: • Anteil der Patienten mit ORR während der ersten drei Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion (CR und CRi gemäß IRC) • Anteil der Patienten, die eine Best Overall Response (BOR) von CR oder CRi zeigen mit MRD-negativem Knochenmark. • Anteil der Patienten, die eine Best Overall Response (BOR) von CR oder CRi zeigen mit MRD-negativem Knochenmark. • Weitere sekundäre Ziele: • Anteil der Patienten, die CR oder CRi in Monat 6 erreichen (ohne SZT zwischen der Tisagenlecleucel-Infusion und Monat 6). • Anteil der Patienten, die CR oder CRi erreichen und dann eine SZT erhalten (zwischen Remission und Monat 6). • Remissionsdauer (Duration of Response, DOR). • Rezidivfreies Überleben (Relapse-free Survival, RFS). • Ereignisfreien Überlebens (Event-free Survival, EFS). • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS). • Ansprechen an Tag 28 ± 4. • Einfluss der Tumorlast bei Studienbeginn auf das Ansprechen . • Qualität des Ansprechens mittels MRD-Bewertung vor Behandlung und an Tag 28 ± 4 nach Behandlung bzw. vor SZT. • Sicherheit der Tisagenlecleucel-Therapie. • Charakterisierung des pharmakokinetischen Profils der Tisagenlecleucel-Zellen im Zielgewebe. • Prävalenz und Inzidenz der Immunogenität von Tisagenlecleucel. • Wirkung der Tisagenlecleucel-Therapie auf Patient Reported Outcomes (PRO). • Profil löslicher Immunfaktoren, die verantwortlich für das Zytokinfreisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome; CRS) sein könnten. • Ableitung eines Scores zur Vorhersage des CRS. • Beschreibung der B- und T-Zell-Spiegel (im peripheren Blut und Knochenmark) vor und nach der Tisagenlecleucel-Infusion. • Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik bei Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion aus der EU-Fertigungsstätte erhalten haben. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Siehe Punkt 3b. |
| 7 | Fallzahl | |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>In einer vorherigen Studie mit Clofarabin bei Patienten mit r/r B-Zell-ALL, die zwei oder mehr vorherige Behandlungsregime erhalten hatten, lag die berichtete Gesamtansprechrate (ORR) bei 20 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 10; 34). Somit sollte eine ORR von 45 %, die eine ORR von 20 % bei einem Signifikanzlevel von 0,025 ausschließt, nennenswerte Wirkung in dieser hochrefraktären Population anzeigen.</p> <p>Basierend auf der Nullhypothese einer ORR ≤ 20 % und einer Alternativhypothese einer ORR > 20 %, würden 76 Patienten im FAS eine Power von > 95 % ergeben für eine statistische Signifikanz bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzlevel von 0,025, sofern die zugrundeliegende ORR 45 % war. In diesem Setting würde eine ORR von 30 % zur Zielerreichung erforderlich sein.</p> <p>Innerhalb der erwarteten Prüfpopulationsgröße von 76 Patienten, die mit Tisagenlecleucel therapiert wurden, müssen mindestens zehn Patienten mit Tisagenlecleucel aus der EU-Fertigungsstätte behandelt worden sein. Wenn sich unter diesen mindestens sechs Patienten befinden, die ein BOR (Best Overall Response, Bestes Gesamtansprechen) der CR oder CRi erreichen, wäre die untere Grenze des 95%-KI größer als 20 %. Die Wahrscheinlichkeit, unter den zehn Patienten mindestens sechs mit CR oder CRi zu finden, wäre 26 %, sofern die tatsächliche ORR 45 % ist bzw. 84 %, sofern die tatsächliche ORR 70% ist.</p> <p>Die tatsächliche Anzahl an Patienten, die eingeschlossen werden muss, hängt von der Prä-Infusions-Drop-out-Rate ab. Derzeit gibt es nur begrenzt Daten, um eine verlässliche Aussage zu Prä-Infusions-Drop-out-Raten zu machen. Unter der Annahme, dass 20 % bis 25 % der eingeschlossenen Patienten aus Gründen wie z. B. Tisagenlecleucel-Produktionsproblemen, Verschlechterung des Patientenzustands etc. keine Infusion erhalten, müssten ungefähr 95 Patienten eingeschlossen werden, um die erforderliche Anzahl an Patienten zu erreichen.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | <p>Zwischenanalysen</p> <p>Dem aktuellen Studienbericht (22. September 2017; Cut-off 25. April 2017) geht ein weiterer Zwischenbericht voraus (16. Dezember 2016; Cut-off 17. August 2016), der die Daten der ersten 50 Patienten zeigt, die mit Tisagenlecleucel behandelt und über drei Monate nachverfolgt wurden bzw. die vorzeitig ausschieden. Im aktuellen Studienbericht reichen die Daten bis zu dem Zeitpunkt, an dem die bisher eingeschlossenen mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten den primären Endpunkt erreicht hatten (ORR während der drei Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion). In dieser Studie wurden die Patienten mit Tisagenlecleucel aus den Fertigungsstätten in den USA (Novartis Morris Plain Facility) und in der EU (Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland) behandelt.</p> <p>Abbruchkriterien</p> <p>Die gesamte Studie kann zu jeder Zeit aus jedem Grund durch den Sponsor Novartis beendet werden oder falls eines der Abbruchkriterien zutrifft.</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <p>Es wurde angenommen, dass unerwünschte Ereignisse (UE) in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und dass diese auch schwerwiegend sein können. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang zu CTL019-transduzierten Zellen stehen, würden eine Abbruchregel darstellen. Die Überprüfung dieser unerwünschten Ereignisse und jegliche Entscheidung, den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DMC (<i>Data Monitoring Committee</i>) gefällt und von der Ethikkommission auf Zentrumsebene bewertet.</p> <p>Eine vorzeitige Beendigung der Studie kann durch die Gesundheitsbehörden veranlasst werden, falls Probleme mit der Herstellung des Genprodukts oder mit der Sicherheit gemäß der Einschätzung des Prüfers auftreten. Zusätzlich kann die Rekrutierung nach Einschätzung des Sponsors gestoppt werden. Gründe hierfür können langsame Rekrutierung, Protokollverstöße oder nicht adäquate Datenaufzeichnung sein.</p> <p>Kriterien für einen Abbruch oder ein Pausieren der Studie vor der Sicherheits-Run-In-Phase (falls eines der folgenden Ereignisse eintritt):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der CTL019-Therapie zugeordnet werden kann. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung werden akzeptiert. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität zur Folge haben bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der CTL019-Therapie steht. <p>Nach der Sicherheits-Run-In-Phase, falls eines der folgenden Ereignisse eintritt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Patient entwickelt eine unkontrollierte T-Zell-Proliferationen später als acht Wochen nach der CTL019-Zell-Infusion, die nicht handhabbar ist. • Ein Patient entwickelt nachweisbare replikationskompetente Lentiviren während der Studie. • Der Sponsor, das DMC oder eine andere regulative Behörde entscheiden, dass die weitere Teilnahme an der Studie die Patientensicherheit gefährden könnte. • Der Sponsor entscheidet sich, die Entwicklung der Intervention dieser Studie zu beenden. <p>Die Studie wird unterbrochen und die Gesundheitsbehörde oder das DMC müssen bzgl. einer Untersuchung oder eines Protokoll-Amendments unterrichtet werden, falls ein Patient irgendeines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p>Wochen nach der CTL019-Zellinfusion zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der CTL019-Therapie zugeordnet werden kann. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung werden akzeptiert. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität zur Folge haben bzw. andere Organe betreffen. Tod, der im Zusammenhang mit der CTL019-Therapie steht. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend, da keine Verblindung. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend, da keine Verblindung. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur | <u>Primärer Endpunkt</u> |

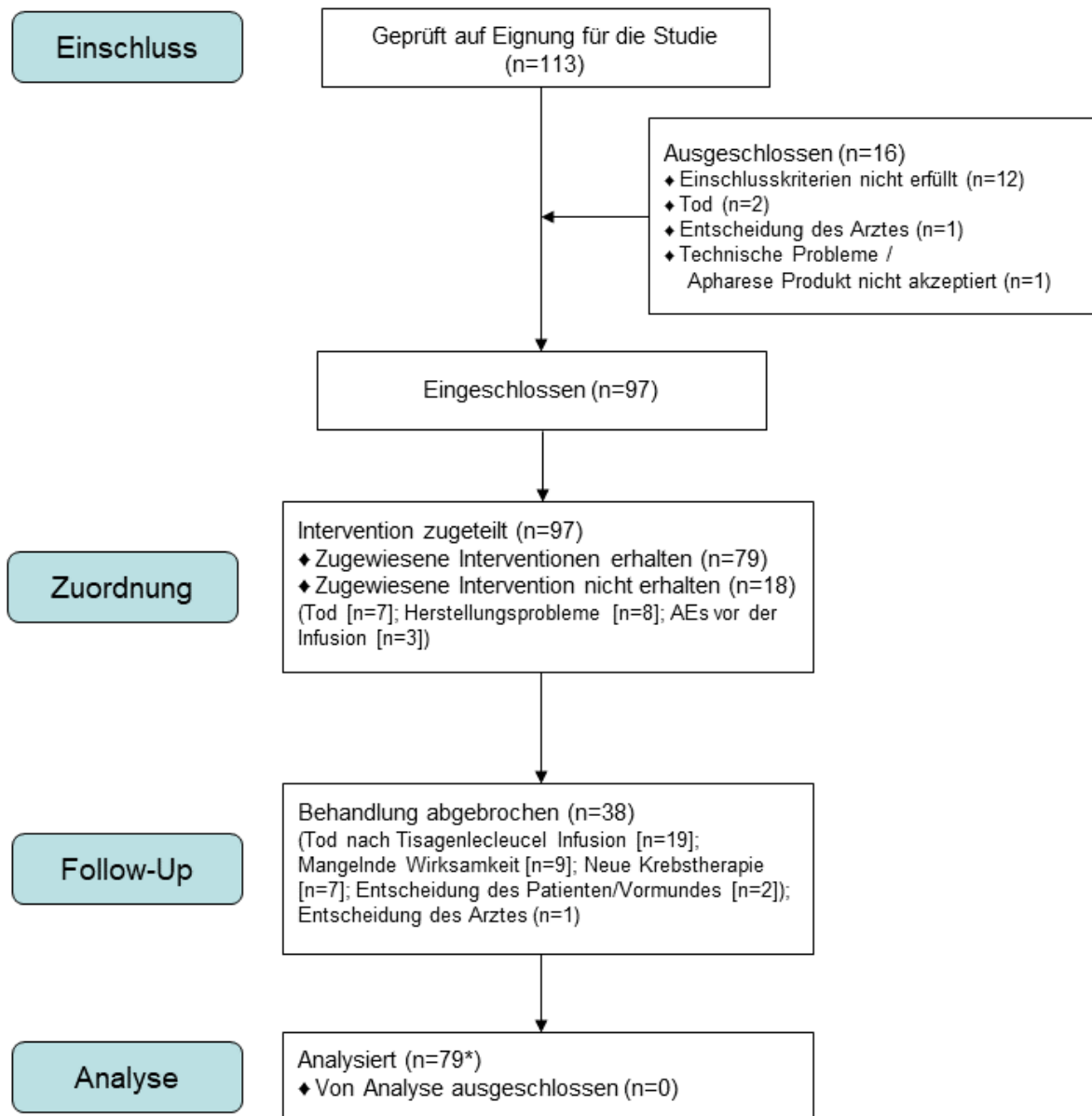
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Die Null-Hypothese, dass die ORR kleiner oder gleich 20 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 % geprüft.</p> <p>Die ORR wurde mit dem zweiseitigen 95% exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall zusammengefasst. Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht, wenn der nominale exakte p-Wert niedriger war als die vordefinierten p-Wert-Grenzen, die durch den <i>O'Brien-Flemming-Type-a-spending-Ansatz</i> gemäß Lan und DeMets (1983) bestimmt wurden. Der primäre Wirksamkeits-Endpunkt, die ORR, wurde basierend auf Daten analysiert, die im Interim-EAS (<i>Interim Efficacy Analysis Set</i>) und im FAS (<i>Full-Analysis Set</i>) bei der Zwischenauswertung bzw. der aktuellen aktualisierten Analyse beobachtet wurden. Die Auswertung basiert auf den Bewertungen des IRC (<i>Independent Review Committee</i>).</p> <p><u>Wesentliche sekundäre Endpunkte</u></p> <p>ORR bei Patienten mit Infusion aus US-Fertigungsstätte: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn der primäre Endpunkt erreicht wurde, so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde. Die Nullhypothese, dass die ORR während drei Monaten kleiner oder gleich 20 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, getestet (unter allen Patienten, die Tisagenlecleucel aus der US-Fertigungsstätte erhielten). Ferner gelten dieselben statistischen Überlegungen wie für den primären Endpunkt.</p> <p>Minimale Resterkrankung: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn sowohl der primäre Endpunkt als auch der erste sekundäre Hauptendpunkt erreicht wurden (so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde). Die Nullhypothese, dass der prozentuale Anteil der MRD-negativen Responder unter allen Patienten, die Tisagenlecleucel erhalten haben, kleiner oder gleich 15 % ist, wurde gegen die Alternativhypothese, dass der prozentuale Anteil der MRD-negativen Responder größer als 15 % (bei einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 2,5 %) ist, getestet. Die Typ-I-Fehlerwahrscheinlichkeit wurde mittels einer <i>Lan-DeMets-(1983) O'Brien-Fleming-a-spending-Funktion</i> bei einem Signifikanzniveau von 2,5 % kontrolliert. Dieser sekundäre Endpunkt wurde inklusive des zweiseitigen exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls bei einem Abdeckungsgrad gemäß der oben aufgeführten <i>Alpha-spending-Funktion</i> ausgewertet.</p> <p>MRD bei Patienten mit Infusion aus US-Fertigungsstätte: Die Analysen wurden durchgeführt, wenn sowohl der primäre Endpunkt als auch die beiden ersten sekundären Hauptendpunkte erreicht wurden (so dass die <i>Family-wise error rate</i> von Typ 1 auf einem einseitigen 2,5%-Level im hierarchischen Testverfahren kontrolliert wurde). Die Nullhypothese, dass der prozentuale Anteil der Patienten mit BOR von CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark (gemäß der zentralen Auswertung mittels Durchflusszytometrie aller Patienten, die CTL019 der US-Fertigungsstätte erhielten) kleiner oder gleich 15 % ist, wurde getestet gegen die Alternativhypothese, dass</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>der prozentuale Anteil größer als 15 % ist. Ferner gelten dieselben statistischen Überlegungen wie für den zweiten sekundären Hauptendpunkt.</p> <p>Weitere sekundäre und explorative Endpunkte:</p> <p>Die Analyse der weiteren sekundären und explorativen Endpunkte war deskriptiv und verwendet zusammenfassende Statistik (z. B. Mittelwerte, Standardabweichung, 95%-KI). Kumulative Inzidenzfunktionen, Kaplan-Meier-Kurven und Zeit-Ereignis-Mediane wurden für Zeit-Ereignis-Variablen (DOR, RFS, EFS, OS) dargestellt, sofern angemessen.</p> <p>Die folgenden Analysesets wurden für die Auswertung und Angabe der Ergebnisse genutzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zum „Screened Set“ gehören alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung, die gescreent wurden. • Das „Enrolled Set“ umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Das Einschlussdatum war definiert als der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Eignungskriterien erfüllt hatte und die Fertigungsstätte das Leukapherese-Produkt des Patienten erhalten und akzeptiert hatte. • Das „Full-Analysis Set“ (FAS) umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben. • Das „Interim-EAS“ umfasst die ersten 50 Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben (dies wurde für die erste Zwischenanalyse verwendet). • Das „Safety-Set“ beinhaltet alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. • Das „Per-Protocol Set“ besteht aus dem Teil der Patienten des FAS, der keine Abweichungen von den wichtigsten Erfordernissen des Studienprotokolls zeigt. • Das „Pharmacokinetic Analysis Set“ besteht aus dem Teil der Patienten des FAS mit mindestens einer auswertbaren Probe. • Das „Pharmakokinetik Tocilizumab Analysis Set“ besteht aus dem Teil der Patienten des FAS, die mindestens eine Dosis Tocilizumab erhalten haben und für die mindestens eine Probe zur Konzentrationsanalyse vorliegt. <p>Die meisten Analysen erfolgten gemäß Prüfplan. Manche im Prüfplan aufgeführten Analysen wurden jedoch zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit nicht durchgeführt oder weil diese zum entsprechenden Zeitpunkt als zu früh erachtet wurden.</p> <p>Scores zum Vorhersagen des CRS wurden in einem separaten Biomarker-Report beschrieben.</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | <p>Subgruppenanalysen (bei mehr als fünf Patienten pro Subgruppe):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: <10 Jahre; ≥10 Jahre bis <18 Jahre; ≥ 18 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Rasse: kaukasisch, asiatisch, sonstige • Ethnische Zugehörigkeit: hispanisch oder latein- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>amerikanisch, sonstige</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapieansprechen bei Studienbeginn: primär refraktär, rezidiert • Vorherige SZT-Therapie: ja, nein • Eignung für SZT-Therapie: ja, nein • Tumorlast im Knochenmark bei Studienbeginn: niedrig (definiert entweder morphologisch oder wenn das MRD-Ergebnis <50 % und nie ≥50 % ist), hoch (definiert entweder morphologisch oder wenn das MRD-Ergebnis ≥50 % ist) • Vorhandensein einer extramedullären Erkrankung bei Baseline: ja, nein • BCR-ABL-Status: positiv, negativ • MLL-Rearrangements: ja, nein • Hypodiploidität: ja, nein • BCR-ABL1-like ALL: ja, nein • Komplexität der Karyotypen: Nicht miteinander zusammenhängende Veränderungen ≥5, <5. • Down-Syndrom: ja, nein • Zeit seit Einschluss bis Tisagenlecleucel-Infusion: ≤Median, >Median • Anzahl vorheriger Rezidive: 0; 1; 2; ≥3 <p>Subgruppenanalysen wurden nur durchgeführt, wenn mindestens fünf Patienten in einer Subgruppe waren. Bei einer zu geringen Patientenanzahl wurde das Bilden von Klassen in Erwägung gezogen.</p> <p>Zusätzlich wurden japanische Patienten separat deskriptiv analysiert.</p> <p>Subgruppen-Wirksamkeitsanalysen waren im Allgemeinen rein explorativer Natur und dienten dazu, die intrinsische Konsistenz der beobachteten Behandlungseffekte zu untersuchen.</p> |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. b) 97 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon erhielten 79 Patienten eine oder mehrere Tisagenlecleucel-Infusionen. c) 79 Patienten. |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen | 18 Patienten erhielten keine Tisagenlecleucel-Infusion; Gründe: Tod [n=7]; Herstellungsprobleme [n=8], UE vor der Infusion |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-----------------------|--|--|
| | Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | [n=3]. 38 Patienten schieden nach der Tisagenlecleucel-Infusion im Verlauf der Studie aus; Gründe: Tod nach Tisagenlecleucel-Infusion [n=19]; mangelnde Wirksamkeit [n=9]; neue Krebstherapie [n=7]; Entscheidung des Patienten/Vormundes [n=2], Entscheidung des Arztes [n=1]. |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | <ul style="list-style-type: none"> • First-Patient-First-Visit (FPFV): 8. April 2015. • Cut-off-Datum der Zwischenauswertung: 01. Juli 2019. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie läuft noch. Es werden keine Patienten mehr eingeschlossen. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



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

Abbildung 37: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie **ELIANA** (Stand: Datenschnitt 01. Juli 2019); Quellen: CCTL019B2202 Studienbericht 2019

Tabelle 4-138 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ENSIGN** (CCTL019B2205J)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|--|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Primäres Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer CTL019-Therapie anhand der ORR innerhalb von sechs Monaten nach CTL019-Gabe. Dies umfasst eine CR und eine CRi. |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und der Sicherheit von CTL019 bei Kindern mit rezidivierender und refraktärer (r/r) B-Zell-lymphoblastischer Leukämie und B-Zell-lymphoblastischer Lymphome.</p> <p>Die Studie besteht für alle Patienten aus mehreren aufeinanderfolgenden Phasen: Einer Screening-Phase, einer Vorbehandlung (Zellproduktpräparation und lymphozytendepletierende Chemotherapie), gefolgt von einer Behandlungsphase, einer primären Nachbeobachtung, einer sekundären Nachbeobachtung und einer Nachbeobachtung hinsichtlich des Überlebens. Die Studiengesamtdauer beträgt fünf Jahre.</p> <p>Nach der CTL019-Infusion wurde die Wirksamkeit innerhalb der ersten sechs Monate monatlich beurteilt, danach über bis zu zwei Jahre vierteljährlich, danach bis zu fünf Jahre halbjährlich oder bis ein Rezidiv auftrat.</p> <p>Nach der CTL019-Infusion traten die Patienten in die primäre Nachbeobachtungsphase ein, die gemäß Amendment zwei bis fünf Jahre dauern kann (ein Jahr gemäß initialem Protokoll). Patienten können aus der primären Nachbeobachtungsphase aufgrund mangelnder Wirksamkeit, neuer Krebstherapien, unerwünschten Ereignissen oder Tod ausscheiden. Ist dies vor Monat 60 der Fall, werden die Patienten im Rahmen der sekundären Nachbeobachtung begleitet, um auf Wunsch der Gesundheitsbehörden Daten über bis zu fünf Jahre nach CTL019-Infusion zu sammeln (z. B. zu verzögert auftretenden UE).</p> <p>Patienten, die während einer Remission die primäre Nachbeobachtung verlassen, werden bis zum ersten Rezidiv (falls zutreffend) in der sekundären Nachbeobachtung verfolgt.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Das Studienprotokoll wurde dreimal geändert.</p> <p>Amendment 1 (kein Patient eingeschlossen): Zusätzliche Informationen zur Sicherheit; Aktualisierungen zur CTL019-Dosis, zum Einschlussverfahren, zu Nachbeobachtungszeiträumen, zum Influenza-Test, zum Toxizitätsmanagement sowie zur Berichterstattung zu SUE und UE.</p> <p>Amendment 2 (33 Patienten eingeschlossen und 27 Patienten behandelt): Studienverantwortlichkeit von der UPenn auf Novartis übertragen; Einschluss von Patienten mit rezidivierenden oder refraktären B-Zell-lymphoblastischen Lymphomen; Spezifizierung der Definition des primären Endpunkt: mindestens 50 Patienten und Bestimmung innerhalb der ersten sechs Monate nach CTL019-Gabe; Erweiterung der Nachbeobachtungsdauer</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>Amendment 3 (35 Patienten eingeschlossen und 29 Patienten mit CTL019 behandelt).</p> <p>Aktualisierungen zur Sicherheit, Dosisbereiche der Zielzellen, Patientenmanagement, Einschlusskriterien basierend auf Erfahrungen aus laufenden Studien und auf Empfehlungen von Behörden, des Steering Committee der Studie und des Data Monitoring Committee.</p> |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten | <p>In die Studie sollten pädiatrische Patienten mit B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom aufgenommen werden, die primär refraktär, chemorefraktär, rezidiert nach allogener SZT oder anderweitig ungeeignet für eine allogene SZT waren.</p> <p>Geeignete Patienten müssen alle Einschlusskriterien erfüllen.</p> <p>Haupteinschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezidierte Patienten: CD19-Tumorexpression im Knochenmark oder im peripheren Blut nach Durchflusszytometrie innerhalb von drei Monaten nach Studieneintritt. • Ausreichende Organfunktionen. • Knochenmark mit $\geq 5\%$ Lymphoblasten nach morphologischer Beurteilung bei Screening. • Lebenserwartung >12 Wochen. • Karnofsky- Performancestatus (Patienten ab 16 Jahren) oder Lansky-Performancestatus (Patienten jünger als 16 Jahre) ≥ 50 bei Screening. • Unterschriebene Einverständniserklärung. • Waren alle Eignungskriterien erfüllt, musste das Aphaese-Produkt nicht-mobilisierter Zellen in der Fertigungsstätte eingegangen und dort als geeignet akzeptiert worden sein. • Rezidierte oder refraktäre pädiatrische B-Zell-ALL und lymphoblastisches Lymphom • Alter: mindestens drei Jahre zum Screening-Zeitpunkt und höchstens 21 Jahre zum Zeitpunkt der ersten Diagnose. • Leukämiepatienten mit aktiver ZNS-Beteiligung, definiert als CNS-3 nach Befunden in der Rückenmarksflüssigkeit, werden zugelassen; jedoch wird die CLT019-Infusion erst vorgenommen, wenn die ZNS-Erkrankung gemäß Befunden aus der Rückenmarksflüssigkeit auf ZNS-1 oder auf ZNS-2 zurückgegangen ist. <p>Hauptausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Isoliertes extramedulläres Rezidiv. • Patienten mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarksinsuffizienz assoziiert sind. • Patienten mit Burkitt's Lymphom/Leukämie. • Frühere Krebserkrankung außer In-situ-Karzinome auf der Haut oder der Zervix, die kurativ behandelt wurden und für die kein Hinweis auf eine aktive Erkrankung vorliegt. • Frühere Behandlung mit Gentherapien. • Frühere Behandlung mit einer Anti-CD19-/Anti-CD3-Therapie oder irgendeiner anderen Anti-CD19-Therapie. • Vorliegen einer akuten oder extensiven chronischen Graft-versus- |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>host Disease (GVHD) von Grad 2 bis 4.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teilnahme des Patienten an einer klinischen Studie mit einem Studienmedikament innerhalb der letzten 30 Tage vor dem Screening. • Schwangere oder stillende Frauen. • Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis C (Test innerhalb der acht Screening-Wochen) oder einer anderen unkontrollierten Infektion zum Screening-Zeitpunkt. • Positiver HIV-Test innerhalb der acht Screening-Wochen. • Ausschluss bestimmter Medikamente und Behandlungen (z. B.: Steroide, allogene Zelltherapien, Therapien gegen die Graft-versus-host Disease, Chemotherapien, Prophylaxen gegen eine ZNS-Erkrankung, Strahlentherapie, Anti-T-Zell-Antikörper). • Frauen im gebärfähigen Alter und Männer, sofern sie nicht für die Dauer eines Jahres nach CTL019-Infusion hocheffektive Verhütungsmethoden anwenden. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | <p>Leiter der Studie: Stephen Grupp, MD, PhD, The Children's hospital of Philadelphia, 3400 Civic Center Blvd, Philadelphia, PA 19104, USA.</p> <p>Studienzentren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA • Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, OH, USA • University of Wisconsin, Madison, WI, USA • University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA • University of Utah, Salt Lake City, UT, USA • University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA • Mercy Children's Kansas University, Kansas City, MO, USA • Stanford University, Palo Alto, CA, USA • Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Die Zioldosis gemäß Protokoll bestand aus einer einzelnen Infusion von $2,0$ bis $5,0 \times 10^6$ CTL019-transduzierten lebensfähigen Zellen pro kg Körpergewicht (für Patienten bis zu 50 kg) und von $1,0$ bis $2,5 \times 10^8$ CTL019-transduzierten lebensfähigen Zellen (für Patienten über 50 kg) mit einer Maximaldosis von $2,5 \times 10^8$ CTL019-transduzierten lebensfähigen T-Zellen (nicht gewichtsangepasst). Auf Grundlage der Erfahrungen mit pädiatrischen ALL-Patienten, die in der Studie CTL019B2101J behandelt worden waren, gab es Bedenken, dass es am unteren Ende des Dosisbereichs mit weniger als 2×10^6 CTL019-Zellen/kg kein Ansprechen geben könnte oder eine komplette Remission mit einem frühen Rezidiv auftreten würde. Mehrere Patienten erhielten eine CTL019-Gesamtdosis von über 5×10^8 Zellen (z. B. $6,8$; $7,8$ und $9,1 \times 10^8$ CTL019-Zellen insgesamt). Da die Erfahrung mit diesen höheren Dosen sehr eingeschränkt war, wurde eine Grenze von $2,5 \times 10^8$ Zellen als Maximaldosis (beruhend auf einem Gewicht über 50 kg) für diese Studie empfohlen.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. | <p>Primäres Ziel:</p> <p>Primäres Ziel ist die Beurteilung der Wirksamkeit einer CTL019-Therapie anhand der Gesamtansprechrates (ORR) innerhalb von sechs</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Monaten nach CTL019-Gabe. Dies umfasst eine Komplettremission (CR) und eine Komplettremission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CRi), bestimmt durch ein unabhängiges Review-Komitee für Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie.</p> <p>Die ORR bei Patienten mit lymphoblastischem Lymphom sollte separat durch eine Beurteilung des Prüfers vor Ort bewertet werden. Allerdings hat in dieser Studie kein Patient mit einem lymphoblastischen Lymphom zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse eine Infusion erhalten.</p> <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Patienten mit CR oder CRi zu Monat 6 ohne SZT zwischen der Infusion und der Beurteilung des Ansprechens zu Monat 6. • Anteil der Patienten mit CR oder CRi mit SZT während der Remission und vor der Beurteilung des Ansprechens zu Monat 6. • Beurteilung der Remissionsdauer (DOR). • CR oder CR mit MRD-negativem Knochenmark sechs Monate nach CTL019-Infusion bzw. an Tag 28. • Rezidivfreien Überleben (Relapse-free survival, RFS). • Ereignisfreies Überleben (Event-free survival, EFS). • Gesamtüberlebens (Overall survival, OS). • Ansprechen an Tag 28 ± 4 Tage. • Einfluss der Tumorlast zur Baseline auf das Ansprechen. • Beurteilung der Sicherheit einer CTL019-Therapie. • Charakterisierung des kinetischen Profils (Spiegel, Persistenz, Trafficking) von CTL019-Zellen im Zielgewebe. • Prävalenz und der Inzidenz einer CTL019-Immunogenität. • Profil löslicher Immunfaktoren, die für das Zytokinfreisetzungssyndrom relevant sein könnten • Beschreibung der Konzentrationen von B- und T-Zellen (peripheres Blut und Knochenmark) vor und nach CTL019-Infusion beim Sicherheits-Monitoring. |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Spezifizierung der Definition des primären Endpunkt: mindestens 50 Patienten und Bestimmung innerhalb der ersten sechs Monate nach CTL019-Gabe |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Obwohl die Studie sowohl ALL-Patienten als auch Patienten mit lymphoblastischem Lymphom einschließt, orientierte sich die Fallzahlberechnung hauptsächlich an dem Hypothesentest für ALL-Patienten.</p> <p>In einer früheren Clofarabin-Studie mit Patienten mit rezidivierter oder refraktärer B-Zell-ALL, die zwei oder mehr Behandlungsarme hatte, lag die berichtete ORR bei 20 % (95%-Konfidenzintervall: 10; 34) (Jeha et al. 2006).</p> <p>Somit würde eine ORR von 45 %, die bei einem Signifikanzniveau von 0,025 eine ORR von 20 % ausschließt, eine bedeutende Wirksamkeit in dieser hoch refraktären Population anzeigen.</p> <p>Basierend auf der Nullhypothese der ORR von ≤20 % und einer Alternativhypothese der ORR von >20 % würden 45 ALL-Patienten</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <p>eine 93-prozentige Power liefern, um mittels eines zweiseitigen Lan-DeMets-Gruppen-Sequential-Designs mit einer O'Brien-Fleming-Type-Grenze bei einem einseitigen Gesamt-Signifikanzniveau von 0,025 eine statistische Signifikanz zu zeigen, falls die zugrundeliegende ORR 45 % beträgt. In diesem Rahmen würde eine ORR von 34 % (17/50) benötigt, um erfolgreich zu sein.</p> <p>Es wurde von einer kleinen Population von Patienten mit lymphoblastischem Lymphom ausgegangen, die nur 10 % der gesamten Population repräsentieren würde. Deshalb wurde angenommen, dass unter 50 behandelten Patienten in der Studie 45 ALL-Patienten sein würden.</p> <p>Die aktuelle Zahl der eingeschlossenen Patienten hängt von der Dropout-Rate vor der Infusion ab. Es stehen nur begrenzt Daten für eine robuste Schätzung der Dropout-Rate vor Infusion zur Verfügung.</p> <p>Unter der Annahme, dass 20 bis 25 % der eingeschlossenen Patienten keine Infusion aufgrund von Problemen bei der CTL019-Herstellung, aufgrund einer Verschlechterung des Patientenzustands etc. erhalten, sollten 63 bis 67 Patienten eingeschlossen werden, um die Behandlung von 50 Patienten zu gewährleisten.</p> |
| 7b | <p>Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch</p> | <p>Eine Zwischenanalyse war geplant, wenn alle Patienten, die mit Produkten aus der UPenn-Produktion behandelt worden sind, sechs Monate (beginnend mit Studientag 1, Infusion), absolviert haben oder vor den sechs Monaten ausgeschieden sind.</p> <p>Die Durchführung der Zwischenanalyse bei den ALL-Patienten erfolgt mittels Test der Nullhypothese, dass die ORR geringer oder gleich 20 % ist, gegen die alternative Hypothese, dass die ORR größer als 20 % ist (bei einem adjustierten Signifikanzniveau gemäß α-Spending), um ein einseitiges Signifikanzniveau von 2,5 % zu erhalten.</p> <p>29 Patienten wurden in die Zwischenanalyse eingeschlossen und etwa 45 Patienten werden in die finale Analyse der ALL-Patienten eingeschlossen. Die Studie sollte wegen der herausragenden Wirksamkeit nicht abgebrochen werden, unabhängig vom Ergebnis der Zwischenanalyse.</p> <p>Eine α-Spending-Funktion nach Lan-DeMets (wie in <i>East 6.3</i> implementiert) wurde angewandt, um die Wirksamkeitsgrenzen festzulegen. Auf Basis der oben beschriebenen Wahl der α-Spending-Funktion und der Durchführung mit 29 Patienten, muss die untere Grenze des zweiseitigen Konfidenzintervalls der ORR von genau 98,95 % für eine statistische Signifikanz größer als 20 % sein. Eine ORR von $13/29 = 45\%$ war nötig, um bei der Zwischenanalyse erfolgreich zu sein. Dem entsprechend muss bei der finalen Analyse das zweiseitige Konfidenzintervall genau 95,33 % betragen. Eine ORR von $16/45 = 35\%$ ist nötig, um bei der finalen Analyse erfolgreich zu sein.</p> <p>Es wird angenommen, dass UE in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und zu SUE werden können. Deshalb gibt es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl an SUE bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang mit CTL019-transduzierten Zellen stehen, würden eine Abbruchregel definieren. Die Überprüfung dieser Unerwünschten Ereignisse und jede Entscheidung, den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DSMB (<i>Data Safety</i></p> |

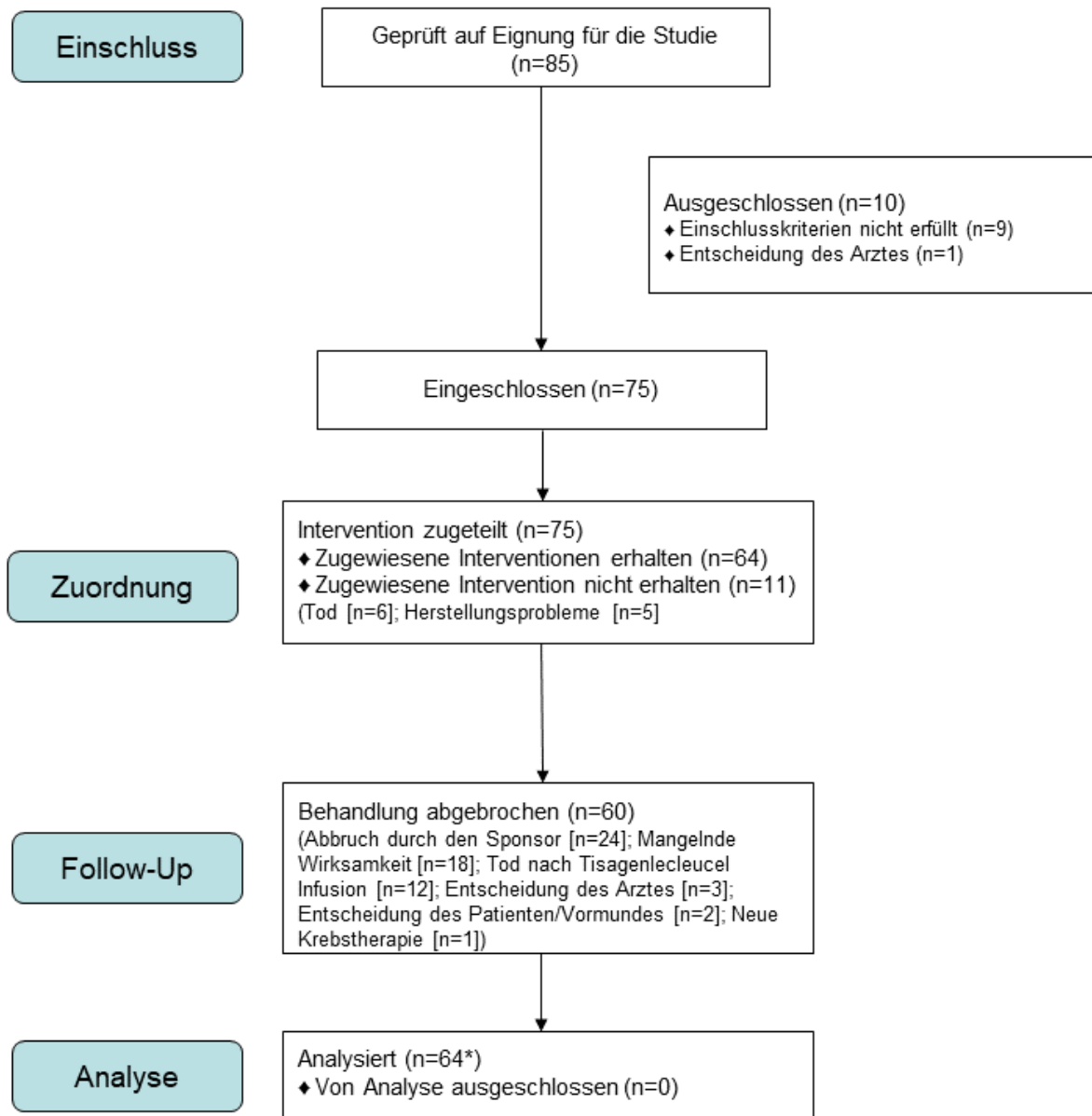
| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | | <p><i>Monitoring Board</i>), dem regulatorischen Sponsor, dem finanzierenden Sponsor und dem medizinischen Monitor gefällt und von der Ethikkommission und dem ACC DSMC bewertet.</p> <p>Die Studie kann aufgrund folgender Kriterien vorzeitig beendet werden: Entscheidung der Regierungsbehörden, Änderung der Meinungen der Ethikkommission, des DSMB oder ACC DSMC oder nach der Feststellung, dass es nach Ermessen der Prüfer Probleme bei der Herstellung des Zellproduktes oder der Sicherheit gibt. Des Weiteren kann die Rekrutierung durch Entscheidung des regulatorischen Sponsors gestoppt werden, hierzu zählen auch Gründe wie mangelhafte Rekrutierung, Protokollverletzungen oder inadäquate Datenaufzeichnung.</p> <p>Die Studie wird unterbrochen während das Prüfprotokoll durch Ethikkommission, Gesundheitsbehörde oder DSMB begutachtet wird, falls ein Patient irgendeines der folgenden Ereignisse innerhalb von drei Wochen nach der CTL-019 Infusion zeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeschrieben wird, • Tod, der im Verdacht steht, mit der CTL019-Therapie zusammenzuhängen. <p>Die Studie wird gestoppt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wenn einer der Patienten eine unkontrollierte T-Zell-Proliferation acht Wochen nach der CTL019-Zellprodukt-Infusion entwickelt, die nicht auf die Behandlung anspricht. • Wenn einer der Patienten ein erkennbares replikationskompetentes Lentivirus (Replication competent lentivirus, RCL) während der Studie entwickelt. • Die Studie kann vorzeitig abgebrochen werden, wenn der Prüfer, der regulatorische Sponsor oder Sponsor der Studie, das ACC DSMC, das DSMB, der medizinische Monitor oder ein unabhängiges Review-Board oder regulatorische Behörden entscheiden, dass aus irgendeinem Grund die Patientensicherheit durch die weitere Teilnahme an der Studie gefährdet ist. • Die Studie kann vorzeitig beendet werden, wenn der regulatorische Sponsor entscheidet, die Entwicklung des Prüfpräparates dieser Studie zu beenden. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|--|
| | Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend, da keine Verblindung. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend, da keine Verblindung. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Geplante primäre Wirksamkeitsanalyse durch den Test, ob die ORR größer als 20 % bei einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5 % ist, das heißt $H_0: p \leq 0,2$ gegen $H_a: p > 0,2$. Planung zweier Analysen: <ul style="list-style-type: none"> • Finale Analyse, wenn alle Patienten mit Infusionen (UPenn- oder Novartis-Produkte) behandelt wurden und sechs Monate der Nachbeobachtung nach CTL019-Infusion vergangen sind oder vorher abgebrochen wurde. • Zwischenanalyse, wenn alle Patienten, die mit von der UPenn produzierten CTL019-Produkten behandelt wurden, sechs Monate nach Infusion (Tag 1) in der Studie geblieben oder vorher ausgeschieden sind. Die Testgrenzen werden mittels einer α-spending-Funktion nach Lan-DeMets definiert, um die Signifikanzschwelle zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse und der finalen Analyse festzulegen. • Bei dieser Zwischenanalyse wurde die ORR anhand eines zweiseitigen Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls von 98,95 % zusammengefasst. Die Zwischenanalyse lehnte die Nullhypothese (ORR von $\leq 20\%$) ab, wenn die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die beobachtete ORR größer als 20 % war. |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Subgruppenanalysen hinsichtlich des primären Endpunkts, basierend auf dem Baseline-Status des Patienten: <ul style="list-style-type: none"> • Alter: < 10 Jahre, ≥ 10 Jahre bis < 18 Jahre, ≥ 18 Jahre. • Geschlecht: männlich, weiblich. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Rasse: kaukasisch, asiatisch, sonstige. • Ethnie: hispanisch oder lateinamerikanisch, sonstige. • Response-Status bei Studieneintritt: primär refraktär, chemorefraktär, rezidiert. • Vorherige Stammzellentransplantationstherapie: ja, nein • Eignung für Stammzellentransplantation: geeignet, ungeeignet • Tumorlast des Knochenmarks zu Studienbeginn: niedrig (entweder morphologisch definiert oder das Ergebnis der minimalen Resterkrankung [MRD] ist < 50 % und nie ≥ 50 %); hoch (entweder morphologisch definiert oder das Ergebnis der minimalen Resterkrankung ist ≥ 50 %). • Vorhandensein extramedullärer Erkrankung bei Baseline: ja, nein. • Philadelphia-Chromosom/BCR-ABL: positiv, negativ. • Mixed-Lineage-Leukemia- (MLL-) Neuordnung: ja, nein. • Hypodiploidität: ja, nein. • BCR-ABL1-like ALL: ja, nein • Komplexität der Karyotypen (≥ 5 nicht miteinander zusammenhängende Veränderungen): ja, nein. <p>Die Subgruppenanalysen des primären Endpunkts (ORR) erfolgen auf Basis des FAS, wobei die Punktschätzer der Subgruppe zusammen mit dem exakten 95%-Konfidenzintervall gezeigt werden.</p> |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | <p>a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.</p> <p>b) 75 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon haben 64 Patienten bereits die geplanten Infusionen erhalten:</p> <p>c) In der Analyse des primären Zielkriteriums dieser Zwischenanalyse wurden 64 Patienten berücksichtigt.</p> <p>Die finale Primäranalyse umfasst mindestens 64 Patienten (Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie und lymphoblastischem Lymphom).</p> |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | <p>11 Patienten erhielten keine Infusion: Tod [n=6]; Herstellungsprobleme [n=5].</p> <p>60 Patienten schieden nach der Infusion im Verlauf der Studie aus: Abbruch Durch den Sponsor [n=24]; mangelnde Wirksamkeit [n=18]; Tod nach Tisagenlecleucel Infusion [n=12]; Entscheidung des Arztes [n=3]; Entscheidung des Patienten/Vormundes [n=2]; neue Krebstherapie [n=1].</p> |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme | <p>First-Patient-First-Visit (FPFV): 14. August 2014</p> <p>Cut-off-Datum der Auswertung: 24. Mai 2019</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-----------------------|---|-------------------------|
| | Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Die Studie ist beendet. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



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

Abbildung 38: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie ENSIGN (Stand: Datenschnitt 24. Mai 2019); Quellen: CCTL019B2205J Studienbericht 2019

Tabelle 4-139 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie MT103-205 (Von Stackelberg et al. 2016 und Gore et al. 2018)

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2b | Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Diese Phase-I- und -II-Studie untersuchte die Pharmakokinetik, empfohlene Dosierung, Wirksamkeit und Sicherheit von Blinatumomab bei Kindern und Jugendlichen mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) B-Vorläufer-ALL (akute lymphatische Leukämie) (r/r BCP-ALL). |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Es handelt sich um eine nicht verblindete, einarmige, internationale, multizentrische Studie, die einen Phase-I- und einen Phase-II-Teil umfasst. Im Phase-I-Teil der Studie wurden verschiedene Dosen Blinatumomab nach den Empfehlungen des unabhängigen Data Safety Monitoring Board (DSMB) zur optimalen Dosisfindung an 49 Patienten in vier Kohorten getestet. Anschließend wurden 26 der 49 Patienten in drei Altersgruppen in einer erweiterten pharmakokinetischen Untersuchung des Phase-I-Teils zur Einschätzung der empfohlenen Dosis behandelt. Auf Basis der Ergebnisse des ersten Teils bestätigte das DSMB die Dosis von 5/15 µg/m²/Tag als empfohlene Dosis für den Phase-II-Teil der Studie.</p> <p>Im zweiten Teil der Studie wurden 44 Patienten in drei Altersgruppen mit der empfohlenen Dosis in sechswöchigen Zyklen behandelt. Die Patienten erhielten Blinatumomab als vierwöchige kontinuierliche intravenöse Infusion, gefolgt von einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall. Zur schrittweisen Dosierung wurde die niedrigere Dosis für die erste Woche des ersten Zyklus verabreicht, gefolgt von der höheren Dosis für die restlichen drei Wochen und die folgenden Zyklen. Alle Infusionen wurden im Krankenhaus verabreicht, in der Woche 1 des Zyklus 1 und in den ersten zwei Tagen des Zyklus 2 und in einer ambulanten Einstellung danach. Patienten mit kompletter Remission (CR) innerhalb der ersten beiden Zyklen können bis zu drei weitere Zyklen erhalten.</p> <p>In Phase I wurden 49 Patienten eingeschlossen, davon 23 Patienten in der Dosis-Eskalationsphase und 26 Patienten in der Pharmakokinetik-Expansionsphase.</p> <p>In Phase II waren es 44 Patienten.</p> <p>Die Eltern bzw. ein Vormund gaben für die Kinder eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ab.</p> |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Angaben |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Die Studienteilnehmer waren für die die Behandlung qualifiziert, wenn sie folgende Einschlusskriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <18 Jahre alt (2–17 Jahre für die Dosiseskulation in Phase I), |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|------------------|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vorliegen einer BCP-ALL mit > 25 % Blasten im Knochenmark. • Die Erkrankung musste darüber hinaus primär refraktär sein, sich im erstem Rezidiv nach vollständiger Salvage-Induktionstherapie, im zweiten oder späteren Rezidiv oder in jeglichem Rezidiv nach alloSZT befinden. • Karnofsky-Performance-Status (KPS) oder Lansky-Performance-Status (LPS, Alter < 16 Jahre) \geq 50 %. • Angemessene Organfunktion, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kreatinin-Clearance \geq 70ml/min pro 1,73 m² oder ein normale Serumkreatinin-Spiegel nach Alter und Geschlecht vor Tag 1, entsprechend alters- und geschlechtsgerechter maximaler Kreatinin-Grenzwerte. ○ Serum-Bilirubin \leq 1,5-fache des altersgerechten oberen Normwerts (Upper limit of normal; ULN) bei Auswertung des Gesamt-Bilirubins; oder direktes Bilirubin \leq 1,5 mg/dl vor Tag 1 der Studie. ○ Alanin-Aminotransferase (ALT, SGPT) \leq 135 I.E./l bei mindestens einer Bestimmung während des Screenings. • Der Patient oder sein gesetzlicher Vertreter hat die Einwilligungserklärung unterzeichnet. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede aktive akute Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD). • Einnahme immunsuppressiver Therapien zur Behandlung oder Vorbeugung einer GvHD innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Blinatumomab-Therapie. • Aktive ALL im ZNS (bestätigt durch Analyse der Zerebrospinalflüssigkeit (Cerebrospinal fluid, CSF) oder in den Testikeln (ohne klinisches Zeichen). • Anamnestisch bekannte oder bestehende klinisch relevante Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS), wie Epilepsie, Krampfanfall in der Kindheit oder im Erwachsenenalter, Parese, Aphasie, Schlaganfall, schwere Hirnverletzungen, Demenz, Parkinson-Krankheit, Kleinhirnerkrankung, organisches Psychosyndrom oder Psychose. Ausnahme: eine anamnestisch bekannte Leukämie mit ZNS-Befall und intrathekalen Therapie. • Jegliche HSZT innerhalb von drei Monaten vor Beginn der Blinatumomab-Therapie. • Chemotherapie gegen Krebs innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Chemotherapeutische Nebenwirkungen, die sich nicht bis zu Grad \leq 2 zurückgebildet haben. • Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Immuntherapie (z. B. Rituximab, Alemtuzumab) innerhalb von vier Wochen vor Beginn der laut Protokoll vorgegebenen Therapie. • Andere experimentelle Behandlungen bis zu vier Wochen vor Studieneintritt. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Vorhergehende Behandlung mit Blinatumomab. • Bekannte Überempfindlichkeit gegen Immunglobuline oder einen anderen Bestandteil der Studienmedikation. • Vorliegen einer HAMA-Überempfindlichkeit (bei Patienten mit vorherigem Kontakt zu murinen Antikörpern oder Proteinen). • Aktive bösartige Erkrankung außer ALL. • Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder eine chronische Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBs-Antigen positiv) oder dem Hepatitis-C-Virus (anti-HCV positiv). • Symptome oder klinische oder sonographische/radiologische Anzeichen, die auf eine akute oder unkontrollierte chronische Infektion, eine andere gleichzeitig vorliegende Erkrankung oder medizinische Kondition hinweisen, die sich während der Behandlung mit der Studienmedikation verschlechtert oder eine Verletzung des Studienprotokolls darstellt. • Schwangere oder stillende Frauen. • Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht bereit sind, eine hocheffektive Verhütungsmethode während der Blinatumomab-Therapie und über 24 Stunden nach der letzten Dosis anzuwenden. • Insassen von Justizvollzugsanstalten. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Die Studie wurde an der Charité Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Otto-Heubner-Centrum (OHC) für Kinder- und Jugendmedizin, und an 29 weiteren Standorten weltweit durchgeführt. Dabei wurde die Studie durch die Amgen Research GmbH (München) als Sponsor unterstützt. Die Studie wurde an 26 europäischen und US-amerikanischen Zentren durchgeführt |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Zwischen dem 30. Januar 2012 und dem 3. Juni 2014 wurden 49 Patienten in der Phase I und 44 Patienten in der Phase II behandelt.</p> <p><u>Phase I</u></p> <p>In Phase I der Studie wurde Blinatumomab getestet in den Dosierungen 5; 15 und 30 µg/m²/Tag sowie in einer schrittweisen alternierenden Dosierung von 15/30 mg/m²/Tag (15 µg/m²/Tag in den ersten sieben Tagen und 30 mg/m²/d danach).</p> <p>Nachdem die empfohlene Dosierung von 5/15 µg/m²/Tag festgelegt war, wurden weitere 26 Patienten mit dieser empfohlenen Dosierung (schrittweise 5/15 mg/m²/Tag) mit dieser Dosis behandelt, um pharmakokinetische und sicherheitsrelevante Aspekte in drei Altersgruppen (< 2 Jahre; 2–6 Jahre und 7–17 Jahre) zu untersuchen. Erst danach wurde mit Phase II der Studie begonnen.</p> <p><u>Phase II</u></p> <p>In Phase II der Studie erhielten 44 Patienten Blinatumomab die empfohlene Dosierung aus Phase I von 5/15 µg/m²/Tag als kontinuierliche, intravenöse Injektion über vier Wochen, gefolgt von einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall.</p> <p>Die geringere Dosierung wurde dabei in der ersten Woche des ersten Zyklus verabreicht, die höhere Dosierung dann in den</p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | | <p>verbleibenden drei Wochen des ersten Zyklus und in allen folgenden Behandlungszyklen (wie bei jeglicher alternierenden Dosierung).</p> <p>Die Infusion wurde in der ersten Woche des ersten Behandlungszyklus sowie in den ersten beiden Tagen des zweiten Zyklus und danach ambulant im Krankenhaus verabreicht.</p> <p>Patienten, die in den ersten beiden Behandlungszyklen eine Komplettremission (CR) erreichten, konnten bis zu drei weitere Zyklen erhalten oder aus der Behandlung genommen werden, um nach Ermessen des Prüfarztes eine Konsolidierungs-Chemotherapie oder eine HSZT zu erhalten.</p> <p>Um ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) zu verhindern, wurde die Gabe von Dexamethason oder Hydroxyurea über vier Tage empfohlen. Notwendig war dies, wenn die Anzahl der Knochenmarksblasten zu Studienbeginn von $\geq 50\%$ betrug. Die Patienten erhielten prophylaktisch 10 mg/m^2 Dexamethason im Zeitraum von sechs bis zwölf Stunden vor der Infusion und 5 mg/m^2 in den 30 Minuten zu Beginn der Infusion. Weiterhin wurde eine ZNS-Prohylaxe nach Vorgaben der durchführenden Institution bzw. nach nationalen Standards und altersgerechten Dosierungen verabreicht, und diese an Tag 15 des ersten Zyklus sowie an Tag 29 bei der Knochenmarksuntersuchung verabreicht. Neurologische Auffälligkeiten wurden mit Dexamethason mit einer Dosierung von $0,2$ bis $0,4 \text{ mg/kg/Tag}$ (maximal 24 mg/Tag) an bis zu drei Tagen behandelt.</p> <p>Patienten wurden von der Behandlung ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • sobald Nebenwirkungen auftraten, die den Kriterien einer dosislimitierenden Toxizität (DLT) entsprachen, unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens. • ein neurologisches Ereignis festgestellt wurde, das länger als eine Woche behandelt werden musste, um sich auf Grad ≤ 1 zurückzubilden. • bei Progression der Erkrankung oder hämatologischem/extramedullärem Rezidiv. • bei Unterbrechung/Verzögerung der Behandlung > 2 Wochen. • bei mehr als zwei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen innerhalb eines Zyklus. <p>Bei allen anderen Nebenwirkungen, die auf die Behandlung mit Blinatumomab zurückzuführen waren und die nicht einer DLT entsprachen, jedoch die Unterbrechung der Blinatumomab-Infusion bedurften, konnte die Behandlung mit einer um ein Level geringeren Dosis fortgeführt werden, sobald die Nebenwirkung auf Grad ≤ 1 zurückging.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. | <p><u>Phase I:</u></p> <p>Der primäre Endpunkt der Phase I war die maximal tolerierbare Dosis, definiert als die maximale Dosierung, bei der bei einem von sechs Patienten eine DLT auftrat.</p> <p>Sekundäre Endpunkte waren die Pharmakokinetik und die Inzidenz von Unerwünschten Ereignissen.</p> <p><u>Phase II:</u></p> |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|---|
| | Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primärer Endpunkt war die Rate der Komplettremission (CR) innerhalb der ersten beiden Zyklen</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von Nebenwirkungen • Anteil an Patienten, die nach der Blinatumomab-Behandlung eine alloSZT erhalten • Rezidiv-freies Überleben (Relapse-free survival, RFS) • Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) <p>Das MRD-Ansprechen und das gesamte MRD-Ansprechen waren explorative Endpunkte in beiden Phasen.</p> <p>Pharmakokinetische Parameter wurden mit Hilfe von Nicht-kompartiment-Methoden mit der Software Phoenix WinNonlin, Version 6.3, auf Citrix (Pharsight, St. Louis, MO) geschätzt.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p><u>Phase I:</u> Anhand des Rolling-Six Designs</p> <p><u>Phase II:</u> Nach dem Simon-like two-stage design.</p> <p>Es wurden mindestens 40 Patienten benötigt (n=21 in der ersten Stufe, n=19 in der zweiten Stufe), um eine Power von 80 % beim Test der Nullhypothese mit einem zweiseitigen α-level von 0,05 (Erreichen einer CR innerhalb der ersten zwei Zyklen ≤ 10 % versus die Alternativhypothese von 27,5 %) zu erreichen.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht zutreffend. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend. |
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend. |
| 9 | <p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p> | Nicht zutreffend. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste | Nicht zutreffend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend. Keine Verblindung. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend. Keine Verblindung. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | <p>Die Phase I wurde im Rolling-Six-Design durchgeführt. Die Phase II-Stichprobengröße basierte auf einem Simon's like two-stage design.</p> <p>Mindestens 40 Patienten (erste Stufe: n = 21; zweite Stufe: n = 19). Bestimmung des Anteils von Repondern inkl. exaktem 95 % Konfidenzintervall. Kaplan-Meier Methoden wurden verwendet, um die Nullhypothese mit einem zweiseitigen $\alpha = 0,05$ zu testen, wobei das Erreichen der CR innerhalb der ersten beiden Zyklen kleiner oder gleich 10 % gegenüber der alternativen Hypothese von 27,5 % war. Der Anteil der Patienten, die ansprachen, wurde mit einem exakten 95%-KI berechnet.</p> <p>Separate primäre Analysen wurden für beide Studienphasen durchgeführt.</p> <p>Gepoolte Analysen der Patienten, die in Phase I und II die empfohlene Dosierung von 5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{Tag}$ erhielten, waren explorativ. Die Wirksamkeits-/ Sicherheitsanalysen basierten auf dem vollständigen Analyseset.</p> <p>Das FAS (Full analysis set) umfasste alle Patienten, die mindestens eine Blnatumomab-Infusion erhalten haben. Effektivitäts- und Sicherheitsanalysen basierten auf dem FAS.</p> <p>Pharmakokinetische Parameter wurden geschätzt mit Hilfe von Nicht-Kompartiment-Methoden mit der Software Phoenix WinNonlin Version 6.3 auf Citrix (Pharsight, St. Louis, MO).</p> |
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Nicht zutreffend. |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Folgt im Anschluss an die Tabelle. |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die | a) Nicht zutreffend, da Studie nicht randomisiert. Phase I: 49 Patienten (in zwei Schritten: 23 und 26) |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-----------------------|---|--|
| | a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | Schritt 1: 23 Patienten in vier Kohorten. Kohorte 1: 5 (5 µg/m ² /d) Kohorte 2: 7 (15 µg/m ² /d) Kohorte 3: 5 (30 µg/m ² /d) Kohorte 4: 6 (15/30 µg/m ² /d) Schritt 2: 26 Patienten in drei Altersgruppen (I: < 2; II: 2–6; III: 7–17). Phase II: 44 Patienten in drei Altersgruppen (I: < 2; II: 2–6; III: 7–17). b) Nicht zutreffend. c) Nicht zutreffend. Keine Randomisierung vorliegend. |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Nicht zutreffend, da nicht randomisiert. |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Zwischen 30. Januar 2012 und 3. Juni 2014 wurden 49 Patienten in Phase I und 44 Patienten in Phase II behandelt. Datum des Studienendes war der 24. Mai 2016. Hier hatten alle Patienten ein zweijähriges Follow-up durchlaufen oder waren aus der Studie ausgeschlossen worden bzw. verstorben. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Keine Angaben. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

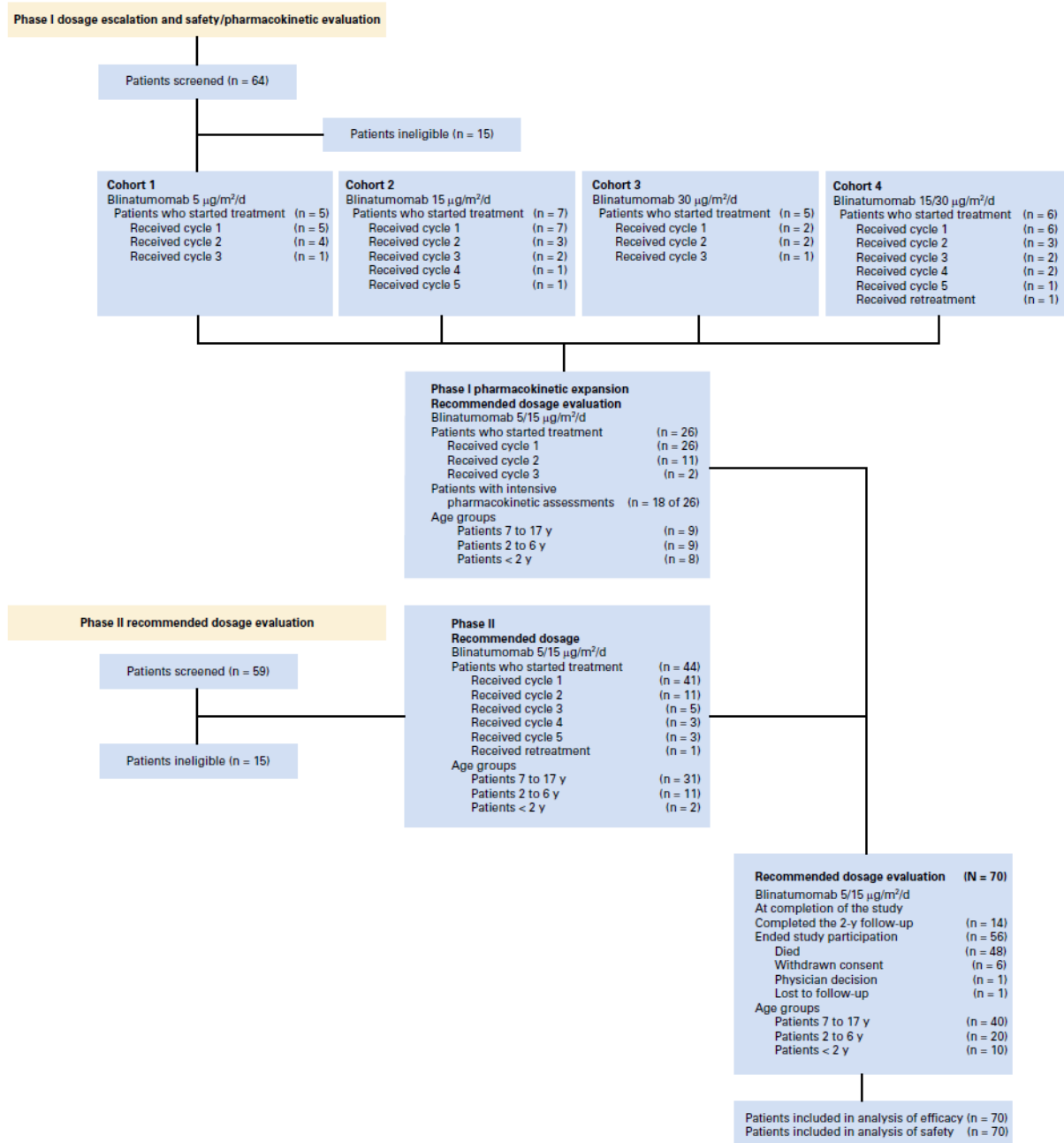


Abbildung 39: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie MT103-205

Quellen: Von Stackelberg et al. 2016 (15)

Tabelle 4-140 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Hijiya et al. 2011

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|--------------------|---|---|
| Studienziel | | |
| 2 b | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen | Diese Phase-II-Studie erhob die Wirksamkeit und Sicherheit von Clofarabin 40 mg/m ² /d, Cyclophosphamid 440mg/m ² /d und Etoposid 100 mg/m ² /d an fünf aufeinanderfolgenden Tagen bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender und/oder refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (r/r ALL). |
| Methoden | | |
| 3 | Studiendesign | |
| 3a | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | Es handelt sich um eine multi-institutionelle Studie der Phase II. |
| 3b | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | Keine Angaben |
| 4 | Probanden / Patienten | |
| 4a | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten | <p>Einschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter: 1–21 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose einer r/r ALL. • Karnofsky-Performance-Status (KPS) oder Lansky-Performance-Status (LPS) ≥ 50 %. • Keine offenkundige Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) • ≤ 3 vorhergehende Induktionsregime. • Ausreichende Leber-, Nieren-, Bauchspeicheldrüsen- und Herzfunktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ konjugiertes Serum-Bilirubin kleiner als oder gleich des altersgerechten Upper limit of normal (ULN) bei Auswertung des Gesamt-Bilirubins, Aspartat-Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3-fachen des ULN. ○ Kreatinin-Clearance ≥ 90 ml/min pro 1,73 m². ○ Serum-Amylase $\leq 2,0$-fachen des altersgerechten ULN. ○ LV-Verkürzungsfraction aus der Echokardiographie ≥ 26 % oder eine Auswurfraction ≥ 46 %. <p>Ausschlusskriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorangehende Therapie mit Clofarabin. • Vorangehende hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT). • Unkontrollierte systemische Infektion. • <14 Tage seit Ende einer vorangehenden zytotoxischen Therapie. • <7 Tage seit Ende einer vorangehenden biologischen Therapie. • Gleichzeitiges Vorhandensein einer schweren Erkrankung. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|--|--|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Organ dysfunktion in der Vergangenheit. • Nachweis einer viralen Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Infektion • Vorliegende Zirrhose. • Erhöhte Level an konjugiertem Bilirubin bei Studieneintritt. |
| 4b | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung | Keine Angaben |
| 5 | Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc. | <p>Die Patienten erhielten 40 mg/m² Clofarabin (intravenöse [i.v.] Infusion über zwei Stunden); Etoposid 10,0 mg/m² (i.v. Infusion über zwei Stunden) und Cyclophosphamid 440 mg/m² (i.v. Infusion über 30–60 min), jeweils täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen während der Induktionstherapie und an vier aufeinanderfolgenden Tagen während der Konsolidierungsphase. Knochenmarksaspirate erfolgten zwischen Tag 14 und 21 während des ersten Induktionszyklus, um den nächsten Behandlungszyklus zu bestimmen.</p> <p>Patienten mit $\geq 5\%$ Blasten erhielten einen zweiten Induktionszyklus. Bei $< 5\%$ Blasten konnte mit einer Konsolidierungstherapie fortgefahren werden.</p> <p>Die Patienten konnten bis zu zwei Induktionszyklen erhalten, gefolgt von einer Konsolidierungsphase mit maximal acht Zyklen insgesamt.</p> <p>Das Vorliegen von $> 5\%$ Blasten nach dem zweiten Induktionszyklus galt als Behandlungsversagen, die betreffenden Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Nach Entscheidung des Prüfarztes konnten Patienten jederzeit aus der Studie austreten, um eine alternative Therapie zu erhalten, HSZT eingeschlossen.</p> <p>Sowohl intrathekale Prophylaxe als auch Infektionsprophylaxe wurden gemäß Leitlinien der durchführenden Institution verabreicht.</p> <p>Dosisreduktion oder verzögerte Verabreichung der Dosis aufgrund von hämatologischer Toxizität waren während der Induktionszyklen nicht erlaubt. Bei Beginn des zweiten Zyklus konnten Dosisreduktionen oder eine verzögerte Verabreichung aufgrund von Toxizitäten erfolgen.</p> |
| 6 | Zielkriterien | |
| 6a | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abschätzung der Gesamt-Remissionsrate (Overall Remission Rate, ORR). <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit. • Verträglichkeit. • Rate der partiellen Remission (PR). • Dauer der Remission, definiert als Zeitraum vom Tag der Remission bis zum Tag der ersten objektiven Dokumentation eines Rezidivs oder des Todes. • Ereignisfreies Überleben (EFS). • Ereignisfreies Viermonatsüberleben. • Gesamtüberleben (Overall survival, OS), definiert als Zeitraum |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| | | <p>vom Tag der Verabreichung der ersten Clofarabin-Dosis bis zum Tag des Todes oder Tag der letzten Nachbeobachtung.</p> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Minimale Resterkrankung (MRD). • Nukleosidtransporter-Expriemierung. <p>Eine ORR war definiert als kumulative Anzahl der Responder (Patienten, die angesprochen haben) mit einer kompletten Remission (CR) oder CR ohne Erholung der Blutplättchenzahl (CRp). Es wurde das beste Ansprechen eines Patienten nach Induktion oder Reinduktion gewertet.</p> <p>Eine CR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein Nachweis zirkulierender Blasten oder extramedullärer Erkrankung. • Nachweis von M1-Knochenmark (<5 % Blasten im Knochenmark). • Erholung des peripheren Blutbildes (Blutplättchen $\geq 75 \times 10^9/l$ und absolute Neutrophilenzahl $\geq 0,75 \times 10^9/l$). <p>Eine CRp war definiert gemäß der Kriterien der CR mit Ausnahme der Erholung der Blutplättchenzahl. Diese war definiert als $\geq 20 \times 10^9$ und $< 75 \times 10^9$.</p> <p>Eine PR war wie folgt definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Verschwinden zirkulierender Blasten. • Nachweis von M2-Knochenmark ($\geq 5\%$ und $\leq 25\%$ Blasten im Knochenmark). • Nachweis normaler Vorläuferzellen. • Nachweis von M1-Knochenmark, das nicht einer CR oder CRp entsprach. <p>Eine MRD-Messung von $> 1/10.000$ Zellen ($> 0,01\%$) galt als positiv.</p> |
| 6b | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung | Nicht zutreffend. |
| 7 | Fallzahl | |
| 7a | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt? | <p>Mittels des Simon's optimal two-stage Design wurde die Phase II der Studie so geplant, dass die Nullhypothese mit einer $ORR \leq 20\%$ gegen die Alternativhypothese mit einer $ORR \geq 40\%$ getestet wurde.</p> <p>Unter der Annahme eines einseitigen α-Levels von 10% und einer Power von 80% sollten 25 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.</p> |
| 7b | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch | Nicht zutreffend. |
| 8 | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge | |
| 8a | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung | Nicht zutreffend. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-------------------|---|---|
| 8b | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung) | Nicht zutreffend. |
| 9 | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Nicht zutreffend. |
| 10 | Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu? | Nicht zutreffend. |
| 11 | Verblindung | |
| 11a | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Nicht zutreffend. Keine Verblindung. |
| 11b | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen | Nicht zutreffend. Keine Verblindung. |
| 12 | Statistische Methoden | |
| 12a | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien | Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Clofarabin erhielten, wurden in die Auswertung der primären Wirksamkeit eingeschlossen. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, wurden in die Auswertung zur Sicherheit eingeschlossen. Response-Raten wurden mittels deskriptiver Analysen beschrieben. Kaplan-Meier-Methoden wurden verwendet, um die Dauer der Remission sowie des Gesamtüberlebens abzuschätzen. Patienten, die sich zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung in Remission befanden, wurden zur Abschätzung der Dauer der Remission zensiert. Zusätzlich erfolgte eine Zensierung zum Zeitpunkt einer alternativen Therapie oder einer HSZT. Die Toxizität wurde anhand der National Cancer Institute Common Toxicity Criteria for AE, Version 3.0, klassifiziert. Ein unabhängiges Data Safety Monitoring Board (DSMB) überwachte die Sicherheit. |

| Item ^a | Charakteristikum | Studieninformation |
|-----------------------|--|--|
| 12b | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen | Nicht zutreffend. |
| Resultate | | |
| 13 | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | |
| 13a | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) Nicht zutreffend. b) 25 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wovon alle Patienten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. c) In die vorliegende Analyse wurden 25 Patienten einbezogen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. |
| 13b | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen | Keine Angabe. |
| 14 | Aufnahme / Rekrutierung | |
| 14a | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung | Keine Angabe. |
| 14b | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde | Keine Angaben. |
| a: nach CONSORT 2010. | | |

Stellen Sie für jede Studie
einem Flow-Chart gemäß

den Patientenfluss in
CONSORT dar.

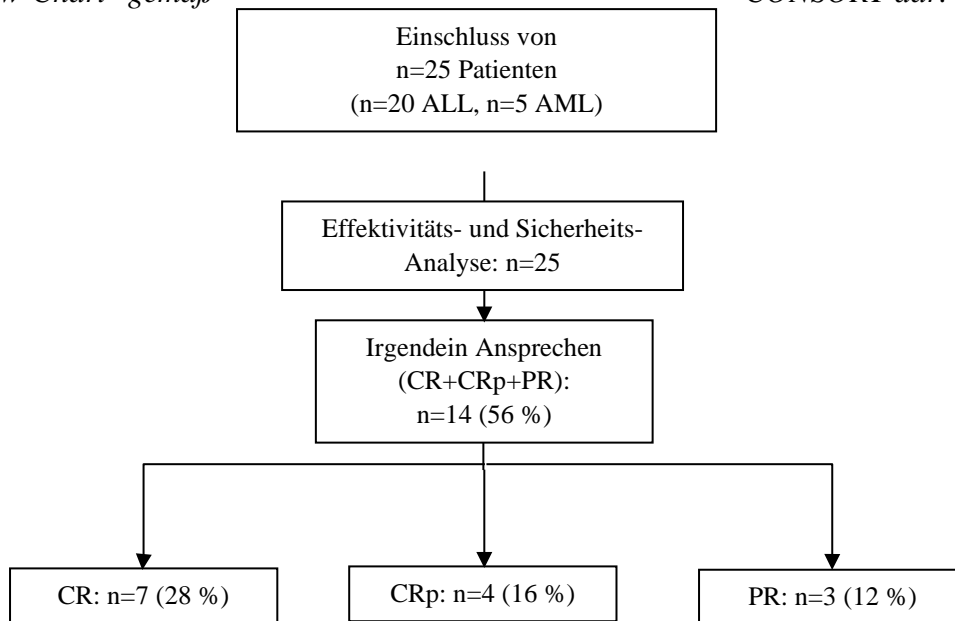


Abbildung 40: Patientenfluss nach CONSORT für die Studie CLO021800205

Quellen: Hijjiya et al. 2011 (19)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Bei den eingeschlossenen Studien handelt es sich um einarmige, offene Studien. Die Ergebnisse sind potenziell hoch verzerrt. Eine weitere Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch/niedrig) ist für diese Studien nicht angezeigt.

Tabelle 4-141 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

| Genauere Benennung der Quelle | Kürzel |
|-------------------------------|--------|
| | |
| | |

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

nein: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja: Die Patienten waren verblindet.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

ja: Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

ja: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
