

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Tisagenlecleucel**

**Nutzenbewertung nach Fristablauf**

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2023

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	8
1 Fragestellung.....	9
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	10
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	10
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	11
2.2.1 Studie ELIANA .....	11
2.2.2 Studie ENGISN .....	18
2.2.3 Studie B2001X.....	23
2.3 Endpunkte .....	28
2.3.1 Mortalität.....	28
2.3.2 Morbidität.....	29
2.3.3 Lebensqualität .....	34
2.3.4 Sicherheit .....	34
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	39
2.4 Statistische Methoden.....	41
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	42
2.6 Indirekter Vergleich .....	42
2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs .....	48
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien .....	49
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	49
3.2 Mortalität .....	54
3.3 Morbidität .....	56
3.4 Lebensqualität.....	56
3.5 Sicherheit .....	56
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	71
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel.....	71
4.2 Design und Methodik der Studien .....	72
4.3 Mortalität .....	75
4.4 Morbidität .....	76
4.5 Lebensqualität.....	76
4.6 Sicherheit .....	76
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	79
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	80
Referenzen .....	81
Anhang .....	83

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	10
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ELIANA (B2202) und der LTFU.....	11
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ELIANA .....	16
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ELIANA.....	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ENSIGN (B2205J) .....	18
Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ENSIGN.....	21
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie ENSIGN .....	22
Tabelle 8: Charakterisierung der Studie B2001X.....	23
Tabelle 9: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie B2001X.....	26
Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie B2001X .....	27
Tabelle 11: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU A2205B.....	28
Tabelle 12: Übersicht der Erhebungszeitpunkte in den Studien ELIANA und ENSIGN .....	39
Tabelle 13: Übersicht der Erhebungszeitpunkte in der Studie B2001X.....	40
Tabelle 14: Übersicht der identifizierten Confounder, deren Relevanz für das vorliegende Anwendungsgebiet und entsprechende Abbildbarkeit in Registerdaten .....	45
Tabelle 15: Übersicht über verwendete Confounder für das Propensity-Score-Modell.....	46
Tabelle 16: Übersicht über beobachtete Effekte des indirekten Vergleichs .....	48
Tabelle 17: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020.....	49
Tabelle 18: Charakterisierung der Populationen der Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019 und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020) .....	50
Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie LTFU A2205B.....	53
Tabelle 20: Folgetherapien in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X; SAS .....	53
Tabelle 21: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und der LTFU der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X (Datenschnitt: 03.05.2022); ITT-Population.....	54
Tabelle 22: Zusammenfassung der UE in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); SAS ....	57
Tabelle 23: Zusammenfassung der UE in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); SAS....	57
Tabelle 24: Zusammenfassung der UE in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS....	58
Tabelle 25: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5$ % in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); SAS.....	58
Tabelle 26: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5$ % in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); SAS .....	61
Tabelle 27: UE mit einer Inzidenz $\geq 10$ % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5$ % in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS.....	63

Tabelle 28: SUE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); SAS .....	65
Tabelle 29: SUE mit einer Inzidenz $\geq 5\%$ in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); SAS .....	66
Tabelle 30: SUE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS .....	67
Tabelle 31: AESI in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022) und der LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); SAS .....	68
Tabelle 32: AESI in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und der LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); SAS .....	69
Tabelle 33: AESI in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020) und der LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); SAS .....	70
Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022) und ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) sowie der LTFU der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X (Datenschnitt: 03.05.2022).....	80
Tabelle 35: Definition der Remission und eines Rezidivs angelehnt an Cheson et al. (2003) .....	84
Tabelle 36: Ansprechen (CR/CRi) nach Tisagenlecleucel-Infusion in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 01.07.2019), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); ITT-Population.....	84
Tabelle 37: MRD-Remission in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 01.07.2019), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); ITT-Population.....	85
Tabelle 38: Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 01.07.2019), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); FAS.....	85
Tabelle 39: Rezidivfreies Überleben mit Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); FAS.....	86
Tabelle 40: Ereignisfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); ITT-Population.....	87
Tabelle 41: Ereignisfreies Überleben mit Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); ITT-Population.....	88

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Design der Studie ELIANA .....	15
Abbildung 2: Design der Studie ENSIGN.....	21
Abbildung 3: Design der Studie B2001X.....	26
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie ELIANA (Datenschnitte: 17.11.2022 und 03.05.2022); ITT-Population .....	55
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie ENSIGN + LTFU A2205B (Datenschnitt: 03.05.2022); ITT-Population.....	55
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie B2001X + LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); ITT-Population.....	56
Abbildung 7: Verlauf der Nachbeobachtung in der Studie ELIANA und ENSIGN.....	83
Abbildung 8: Verlauf der Nachbeobachtung in der Studie B2001X.....	83
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); FAS.....	86
Abbildung 10: Kaplan-Maier-Kurve zum ereignisfreien Überleben mit Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); ITT-Population.....	88

## Abkürzungsverzeichnis

AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloSZT	allogene Stammzelltransplantation
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATE	Average Treatment Effect on the Population
ATT	Average Treatment Effect on the Treated
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CRI	Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete Response with Incomplete Hematologic Recovery)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMALL	German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
LPLV	Last Patient Last Visit
LTFU	Langzeitnachbeobachtung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
N	Anzahl
ORR	Gesamtremissionsrate (Overall Response Rate)
Ph <sup>+</sup>	Philadelphia-Chromosom positiv
PID	Patientenindividuelle Daten
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome
PR	Partielle Remission
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	refraktär/rezidiert
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Sicherheitspopulation
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch

SMQ	Standardised MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SLR	Systematische Literaturrecherche
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosin-Kinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tisagenlecleucel in seiner Sitzung am 28. November 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 4. September 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.



## 1 Fragestellung

Tisagenlecleucel (Kymriah®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [20I]:

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

Gemäß Fachinformation ist die Konzentration der CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen abhängig von der Indikation und dem Körpergewicht der Patientin / des Patienten. Bei Patientinnen/Patienten mit einem Körpergewicht bis zu 50 kg liegt die Dosis in einem Bereich von 0,2 bis  $5,0 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen pro kg Körpergewicht. Bei Patientinnen/Patienten mit einem Körpergewicht über 50 kg liegt die Dosis in einem Bereich von 0,1 bis  $2,5 \times 10^8$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff Tisagenlecleucel</b>				
ELIANA (CCTL019B2202) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
ENSIGN (CCTL019B2205J) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
B2001X (CTL019B2001X) <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Ja	
LTFU A2205B <sup>3)</sup> (CTL019A2205B)	Ja	Ja	Ja	
NIS B2041 <sup>4)</sup>	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine vergleichende Evidenz.</li> <li>- Keine ITT-Population.</li> <li>- Informationszugewinn gering durch kürzere Nachbeobachtungszeit als klinische Studien.</li> <li>- Unklar, ob Studienpopulation innerhalb des AWG.</li> </ul>
<b>Studien zu externen Kontrollen</b>				
PID-Kontrollkohorte aus Registern: ALL-REZ BFM ALL-SZT BFM GMALL	Ja	Ja	Nein	Siehe Kapitel 2.6.1.

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> Diese Phase-IIIb-Studie ermöglicht pädiatrischen und adoleszenten Patientinnen und Patienten die Behandlung mit Tisagenlecleucel, nachdem die zulassungsbegründende Studie ELIANA abgeschlossen ist und bis Tisagenlecleucel als Therapie regulär verfügbar ist.

<sup>3)</sup> Langzeitnachbeobachtung der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X unter einem separaten Studienprotokoll.

<sup>4)</sup> Nicht-Interventionelle Beobachtungsstudie auf Basis des CIBMTR- und EBMT-Registers.

Abkürzungen: AWG: Anwendungsgebiet; CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; EPAR: European Public Assessment Report; ITT: Intention-to-Treat; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; NIS: Nicht-interventionelle Studie; PID: Patientenindividuelle Daten; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studien entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

## Zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Tisagenlecleucel [19]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report für die Studien ELIANA und ENSIGN [2]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) sowie Zusatzanalysen der pivotalen Studie ELIANA [12,13]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP sowie Zusatzanalysen der Studie ENSIGN [14,15]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP sowie Zusatzanalysen der Studie B2001X [16,17]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP zum indirekten Vergleich von patientenindividuellen Registerdaten gegenüber den klinischen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X [5,6,7]
- Annual Safety Report und Studienprotokoll sowie Zusatzanalysen der Langzeitnachsbeobachtungsstudie A2205B [9,10,11]
- Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel vom 01.07.2020 [3]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf den Zulassungsstudien ELIANA, ENSIGN und B2001X. Für die ursprüngliche Zulassung wurden die pivotalen Studie ELIANA und die Studie ENSIGN eingereicht. Die Studie B2001X wurde supportiv eingereicht.

### 2.2.1 Studie ELIANA

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ELIANA (B2202) und der LTFU

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Studie ELIANA ist eine einarmige, multizentrische, internationale Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit r/r B-Zell-ALL.</p> <p><u>Vor Studieneinschluss</u>            Screening und vor Studieneinschluss (16–6 Wochen vor Infusion): Leukapherese (10–8 Wochen vor Infusion) zur Gewinnung von mononuklearen Zellen des peripheren Blutes und Herstellung von Tisagenlecleucel aus nicht mobilisierten Zellen. Für den Studieneinschluss musste das Leukaphereseprodukt von der herstellenden Fabrik akzeptiert werden.</p> <p><u>Nach Studieneinschluss</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Optionale Brückentherapie.</li> <li>○ Evaluation vor der LDC.</li> </ul> </li> <li>• Behandlung:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Falls erforderlich: LDC durch Gabe von Fludarabin oder Cyclophosphamid.</li> <li>○ An Tag 0 erfolgt die Infusion mit Tisagenlecleucel.</li> </ul> </li> </ul> <p>Der Zeitraum von Screening bis zur Infusion sollte nicht länger als 16 Wochen betragen.</p> <p><u>Primäre Nachbeobachtung (Studienmonat 1 bis Studienmonat 60 nach Infusion)</u>            Die primäre Nachbeobachtung war für eine Dauer von 5 Jahren ab dem Zeitpunkt der Infusion geplant.</p>

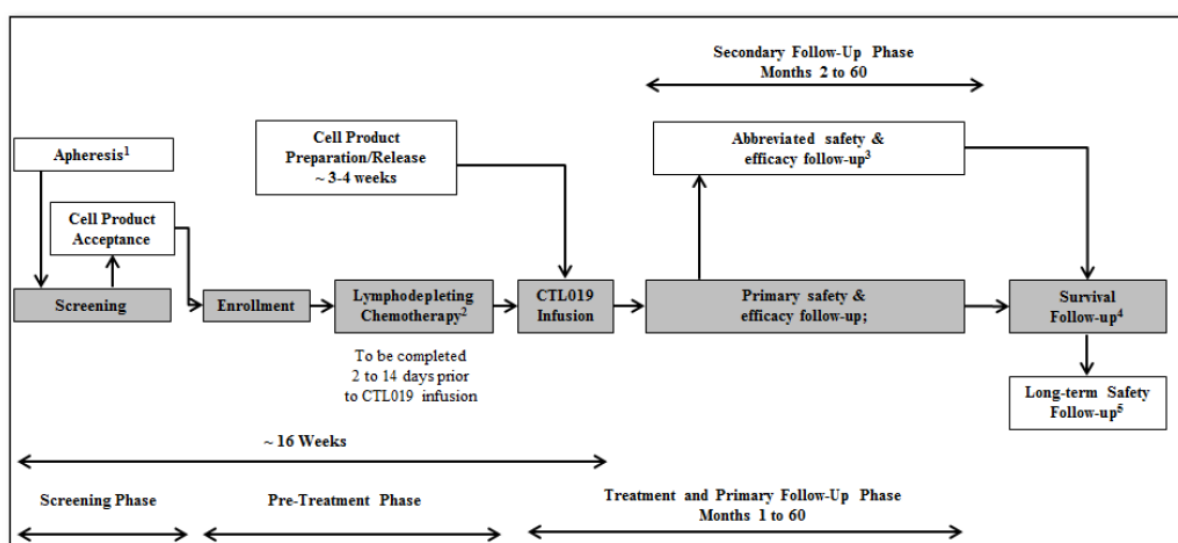
Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Sekundäre Nachbeobachtung (Studienmonat 2 bis Studienmonat 60 nach Infusion)</u> Der Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte, wenn vor Abschluss der primären Nachbeobachtungsphase ein Ereignis erfolgte, welches die Teilnahme an der primären Nachbeobachtungsphase beendet. Dazu zählten ein Rezidiv nach einer Remission, absehbare mangelnde Wirksamkeit der Behandlung, alloSZT nach Erreichen einer CR oder Rücknahme der Zustimmung zur Teilnahme an der primären Nachbeobachtung. Eine visualisierte Beschreibung findet sich in Abbildung 7.</p> <p><u>Langzeitnachbeobachtung (LTFU A2205B)</u> Nach Studienende können die Teilnehmenden an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung mit einer Dauer von bis zu 15 Jahren nach der Infusion teilnehmen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pädiatrische r/r B-Zell-ALL <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv ODER</li> <li>○ Knochenmarkrezidiv nach alloSZT und die SZT muss mind. 6 Monate vor der ersten Tisagenlecleucel-Infusion erfolgt sein ODER</li> <li>○ primär refraktär definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach 2 Zyklen eines Standard-Chemotherapieregimes oder chemorefraktär definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach einem Zyklus Standard-Chemotherapieregime bei rezidivierter Leukämie ODER</li> <li>○ Personen mit Ph<sup>+</sup> ALL, die intolerant sind oder auf 2 TKI-Behandlungen nicht angesprochen haben oder für die eine TKI-Behandlung kontraindiziert ist ODER</li> <li>○ Personen, die für eine alloSZT nicht geeignet sind aufgrund von Komorbiditäten, anderen Kontraindikationen gegenüber SZT, Fehlen eines passenden Spenders, vorangegangener SZT oder Ablehnen einer SZT als therapeutische Option nach einer dokumentierten Diskussion des Stellenwerts einer SZT mit ärztlichem Personal außerhalb des Studienteams.</li> </ul> </li> <li>• Rezidierte Patientinnen und Patienten: CD19-Expression im Knochenmark oder peripheren Blut gemessen mittels Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss.</li> <li>• Angemessene Organfunktion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierenfunktion beurteilt anhand von alters- und geschlechtsspezifischen maximalen Serumkreatinin-Spiegeln.</li> <li>○ ALT ≤ 5 × ULN für das entsprechende Alter.</li> <li>○ Bilirubin &lt; 2,0 mg/dl.</li> <li>○ Minimale Lungenfunktion definiert als ≤ Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung &gt; 91 % bei Raumluft.</li> </ul> </li> <li>• LVSF ≥ 28 % bestätigt durch Echokardiogramm oder LVEF ≥ 45 % bestätigt durch Echokardiogramm oder MUGA-Scan innerhalb von 7 Tagen vor Screening.</li> <li>• Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening.</li> <li>• Lebenserwartung &gt; 12 Wochen.</li> <li>• Alter von 3 (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose).</li> <li>• Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter &lt; 16 Jahre) ≥ 50 zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung.</li> <li>• Erfüllen aller Kriterien der jeweiligen Institution, um eine Leukapherese durchzuführen oder Vorhandensein eines angemessenen Leukaphereseprodukts.</li> <li>• Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte das Leukaphereseprodukt mit immobilisierten Zellen erhalten und akzeptiert haben.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung.</li> <li>• Personen mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarkversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom).</li> <li>• Personen mit Burkitt-Lymphom/-Leukämie.</li> <li>• Vorherige maligne Erkrankung, außer Karzinome in situ der Haut oder Zervix, die kurativ therapiert wurden und bei denen keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung besteht.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit einem anderen gentherapeutischen Produkt.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Anti-CD19-/Anti-CD3-Therapien oder jegliche andere Anti-CD19-Therapie.</li> <li>• Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis C (Test innerhalb 8 Wochen vor Screening) oder jegliche unkontrollierte Infektion zum Screening.</li> <li>• Positiver HIV-Test innerhalb 8 Wochen vor Screening.</li> <li>• Vorhandensein einer akuten (Grad 2 bis Grad 4) oder extensiven chronischen GvHD.</li> <li>• Aktive ZNS-Beteiligung durch die maligne Erkrankung (definiert als ZNS-3 gemäß NCCN-Leitlinie); Personen mit zurückliegender ZNS-Erkrankung, die effektiv behandelt wurden, sind für die Studienteilnahme geeignet.</li> <li>• Therapie mit einer anderen Prüfmedikation in den vergangenen 30 Tagen vor Screening.</li> <li>• Behandlung mit folgenden Medikamenten ist untersagt: Steroide, allogene Zelltherapie, GvHD-Therapie, Chemotherapie, ZNS-Prophylaxe, Radiotherapie, Anti-T-Zell-Antikörper.</li> </ul> <p><b>LTFU 2205B</b> Alle Personen, die eine CAR-T-Therapie unter einem Behandlungsprotokoll des pU im Rahmen einer klinischen Studie oder eines Managed Access Program erhalten haben, sind teilnahmeberechtigt. Dies gilt für die Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X. Außerdem musste eine separate Einverständniserklärung unterschrieben werden. Ausschlusskriterien wurden nicht präspezifiziert.</p>
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<p><b>Datenschnitt Studie ELIANA: 17.11.2022</b> Gescreent gesamt: N = 115 Eingeschlossen: N = 98 Intervention zugeteilt: N = 98<sup>1)</sup> Intervention erhalten: N = 80</p> <p><b>Datenschnitt LTFU 2205B: 03.05.2022</b> Geplant waren Interimsanalysen alle 5 Jahre und jährliche Sicherheitsberichte (gefordert durch die EMA). Weitere Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 04.02.2019 (ASR 2019)</li> <li>• Interimsanalyse: 05.05.2020 (Studie läuft 5 Jahre)</li> <li>• 04.05.2021 (ASR 2021)</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<p><b>Studienzentren</b> 25 Studienzentren in 11 Ländern: Australien (n = 1), Österreich (n = 1), Belgien (n = 1), Kanada (n = 2), Frankreich (n = 2), Deutschland (n = 1), Italien (n = 1), Japan (n = 1), Norwegen (n = 1), Spanien (n = 1), USA (n = 13).</p> <p><b>Studienzeitraum</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 08.04.2015</li> <li>• Rekrutierungsphase Hauptkohorte beendet: 01.07.2019<sup>1)</sup></li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: 22.11.2022</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen. Es liegt der finale Datenschnitt vom 17.11.2022 vor, mit dem die Studie protokollgemäß beendet worden ist.</p> <p><b>LTFU A220B</b> Informationen zum Übergang in die LTFU finden sich in Tabelle 17.</p>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> ORR gemessen durch Anteil der Personen mit CR und CRi innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion aller Personen, die mit Zellprodukten der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden.</li> <li>• Remission (MRD-negativ im Knochenmark) aller Personen innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• Remission (MRD-negativ im Knochenmark) aller Personen innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion, die mit Zellprodukten der US-amerikanischen Fertigungsstätte behandelt wurden.</li> <li>• Anteil Personen (%), die CR oder CRi zu Studienmonat 6 ohne zwischenzeitliche alloSZT erreicht haben.</li> <li>• Anteil Personen (%), die CR oder CRi erreichten und eine alloSZT erhielten, während sie in Remission waren vor Studienmonat 6.</li> <li>• Dauer der Remission.</li> <li>• Rezidivfreies Überleben, außer Teilpopulationen 1 und 2.</li> <li>• Ereignisfreies Überleben.</li> <li>• Gesamtüberleben.</li> <li>• PedsQL.</li> <li>• EQ-5D.</li> <li>• Remission an Tag 28 ± 4 Tage.</li> <li>• Einfluss der Tumorlast zu Baseline auf die Remission.</li> <li>• Qualität der Remission mittels MRD-Bestimmung.</li> <li>• Wirksamkeit, Sicherheit und Tisagenlecleucel-Pharmakokinetik bei Personen, die das Zellprodukt des Fraunhofer-Instituts erhielten.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse.</li> <li>• Pharmakokinetik.</li> </ul> <p><b>LTFU A2205B</b> <u>Primärer Endpunkt</u> Sicherheitsrelevante Ereignisse in den Bereichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue sekundäre Malignität.</li> <li>• Neuauftreten oder Verschlimmerung einer bereits bestehenden neurologischen Störung.</li> <li>• Neuauftreten oder Verschlimmerung einer früheren rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankung.</li> <li>• Erneutes Auftreten einer hämatologischen Störung.</li> <li>• Andere unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit der CAR-T-Zelltherapie.</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik.</li> <li>• Langzeiteffizienz (Status der primären Malignität bis zum Progress und Todesfälle).</li> <li>• Lymphozyten-Level.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Mit Amendment 6 des Studienprotokolls vom 21.03.2019 wurden 2 zusätzliche Kohorten spezifiziert. In Kohorte 1 sollten Personen mit einem zytogenetischen Hoch-Risiko beim Erstrezidiv aufgenommen werden, Kohorte 2 war für Personen vorgesehen, die Tisagenlecleucel innerhalb von 6 Monaten nach alloSZT erhalten haben. In Kohorte 1 wurde eine Person aufgenommen und für Kohorte 2 wurde keine Person rekrutiert. Da nur eine Person in Kohorte 1 eingeschlossen worden ist und die Rekrutierung aufgrund einer zu geringen Rekrutierungszahl eingestellt worden ist, wird die Hauptkohorte mit der zusätzlichen Person im Folgenden zusammen berücksichtigt.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; ASR: Annual Safety Report; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D: European Quality of Life 5-Dimension; GvHD: Graft-versus-Host-Reaktion; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVSF: Linksventrikuläre systolische Funktion; MRD: Minimale Resterkrankung; MUGA: Multiple Uptake Gated Acquisition; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ORR: Gesamtremissionsrate; PedsQL: Pediatric Quality of Life; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom positiv; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r/r: refraktär/rezidiert; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem.



<sup>1</sup> Performed prior to study entry.

<sup>2</sup> As indicated per protocol.

<sup>3</sup> Only for patients who drop out of the primary follow-up before Month 60

<sup>4</sup> Patients will be followed for survival until the end of trial, or until they are enrolled in the long-term follow-up.

<sup>5</sup> Long term safety follow-up conducted per health authority guidance under a separate protocol.

Abbildung 1: Design der Studie ELIANA

## Protokolländerungen

Das Originalprotokoll der Studie ELIANA wurde am 26.08.2014 erstellt. Insgesamt wurden 6 Amendments des Studienprotokolls vorgenommen. Die Angaben zur Studie ELIANA in Tabelle 2 beziehen sich auf Protokollversion 6 mit dem Datum 21.03.2019. In der folgenden Tabelle sind die Amendments und deren für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen aufgeführt. Nach Wiederaufnahme der Rekrutierung in Amendment 5, wurde diese in Amendment 7 wieder eingestellt. Durch die Rekrutierung von 1 Person wird diese Protokolländerung als nicht relevant erachtet.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ELIANA

Amendment	Wesentliche Änderungen
<b>Amendment 2</b> 22.05.2015 Eingeschlossen: N = 3 Behandelt: N = 1	Die Datenerhebung mittels PedsQL bei Kindern im Alter von 5 bis 7 Jahren ist nicht länger vorgesehen.
<b>Amendment 3</b> 13.04.2016 Eingeschlossen: N = 69 Behandelt: N = 41	<p><b>Dosis</b>            Die Dosis von Tisagenlecleucel wurde verändert von „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 × 10<sup>6</sup> Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 2,5 × 10<sup>8</sup> Tisagenlecleucel“ auf „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 × 10<sup>6</sup> Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patientinnen und Patienten ≤ 50 kg) oder 1,0 bis 2,5 × 10<sup>8</sup> Tisagenlecleucel (für Patientinnen und Patienten &gt; 50 kg).“</p> <p><b>MRD-Status-Bestimmung</b>            Die Methode zur Bestimmung des MRD-Status im Knochenmark wurde von Polymerase-Kettenreaktion auf Durchflusszytometrie umgestellt. Grund hierfür ist die „suboptimale“ Sensitivität der Polymerase-Kettenreaktion.</p> <p><b>Sekundäre Nachbeobachtungsphase</b>            In der sekundären Nachbeobachtungsphase wurden Follow-up-Untersuchungen durch lokales medizinisches Personal erlaubt. Zudem war ab diesem Zeitpunkt im sekundären Follow-up eine verkürzte Erhebung der Begleitmedikation und der UE vorgesehen.</p>
<b>Amendment 6</b> 21.03.2019 Eingeschlossen: N = 97 Behandelt: N = 79	<p><b>Rekrutierung weiterer Personen</b>            Screening von ca. 20 weiteren Personen zur Untersuchung zweier Teilpopulationen, von denen mind. 15 mit Tisagenlecleucel behandelt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personen mit hohem Rezidiv-Risiko<sup>1)</sup></li> <li>• Personen, die in den vergangenen 6 Monaten eine alloSZT erhalten haben und danach ein Rezidiv erlitten.</li> <li>• Änderung der Schweregradeinteilung des CRS von PGS-CRS (4 Schweregrade) zu einer modifizierten Einteilung nach CTCAE (5 Schweregrade).</li> </ul>

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

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MRD: Minimale Resterkrankung; PedsQL: Pediatric Quality of Life; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; UE: Unerwünschtes Ereignis.



## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention in der Studie ELIANA

Intervention
<p>Die Behandlung erfolgt mit Tisagenlecleucel, einem individuell hergestellten Zellprodukt aus autologen, mit einem CD19-TCR-ζ/4-1BB-Vektor transduzierten T-Zellen. Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: <math>2,0</math> bis <math>5,0 \times 10^6</math> Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Personen <math>\leq 50</math> kg) oder <math>1,0</math> bis <math>2,5 \times 10^8</math> Tisagenlecleucel (für Personen <math>&gt; 50</math> kg)<sup>1)</sup>. Die Behandlung für die Patientinnen und Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Dosisänderungen waren in der Studie nicht vorgesehen.</p> <p><u>Vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel</u> ist eine Konditionierung mit einer LDC empfohlen: Fludarabin (täglich <math>30 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich <math>500 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).</p> <p>Wenn es bei Patientinnen oder Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder sie auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der LDC durchgeführt wurde, nicht ansprechen, ist wie folgt vorzugehen: Cytarabin (täglich <math>500 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 2 Tage) und Etoposid (täglich <math>150 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).</p> <p>Liegt die Anzahl der weißen Blutzellen 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion bei <math>\leq 1.000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math>, ist eine LDC nicht notwendig.</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begleitmedikationen mit systemischen Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten sind nicht erlaubt, außer diese werden als physiologische Ersatztherapie für Hydrokortison oder im Falle eines lebensbedrohlichen Notfalls eingesetzt.</li> <li>• Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF).</li> <li>• Kurzwirksame G-CSF sollten nicht innerhalb von 72 Stunden nach der Tisagenlecleucel-Infusion verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist; langwirksame G-CSF sollten nicht innerhalb von 10 Tagen nach der Tisagenlecleucel-Infusion verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist.</li> <li>• Steroide: Innerhalb von 72 Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion musste die Steroidtherapie beendet werden, eine physiologische Steroidersatztherapie mit <math>&lt; 12 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math> war erlaubt.</li> <li>• Allogene Zelltherapie: Mind. 6 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion musste die allogene Zelltherapie abgeschlossen sein.</li> <li>• Therapie gegen GvHD: Jegliche systemische Therapie gegen GvHD muss mind. 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden, um sicherzustellen, dass GvHD nicht erneut auftritt.</li> <li>• Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TKI und Hydroxyurea müssen mind. 72 Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden.</li> <li>○ Folgende Medikamente dürfen nicht gleichzeitig mit der LDC angewendet werden bzw. müssen mind. 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden: Vincristin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Methotrexat <math>&lt; 25 \text{ mg/m}^2</math>, Cytosin-Arabinosid <math>&lt; 100 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math>, Asparaginase (nicht PEGyliert).</li> <li>○ Asparaginase (PEGyliert) muss mind. 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden.</li> <li>○ Folgende Medikamente müssen mind. 2 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden: Salvage-Chemotherapie (z. B. Clofarabin, Cytosin-Arabinosid <math>&gt; 100 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math>, Anthrazykline, Cyclophosphamid, Methotrexat <math>\geq 25 \text{ mg/m}^2</math>).</li> </ul> </li> <li>• ZNS-Erkrankungsprophylaxe soll mind. 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet sein.</li> <li>• Radiotherapie: Beendigung mind. 2 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion, mit Ausnahme Radiotherapie des ZNS, welche bereits 8 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden muss.</li> <li>• Anti-T-Zell-Antikörper: Jegliche Gabe innerhalb 8 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion ist nicht erlaubt.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Tocilizumab bei moderaten bis schweren Anzeichen oder Symptomen eines CRS.</p>

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

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GvHD: Graft-versus-Host-Reaktion; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; PEG: Polyethylenglycol; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## 2.2.2 Studie ENIGN

Tabelle 5: Charakterisierung der Studie ENIGN (B2205J)

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Studie ENIGN ist eine in den USA durchgeführte, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit r/r B-Zell-ALL und B-Zell lymphoblastischer Lymphome.</p> <p><u>Vor Studieneinschluss</u>  Screening und vor Studieneinschluss (10–6 Wochen vor Infusion): Leukapherese (10–8 Wochen vor Infusion) zur Gewinnung von mononuklearen Zellen des peripheren Blutes und Herstellung von Tisagenlecleucel aus nicht mobilisierten Zellen.</p> <p><u>Nach Studieneinschluss</u>  Vorbehandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Optionale Brückentherapie.</li> <li>• Evaluation vor der LDC.</li> </ul> Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falls erforderlich: LDC durch Gabe von Fludarabin oder Cyclophosphamid.</li> <li>• An Tag 0 erfolgt die Infusion mit Tisagenlecleucel.</li> </ul> </p> <p><u>Primäre Nachbeobachtung</u>  Die primäre Nachbeobachtung war für eine Dauer von 5 Jahren ab dem Zeitpunkt der Infusion geplant.</p> <p><u>Sekundäre Nachbeobachtung</u>  Der Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase erfolgte, wenn vor Abschluss der primären Nachbeobachtungsphase ein Ereignis erfolgte, welches die Teilnahme an der primären Nachbeobachtungsphase beendet. Dazu zählten ein Rezidiv nach einer Remission, absehbare mangelnde Wirksamkeit der Behandlung, alloSZT nach Erreichen einer CR oder Rücknahme der Zustimmung zur Teilnahme an der primären Nachbeobachtung. Eine visualisierte Beschreibung findet sich in Abbildung 7.</p> <p><u>Langzeitnachbeobachtung</u>  Nach Studienende können die Teilnehmenden an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung mit einer Dauer von bis zu 15 Jahren nach der Infusion teilnehmen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pädiatrische r/r B-Zell-ALL oder lymphoblastisches Lymphom: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv ODER</li> <li>○ Knochenmarkrezidiv nach alloSZT und die SZT muss mind. 6 Monate vor der ersten Tisagenlecleucel-Infusion erfolgt sein ODER</li> <li>○ primär refraktär definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach 2 Zyklen eines Standard-Chemotherapieregimes oder chemorefraktär definiert als Nicht-</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Erreichen einer CR nach einem Zyklus Standard-Chemotherapieregime bei rezidivierter Leukämie ODER</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Personen mit Ph<sup>+</sup> ALL, die intolerant sind oder auf 2 TKI-Behandlungen nicht angesprochen haben oder für die eine TKI-Behandlung kontraindiziert ist ODER</li> <li>○ Personen, die für eine alloSZT nicht geeignet sind aufgrund von Komorbiditäten, anderen Kontraindikationen gegenüber SZT, Fehlen eines passenden Spenders, vorangegangener SZT oder Ablehnen einer SZT als therapeutische Option nach einer dokumentierten Diskussion des Stellenwerts einer SZT mit ärztlichem Personal außerhalb des Studienteams.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rezidierte Patientinnen und Patienten: CD19-Expression im Knochenmark oder peripheren Blut gemessen mittels Durchflusszytometrie innerhalb von 3 Monaten vor Studieneinschluss.</li> <li>● Angemessene Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierenfunktion beurteilt anhand Kreatinin-Clearance, GFR oder anhand von alters- und geschlechtsspezifischen maximalen Serumkreatinin-Spiegeln.</li> <li>○ ALT ≤ 5 × ULN für das entsprechende Alter.</li> <li>○ Bilirubin &lt; 2,0 mg/dl.</li> <li>○ Minimale Lungenfunktion definiert als ≤ Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung &gt; 91 % bei Raumluft.</li> </ul> </li> <li>● LVSF ≥ 28 % bestätigt durch Echokardiogramm oder LVEF ≥ 45 % bestätigt durch Echokardiogramm oder MUGA-Scan innerhalb von 7 Tagen vor Screening.</li> <li>● Knochenmark mit ≥ 5 % Lymphoblasten gemäß morphologischer Untersuchung bei Screening.</li> <li>● Lebenserwartung &gt; 12 Wochen.</li> <li>● Alter von 3 (zum Zeitpunkt des Screenings) bis 21 Jahren (zum Zeitpunkt der initialen Diagnose).</li> <li>● Karnofsky-Performance-Status (Alter ≥ 16 Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter &lt; 16 Jahre) ≥ 50 zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>● Unterschriebene schriftliche Einverständniserklärung.</li> <li>● Personen mit ZNS-Beteiligung der ALL, definiert als ZNS-3-Status, können in die Studie eingeschlossen werden. Die Tisagenlecleucel-Gabe kann jedoch erst erfolgen, wenn die betreffenden Personen einen ZNS-Status 1 oder 2 aufweisen.</li> <li>● Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, musste die Fertigungsstätte das Leukaphereseprodukt mit immobilisierten Zellen erhalten und akzeptiert haben.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung.</li> <li>● Personen mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarkversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom).</li> <li>● Personen mit Burkitt-Lymphom/-Leukämie.</li> <li>● Vorherige maligne Erkrankung, außer Karzinome in situ der Haut oder Zervix, die kurativ therapiert wurden und bei denen keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung besteht.</li> <li>● Vorherige Behandlung mit einem anderen gentherapeutischen Produkt.</li> <li>● Vorherige Behandlung mit Anti-CD19-/Anti-CD3-Therapien oder jegliche andere Anti-CD19-Therapie.</li> <li>● Vorhandensein einer akuten (Grad 2 bis Grad 4) oder extensiven chronischen GvHD.</li> <li>● Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis C (Test innerhalb 8 Wochen vor Screening) oder jegliche unkontrollierte Infektion zum Screening.</li> <li>● Positiver HIV-Test innerhalb 8 Wochen vor Screening.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<b>Datenschnitt: 24.05.2019</b> Gescreent gesamt: N = 85 Eingeschlossen: N = 75 Intervention zugeteilt: N = 75 Intervention erhalten: N = 64
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>Studienzentren</b> 9 Studienzentren in den USA.  <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite, erste Person: 14.08.2014</li> <li>• Erste Visite, letzte Person: 22.09.2017</li> <li>• Infusion erste Person: 23.09.2014</li> <li>• Infusion letzte Person: 05.12.2017</li> <li>• Letzter Visite, letzte Person: 24.05.2019</li> </ul> Nach Studienende am 24.05.2019 wurden 31 Personen in der LTFU weiterverfolgt.
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> ORR (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Gabe.  <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteil Personen mit CR oder CRi zu Studienmonat 6 ohne alloSZT zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Bewertung der Remission zu Studienmonat 6.</li> <li>• Anteil Personen mit CR oder CRi, die eine alloSZT während der Remission vor Bewertung der Remission zu Studienmonat 6 erhielten.</li> <li>• Dauer der Remission.</li> <li>• CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark.</li> <li>• Rezidivfreies Überleben.</li> <li>• Ereignisfreies Überleben.</li> <li>• Gesamtüberleben.</li> <li>• Remission an Tag 28 ± 4 Tage.</li> <li>• Einfluss der Gesamtumorlast zu Baseline auf die Remission.</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse.</li> <li>• Pharmakokinetik.</li> </ul>

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; GvHD: Graft-versus-Host-Reaktion; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVSF: Linksventrikuläre systolische Funktion; MUGA: Multiple Uptake Gated Acquisition; MRD: Minimale Resterkrankung; ORR: Gesamtremissionsrate; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom positiv; r/r: refraktär/rezidiert; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem.

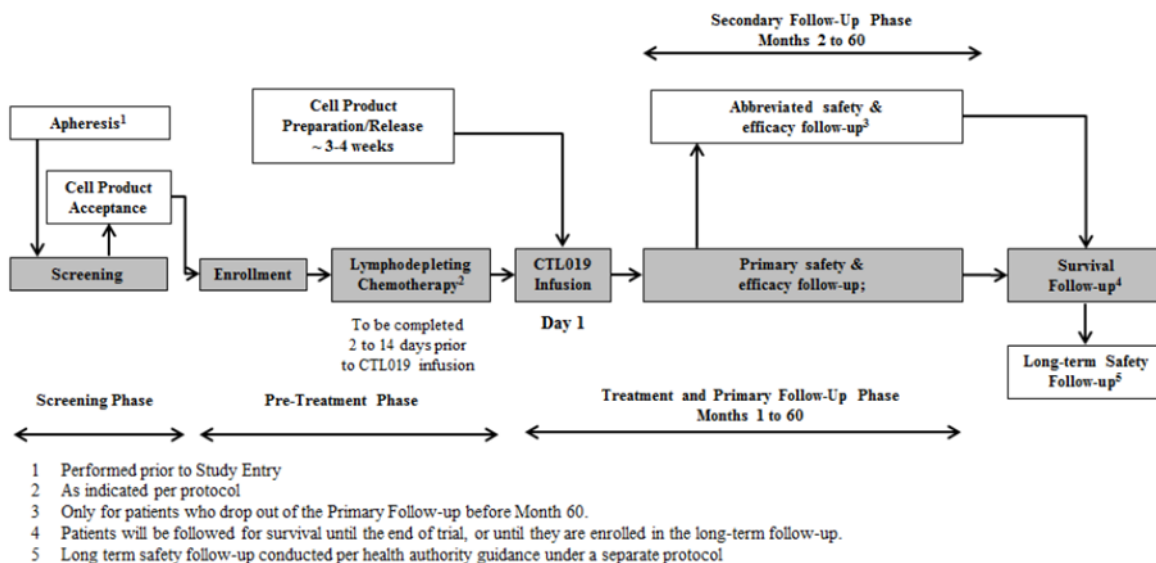


Abbildung 2: Design der Studie ENSIGN

### Protokolländerungen

Das Originalprotokoll der Studie ENSIGN wurde am 13.06.2014 erstellt. Bis zum Abschluss der Studie wurden 3 Amendments des Studienprotokolls vorgenommen. Die Angaben zur Studie ENSIGN in Tabelle 5 beziehen sich auf Protokollversion 3 mit dem Datum 28.04.2016. In der folgenden Tabelle sind die Amendments und deren für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen aufgeführt.

Tabelle 6: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ENSIGN

Amendment	Wesentliche Änderungen
<b>Amendment 2</b> 28.08.2015 Eingeschlossen: N = 33 Behandelt: N = 27	<b>Herstellungsprozess</b> Umstellung des Herstellungsprozesses von Tisagenlecleucel von den Prozessen der University of Pennsylvania auf die CMC-Herstellungsprozesse des pU.  <b>Nachbeobachtungsdauer</b> Verlängerung der Dauer der Nachbeobachtung im primären Follow-up von 1 auf 5 Jahre und Anpassen der Kriterien für den Eintritt in die sekundäre Nachbeobachtungsphase.
<b>Amendment 3</b> 28.04.2016 Eingeschlossen: N = 35 Behandelt: N = 29	<b>Dosis</b> Die Dosis von Tisagenlecleucel wurde verändert von: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 × 10 <sup>6</sup> Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht mit einer Maximaldosis von 2,5 × 10 <sup>8</sup> Tisagenlecleucel“ auf: „Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis 5,0 × 10 <sup>6</sup> Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Patientinnen und Patienten ≤ 50 kg) oder 1,0 bis 2,5 × 10 <sup>8</sup> Tisagenlecleucel (für Patientinnen und Patienten > 50 kg).“  <b>Sekundäre Nachbeobachtungsphase</b> In der sekundären Nachbeobachtungsphase wurden Follow-up-Untersuchungen durch lokales medizinisches Personal erlaubt. Zudem war ab diesem Zeitpunkt im sekundären Follow-up eine verkürzte Erhebung der Begleitmedikation und der UE vorgesehen.

Abkürzungen: CMC: Chemistry/Manufacturing/Control; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in der Studie ENSIGN

Intervention
<p>Die Behandlung erfolgt mit Tisagenlecleucel, einem individuell hergestellten Zellprodukt aus autologen, mit einem CD19-TCR-ζ (oder CD3-ζ)/4-1BB-Vektor transduzierten T-Zellen. Tisagenlecleucel wird als einzelne intravenöse Infusion verabreicht: 2,0 bis <math>5,0 \times 10^6</math> Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Personen <math>\leq 50</math> kg) oder 1,0 bis <math>2,5 \times 10^8</math> Tisagenlecleucel (für Personen <math>&gt; 50</math> kg)<sup>1)</sup>. Die Behandlung für die Patientinnen und Patienten bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Dosisänderungen waren in der Studie nicht vorgesehen.</p> <p><u>Vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel</u> ist eine Konditionierung mit einer LDC empfohlen: Fludarabin (täglich 30 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 500 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).</p> <p>Wenn es bei Patientinnen oder Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder sie auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der LDC durchgeführt wurde, nicht ansprechen, ist wie folgt vorzugehen: Cytarabin (täglich 500 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 2 Tage) und Etoposid (täglich 150 mg/m<sup>2</sup> i. v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).</p> <p>Liegt die Anzahl der weißen Blutzellen 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion bei <math>\leq 1.000</math> Zellen/<math>\mu</math>l, ist eine LDC nicht notwendig.</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Begleitmedikationen mit systemischen Kortikosteroiden oder immunsuppressiven Medikamenten sind vor oder nach der Tisagenlecleucel-Infusion nicht erlaubt, außer diese werden als physiologische Ersatztherapie für Hydrokortison oder im Falle eines lebensbedrohlichen Notfalls eingesetzt.</li> <li>• Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierende Faktor (GM-CSF).</li> <li>• Kurzwirksame G-CSF sollten nicht innerhalb von 72 Stunden nach der Tisagenlecleucel-Infusion verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist; langwirksame G-CSF sollten nicht innerhalb von 10 Tagen nach der Tisagenlecleucel-Infusion verabreicht werden oder nachdem CRS überwunden ist.</li> <li>• Steroide: Innerhalb von 72 Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion musste die Steroidtherapie beendet werden, eine physiologische Steroidersatztherapie mit <math>&lt; 12</math> mg/m<sup>2</sup>/Tag war erlaubt.</li> <li>• Allogene Zelltherapie: Mind. 6 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion musste die allogene Zelltherapie abgeschlossen sein.</li> <li>• Therapie gegen GvHD: Jegliche systemische Therapie gegen GvHD muss mind. 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden, um sicherzustellen, dass GvHD nicht erneut auftritt.</li> <li>• Chemotherapie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ TKI und Hydroxyurea müssen mind. 72 Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden.</li> <li>○ Folgende Medikamente dürfen nicht gleichzeitig mit der LDC angewendet werden bzw. müssen mind. 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden: Vincristin, 6-Mercaptopurin, 6-Thioguanin, Methotrexat <math>&lt; 25</math> mg/m<sup>2</sup>, Cytosin-Arabinosid <math>&lt; 100</math> mg/m<sup>2</sup>/Tag, Asparaginase (nicht PEGyliert).</li> <li>○ Asparaginase (PEGyliert) muss mind. 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden.</li> <li>○ Folgende Medikamente müssen mind. 2 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden: Salvage-Chemotherapie (z. B. Clofarabin, Cytosin-Arabinosid <math>&gt; 100</math> mg/m<sup>2</sup>/Tag, Anthrazykline, Cyclophosphamid, Methotrexat <math>\geq 25</math> mg/m<sup>2</sup>).</li> </ul> </li> <li>• ZNS-Erkrankungsprophylaxe soll mind. 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet sein.</li> <li>• Strahlentherapie: Strahlentherapie, die nicht auf ZNS gerichtet ist, muss mind. 2 Wochen vor Tisagenlecleucel-Gabe beendet sein, ZNS-gerichtete Strahlentherapie muss mind. 8 Wochen vor Tisagenlecleucel-Gabe beendet sein.</li> <li>• Anti-T-Zell-Antikörper: Jegliche Gabe innerhalb 8 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion ist nicht erlaubt.</li> </ul>
<p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Tocilizumab bei moderaten bis schweren Anzeichen oder Symptomen eines CRS.</p>

<sup>1)</sup> Die Dosierung des Zellprodukts entsprach bis Amendment 3 des Studienprotokolls (28.04.2016) nicht vollständig den Vorgaben der Fachinformation. Für Personen mit einem Körpergewicht von mehr als 50 kg war in der Studie ENSIGN eine Maximaldosis von  $2,5 \times 10^8$  Zellen statt laut Fachinformation 1,0 bis  $2,5 \times 10^8$  Zellen vorgesehen. Bis Amendment 3 wurden 29 Personen mit Tisagenlecleucel behandelt.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; GvHD: Graft-versus-Host-Reaktion; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; PEG: Polyethylenglycol; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor; ZNS: Zentrales Nervensystem.

### 2.2.3 Studie B2001X

Tabelle 8: Charakterisierung der Studie B2001X

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Studie B2001X ist eine einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie zur Generierung weiterer Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bis zur kommerziellen Verfügbarkeit von Tisagenlecleucel für Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene mit r/r B-Zell-ALL.</p> <p><u>Primäre Nachbeobachtung</u> Die primäre Nachbeobachtung war für eine Dauer von 12 Monaten ab dem Zeitpunkt der Infusion geplant.</p> <p><u>Langzeitnachbeobachtung (LTFU A2205B)</u> Der Eintritt in die Langzeitnachbeobachtung erfolgte, wenn vor Abschluss der primären Nachbeobachtungsphase ein Ereignis erfolgte, welches die Teilnahme an der primären Nachbeobachtungsphase beendet. Dazu zählten ein Rezidiv nach einer Remission, mangelnde Wirksamkeit der Behandlung, alloSZT nach Erreichen einer CR oder Rücknahme der Zustimmung zur Teilnahme an der primären Nachbeobachtung. Eine visualisierte Beschreibung findet sich in Abbildung 8.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• r/r B-Zell-ALL <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv ODER</li> <li>○ Knochenmarkrezidiv nach alloSZT und die SZT muss mind. 4 Monate vor der ersten Tisagenlecleucel-Infusion erfolgt sein und in mind. 12 Wochen Abstand zur Leukapherese ODER</li> <li>○ primär refraktär definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach 2 Zyklen eines Standard-Chemotherapieregimes oder chemorefraktär definiert als Nicht-Erreichen einer CR nach einem Zyklus Standard-Chemotherapieregime bei rezidivierter Leukämie ODER</li> <li>○ Personen mit Ph<sup>+</sup> ALL, die intolerant sind oder auf 2 TKI-Behandlungen nicht angesprochen haben oder für die eine TKI-Behandlung kontraindiziert ist ODER</li> <li>○ Personen, die für eine alloSZT nicht geeignet sind aufgrund von Komorbiditäten, anderen Kontraindikationen gegenüber des Konditionierungsregimes der SZT, Fehlen eines passenden Spenders, vorangegangener SZT oder Ablehnen einer SZT als therapeutische Option nach einer dokumentierten Diskussion des Stellenwerts einer SZT mit ärztlichem Personal außerhalb des Studienteams.</li> </ul> </li> <li>• Rezidierte Personen: CD19-Expression im Knochenmark oder peripheren Blut gemessen mittels Durchflusszytometrie innerhalb 3 Monate vor Studieneinschluss.</li> <li>• Angemessene Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierenfunktion beurteilt anhand von alters- und geschlechtsspezifischen maximalen Serumkreatinin-Spiegeln.</li> <li>○ ALT <math>\leq 5 \times</math> ULN für das entsprechende Alter</li> <li>○ Bilirubin <math>&lt; 2,0</math> mg/dl.</li> <li>○ Minimale Lungenfunktion definiert als <math>\leq</math> Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung <math>&gt; 91</math> % bei Raumluft.</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LVSF <math>\geq 28</math> % bestätigt durch Echokardiogramm oder LVEF <math>\geq 45</math> % bestätigt durch Echokardiogramm oder MUGA-Scan innerhalb von 7 Tagen vor Screening.</li> <li>• Lebenserwartung <math>&gt; 12</math> Wochen.</li> <li>• Alter <math>&lt; 26</math> Jahre.</li> <li>• Karnofsky-Performance-Status (Alter <math>\geq 16</math> Jahre) oder Lansky-Performance-Status (Alter <math>&lt; 16</math> Jahre) <math>\geq 50</math> zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Vorher mit Blinatumomab behandelte Personen, wenn sie beim Screening eine mittels Durchflusszytometrie nachweisbare CD+19-Expression und bestätigte Abwesenheit von CD19-Blasten aufweisen; mind. einwöchige Auswaschphase nach der letzten Dosis Blinatumomab bis zum Start der Leukapherese; vorher mit Blinatumomab behandelte Personen ohne Nachweis einer MRD, d. h. <math>&lt; 0,01</math> % leukämische Blasten, werden ausgeschlossen; Blinatumomab darf nicht als Bridging-Therapie vor der Tisagenlecleucel-Infusion angewendet werden, während eine Person die Herstellung von Tisagenlecleucel abwartet.</li> <li>• Erfüllen aller Kriterien der jeweiligen Institution, um eine Leukapherese durchzuführen oder Vorhandensein eines angemessenen Leukaphereseprodukts.</li> <li>• Kriterien für die Durchführung einer Leukapherese: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ALC <math>\geq 500</math> <math>\mu\text{l}</math> (<math>0,5 \times 10^9/\text{l}</math>); wenn ALC <math>&lt; 500</math> <math>\mu\text{l}</math> muss CD3-ALC <math>\geq 150</math> <math>\mu\text{l}</math> sein.</li> <li>○ Keine aktive oder vorherige Hepatitis B oder C innerhalb 30 Tagen vor Leukapherese.</li> <li>○ Keine zytotoxische Chemotherapie innerhalb 2 Wochen vor Leukapherese.</li> <li>○ Intrathekale Chemotherapie muss innerhalb von 7 Tagen vor Leukapherese gestoppt werden.</li> <li>○ Steroide müssen <math>&gt; 72</math> Stunden oder 5 Halbwertszeiten vor Leukapherese gestoppt werden.</li> <li>○ Immunmodulatorische Arzneimittel (Interferone, TNF-Inhibitoren) sollten <math>\geq 2</math> Wochen vor Leukapherese gestoppt werden.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv einer isolierten extramedullären Erkrankung.</li> <li>• Personen mit begleitenden genetischen Syndromen, die mit Knochenmarkversagen assoziiert sind (außer Down-Syndrom).</li> <li>• Personen mit Burkitt-Lymphom/-Leukämie.</li> <li>• Vorherige maligne Erkrankung, außer Karzinome in situ der Haut oder Zervix, die kurativ therapiert wurden und bei denen keine Hinweise auf eine aktive Erkrankung besteht.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit einem anderen gentherapeutischen Produkt.</li> <li>• Vorherige Behandlung mit Anti-CD19-/Anti-CD3-Therapien oder jegliche andere Anti-CD19-Therapie, mit Ausnahme von mit Blinatumomab behandelten Personen bei Erfüllen weiterer bestimmter Einschlusskriterien.</li> <li>• Aktive oder latente Hepatitis B oder aktive Hepatitis C (Test innerhalb 8 Wochen vor Screening) oder jegliche unkontrollierte Infektion zum Screening.</li> <li>• Positiver HIV-Test innerhalb 8 Wochen vor Screening.</li> <li>• Vorhandensein einer akuten (Grad 2 bis Grad 4) oder extensiven chronischen GvHD.</li> <li>• Unkontrollierte, akute lebensbedrohliche Infektion zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Vorheriger Herzinfarkt, Angina pectoris oder Koronararterien-Bypass innerhalb 6 Monate vor Studienstart.</li> <li>• Aktive ZNS-Beteiligung durch die maligne Erkrankung (definiert als ZNS-3 gemäß NCCN-Leitlinie); Personen mit zurückliegender ZNS-Erkrankung, die effektiv behandelt wurden, sind für die Studienteilnahme geeignet.</li> </ul>



Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	<b>Datenschnitt: 13. Oktober 2020</b> Gescreent gesamt: N = 81 Eingeschlossen: N = 74 Intervention zugeteilt: N = 74 Intervention erhalten: N = 69
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>Studienzentren</b> 11 Studienzentren in 9 Ländern: Europa (8), Kanada (2), Japan (1). <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erster Patient, erste Visite: 24.04.2017</li> <li>• Letzter Patient, letzte Visite 13.10.2020</li> </ul> Die Studie ist zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung abgeschlossen. Es liegt der finale Datenschnitt vom 13.10.2020 vor, mit dem die Studie protokollgemäß beendet worden ist.
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Primärer Endpunkt</b> Gesamtaufreten von UE inklusive SUE, AESI und Laborparametern, die nach Tisagenlecleucel-Infusion aufgetreten sind. <b>Sekundäre Endpunkte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR (CR + CRi) innerhalb von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• Remission (MRD-negativ im Knochenmark) aller Personen innerhalb von 3 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• ORR zu 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion ohne eine alloSZT erhalten zu haben.</li> <li>• Anteil der Personen mit CR oder CRi, die in Remission vor der Bewertung der Remission eine alloSZT zu Studienmonat erhalten haben.</li> <li>• Anteil der Personen mit alloSZT.</li> <li>• Dauer der Remission.</li> <li>• CR oder CRi mit MRD-negativem Knochenmark.</li> <li>• Rezidivfreies Überleben.</li> <li>• Ereignisfreies Überleben.</li> <li>• Gesamtüberleben.</li> <li>• Remission an Tag 28 ± 4 Tage.</li> <li>• Einfluss der Gesamtumorlast zu Baseline auf die Remission.</li> </ul>

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALC: Lymphozytenzahl; ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; ALT: Alanin-Aminotransferase; CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; GvHD: Graft-versus-Host-Reaktion; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVSF: Linksventrikuläre systolische Funktion; MRD: Minimale Resterkrankung; MUGA: Multiple Uptake Gated Acquisition; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ORR: Gesamtremissionsrate; Ph<sup>+</sup>: Philadelphia-Chromosom positiv; r/r: refraktär/rezidiert; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TNF: Tumornekrosefaktor; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal; ZNS: Zentrales Nervensystem.

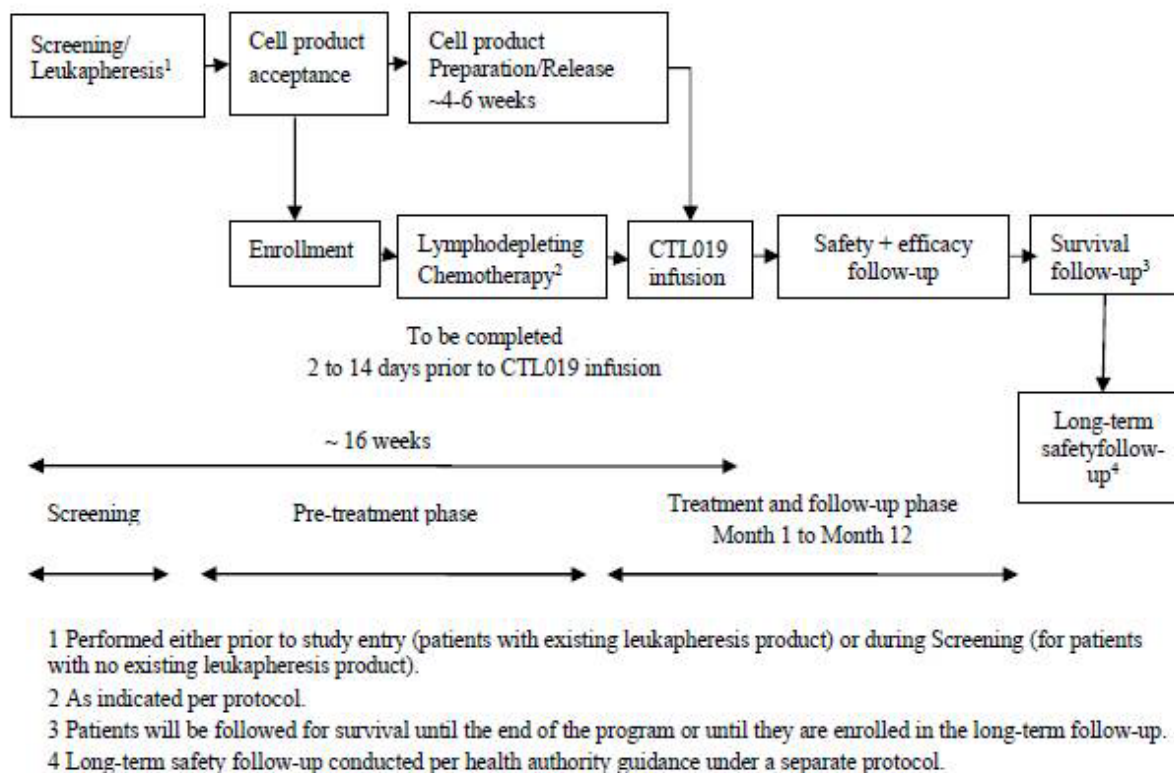


Abbildung 3: Design der Studie B2001X

### Protokolländerungen

Insgesamt wurden 4 Amendments für das originale Studienprotokoll vom 04.11.2016 der Studie B2001X erstellt.

Tabelle 9: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie B2001X

Amendment	Wesentliche Änderungen
<b>Amendment 1</b> Vom 18.09.2017 Eingeschlossen: N = 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Studientyps von einer Phase-II- zu einer Phase-III-Studie.</li> <li>• Die Bedingung einer beschleunigten Meldung bestimmter SUE wurde entfernt.</li> <li>• Zusätzliche Ausschlusskriterien.</li> <li>• Aktualisierung von Details zum Management von Toxizitäten.</li> </ul>
<b>Amendment 2</b> Vom 09.01.2018 Eingeschlossen: N = 15 Behandelt: N = 7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschluss von Personen mit Blinatumomab-Vorbehandlung ermöglicht.</li> <li>• Korrektur der Dosierung für Personen &gt; 50 kg Körpergewicht.</li> </ul>
<b>Amendment 3</b> Vom 02.10.2018 Eingeschlossen: N = 50 Behandelt: N = 37	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Analyse von AESI wurde entfernt.</li> <li>• Angleichung der Einschlusskriterien der Altersgrenzen entsprechend der Zulassung für r/r B-Zell-ALL in den USA und Europa.</li> <li>• Änderung des zeitlichen Abstands der Tisagenlecleucel-Infusion zur alloSZT von <math>\geq 6</math> Monate auf <math>\geq 4</math> Monate.</li> <li>• Anpassung weitere Ein- und Ausschlusskriterien betreffend Leberfunktion, Serologie, spezifische kardiologische Vorerkrankungen.</li> <li>• Anpassung der Endpunkte.</li> <li>• Anpassung der Zensierungsgründe bei neuen Krebstherapien, um die Reinfusion von Tisagenlecleucel zu ermöglichen.</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
<b>Amendment 4</b> Vom 06.08.2019 Eingeschlossen: N = 71 Behandelt: N = 64	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung des Behandlungsrhythmus des CRS.</li> <li>• Klarstellung der Berichtsanforderungen für SUE von <math>\geq 4</math> Neurotoxizitäten und Todesfällen.</li> <li>• Änderung weiterer Ein- und Ausschlusskriterien betreffend Angleichung an die Zulassung.</li> </ul>

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; r/r: refraktär/rezidiert; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 10: Charakterisierung der Intervention in der Studie B2001X

Intervention
<p>Die Behandlung erfolgt mit Tisagenlecleucel, einem individuell hergestellten Zellprodukt aus autologen, mit einem CD19-TCR-<math>\zeta</math> (oder CD3-<math>\zeta</math>)/4-1BB-Vektor transduzierten T-Zellen.</p> <p>Folgende Dosis kann verabreicht, wenn jegliche Sicherheitskriterien erfüllt sind: <math>0,2</math> bis <math>5,0 \times 10^6</math> Tisagenlecleucel pro kg Körpergewicht (für Personen <math>\leq 50</math> kg) oder <math>0,1</math> bis <math>2,5 \times 10^8</math> Tisagenlecleucel (für Personen <math>&gt; 50</math> kg).</p> <p>Die Behandlung bestand aus einer individuellen Charge und war mit einer individuellen Identifikationsnummer versehen. Dosisänderungen waren in der Studie nicht vorgesehen.</p> <p><u>Vor der Behandlung mit Tisagenlecleucel ist eine Konditionierung mit einer LDC empfohlen:</u></p> <p>Fludarabin (täglich <math>30 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 4 Tage) und Cyclophosphamid (täglich <math>500 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 2 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).</p> <p>Wenn es bei Patientinnen und Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder sie auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der LDC durchgeführt wurde, nicht ansprechen, ist wie folgt vorzugehen:</p> <p>Cytarabin (täglich <math>500 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 2 Tage) und Etoposid (täglich <math>150 \text{ mg/m}^2</math> i. v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Cytarabin-Dosis).</p> <p>Liegt die Anzahl der weißen Blutzellen 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion bei <math>\leq 1.000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math>, ist eine LDC nicht notwendig.</p>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapeutische systemische Dosierung von Steroiden muss <math>&gt; 72</math> Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion gestoppt werden.</li> <li>• Allogene Zelltherapie: Gabe von gespendeten Leukozyten musste <math>&gt; 6</math> Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion gestoppt werden.</li> <li>• GvHD-Therapie: Jegliches systemische Medikament gegen GvHD muss <math>&gt; 4</math> Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion gestoppt werden.</li> <li>• Chemotherapie             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gabe von TKI und Hydroxyurea musste <math>&gt; 72</math> Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion beendet werden.</li> <li>○ Folgende Regime mussten eine Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion gestoppt werden: Vincristin, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanin, Methotrexat <math>&lt; 25 \text{ mg/m}^2</math>, Cytosin Arabinosid <math>&lt; 100 \text{ mg/m}^2</math>, Asparaginase (nicht PEGyliert).</li> <li>○ Folgende Regime mussten <math>&gt; 2</math> Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion gestoppt werden: Salvage-Chemotherapie (Medikamente zur LDC durften verabreicht werden).</li> <li>○ Asparaginase (PEGyliert) musste <math>&gt; 4</math> Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion gestoppt werden.</li> </ul> </li> <li>• Medikamente zur ZNS-Prophylaxe mussten <math>&gt; 1</math> Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion gestoppt werden.</li> <li>• Radiotherapie musste <math>&gt; 2</math> Wochen und ZNS-gerichtete Radiotherapie <math>&gt; 8</math> Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion abgeschlossen sein.</li> <li>• Anti-T-Zell-Antikörper.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <p>Tocilizumab bei moderaten bis schweren Anzeichen oder Symptomen eines CRS.</p>

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; GvHD: Graft-versus-Host-Reaktion; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; PEG: Polyethylenglycol; TKI: Tyrosin-Kinase-Inhibitor; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 11 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 11: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ELIANA, ENSIGN, B2001X und LTFU A2205B*

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU				Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
		ELIANA	ENSIGN	B2001X	A2205B	
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja				Ja
Gesamtremissionsrate <sup>1)</sup>	Morbidität	Ja		Nein		Ergänzend <sup>2)</sup>
MRD-Remission		Ja		Nein		Ergänzend <sup>2)</sup>
Dauer der Remission		Ja		Nein		Nein
Ereignisfreies Überleben		Ja		Nein		Ergänzend <sup>2)</sup>
Rezidivfreies Überleben		Ja				Ergänzend <sup>2)</sup>
EQ-5D-VAS		Ja	Nein	Nein	Nein	Nein <sup>3)</sup>
PedsQL	Lebensqualität	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein <sup>3)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja				Ja

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

<sup>2)</sup> Ergänzende Darstellung des Endpunkts im Anhang.

<sup>3)</sup> Die Rücklaufquoten bezogen auf die ITT-Population liegen unter 70 %. Deshalb wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension; ITT: Intention-to-Treat; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; MRD: Minimale Resterkrankung; PedsQL: Pediatric Quality of Life; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

### 2.3.1 Mortalität

#### Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Studien ELIANA und ENSIGN

Gesamtüberleben ist für die ITT-Populationen der Studien ELIANA und ENSIGN definiert als die Zeit ab Studieneinschluss bis zum Tod jedweder Ursache. Für das FAS wurde das Gesamtüberleben definiert ab Zeitpunkt der Infusion bis zum Tod jedweder Ursache.

Personen, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert und blieben in der primären Nachbeobachtungsphase. Nach einem Rezidiv, Therapieversagen, einer allogenen Stammzelltransplantation (alloSZT) in Remission oder Ausscheiden aus dem primären Follow-up wurden die Patientinnen und Patienten in der sekundären Nachbeobachtungsphase nachverfolgt.

Die Nachbeobachtung für Personen, die Tisagenlecleucel erhielten, erfolgte im Rahmen der Studienvsiten während der primären Nachbeobachtungsphase. In der sekundären Nachbeobachtungsphase und in der Nachbeobachtungsphase bzgl. des Gesamtüberlebens konnte die Erhebung telefonisch erfolgen. Die Erhebungsfrequenz in der primären und der sekundären Nachbeobachtungsphase unterscheidet sich in den Studien ELIANA und ENSIGN. Es liegen Informationen zum Gesamtüberleben für Personen vor, die in die Studie eingeschlossen worden sind und keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.

Nach Abschluss der primären Nachbeobachtungsphase mit einer bestehenden Remission oder Abschluss der sekundären Nachbeobachtungsphase (Abbildung 7) konnte aus den klinischen Studien ELIANA und ENSIGN in die Langzeitnachbeobachtung (LTFU) A2202B übergegangen werden. Die Auswertungen zur LTFU beziehen die Informationen aus den klinischen Studien mit ein, sodass ab Studieneinschluss der Ursprungsstudie das Gesamtüberleben erhoben wird.

#### Studie B2001X

Das Gesamtüberleben ist für die ITT-Populationen der Studie B2001X definiert als die Zeit ab Studieneinschluss bis zum Tod jedweder Ursache. Für das FAS wurde das Gesamtüberleben definiert ab Zeitpunkt der Infusion bis zum Tod jedweder Ursache.

Personen, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert und blieben in der primären Nachbeobachtungsphase. Nach einem Rezidiv, Therapieversagen, einer alloSZT in Remission oder Ausscheiden aus dem primären Follow-up wurden die Patientinnen und Patienten in der LTFU A2202B nachverfolgt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Die Erhebung des Gesamtüberlebens in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X wird als valide eingeschätzt.

### **2.3.2 Morbidität**

#### **Gesamtremissionsrate**

Der Endpunkt „Gesamtremissionsrate“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Als primärer Endpunkt wird er ergänzend im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Remission, definiert als komplette Remission (CR) oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi), stellt in den Studien ELIANA und ENSIGN den primären Endpunkt dar. In der Studie ELIANA wurde Remission definiert als CR/CRi innerhalb von 3 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel bzw. bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, falls diese in den 3 Monaten begonnen wurde. In der Studie ENSIGN wurde Remission definiert als

CR/CRi innerhalb von 6 Monaten nach Infusion mit Tisagenlecleucel bzw. bis zum Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, falls diese in den 6 Monaten begonnen wurde.

In der Studie B2001X wurde Remission, definiert als CR oder CRi innerhalb von 6 Monaten nach Tisagenlecleucel-Infusion, als sekundärer Endpunkt erhoben.

Für die Bewertung der Remission wurde die Kriterien nach Cheson et al. (2003) [1] angewendet (siehe auch Tabelle 35).

Die Remission wird von einem unabhängigen Review-Komitee eingeschätzt und muss mindestens 28 Tage anhalten. Ist die Dauer der Remission (CR/CRi) kürzer als 28 Tage, so wird dies als „keine Remission“ gewertet.

Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden jedoch keine Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten, wurden als „Non-Responder“ gewertet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Gesamtremissionsrate“ basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für die Patientin bzw. den Patienten spürbaren Krankheitssymptomen. Aus dem Erreichen einer Remission kann jedoch nicht auf Krankheitsfreiheit geschlossen werden. Remission gemäß CR/CRi stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunkts in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. Weiterhin ist unklar, ob CRi bzw. CRh ( $\triangleq$  unvollständige Erholung des Blutbilds) eine vergleichbare (klinische) Relevanz wie dem Erreichen einer CR zukommt. Vor diesem Hintergrund wird Remission nicht als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Dauer der Remission**

Der Endpunkt „Dauer der Remission“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

„Dauer der Remission“ ist definiert als die Zeit zwischen dem Datum der CR oder CRi (erhoben durch das unabhängige Review-Komitee) bis zum Rezidiv oder Tod durch ALL. Die Dauer der Remission wurde abgeleitet durch die Krankheitsbeurteilung vor Einleitung einer subsequenten Antikrebstherapie. Die Definition eines Rezidivs ist in Tabelle 35 dargestellt.

Folgende Zensierungsgründe wurden präspezifiziert:

- Verbleib in der Studie ohne Ereignis
- Lost to Follow-up
- Rücknahme der Einverständniserklärung
- Neue folgende Antikrebstherapie (außer alloSZT)
- Ereignis nach 2 verpassten Visiten

In den Unterlagen des pU finden sich folgende Zensierungsgründe für die Analysen:

- Verbleib in Studie ohne Ereignis
- Lost to Follow-up
- Rücknahme der Einverständniserklärung
- Adäquate Bewertung nicht länger verfügbar
- Tod durch anderen Grund als Grunderkrankung

- Neue folgende Antikrebstherapie (außer alloSZT)
- AlloSZT
- Ereignis nach 2verpassten Visiten

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären (r/r) Erkrankungsstadium, in dem eine Heilung durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Zudem ist unklar, ob für Personen mit einer CRi, (= unvollständige Erholung des Blutbilds) der kurative Anspruch vergleichbar ist mit dem einer CR (= vollständige Erholung des Blutbilds). Neben dem Auftreten eines Rezidivs wird ALL-bedingter Tod beim Endpunkt „Dauer der Remission“ als Ereignis gewertet. ALL-bedingter Tod bildet jedoch nur einen Teil der Gesamtmortalität ab. Aufgrund der Einschränkung auf ALL-bedingten Tod und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen, wird die Teilkomponente ALL-bedingter Tod als nicht patientenrelevant erachtet. Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Dauer der Remission“ wird daher insgesamt als unklar bewertet.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

#### **MRD-Remission**

Der Endpunkt „MRD-Remission“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Minimale Resterkrankung (MRD) wird als MRD-Status operationalisiert. Negativer MRD-Status ist definiert als weniger als  $1 \times 10^{-4}$  (< 0,01 %) mononukleare Zellen im Knochenmark (Bone Marrow Mononuclear Cells (MNC)).

Der MRD-Status wurde bei jenen Personen bestimmt, die eine Remission (CR/CRi) nach Tisagenlecleucel-Infusion zeigten. Die Messung erfolgte vor Amendment 3 des Studienprotokolls der Studie ELIANA mittels Polymerase-Kettenreaktion und danach mittels Durchflusszytometrie. In den Studien ENSIGN und B2001X wurde der MRD-Status in einem Zentrallabor mittels Durchflusszytometrie bestimmt.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der ITT-Population bzw. jener Personen, die eine Remission (CR/CRi) zeigten.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Die unmittelbare Patientenrelevanz des Endpunkts „MRD-Remission“ bleibt unklar. Aufgrund der klinischen Bedeutung und des Stellenwerts der MRD in der Therapiesteuerung wird der Endpunkt in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

#### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

## **Ereignisfreies Überleben**

Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend im Anhang dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Für Personen, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ definiert als die Zeit ab Einschluss in die Studien bis zum Auftreten eines Rezidivs (seit Studieneinschluss), Tod jedweder Ursache nach Remission (CR/CRi) oder bis Therapieversagen. Therapieversagen war definiert als Tod, UE, mangelnde Wirksamkeit oder Krankheitsprogression oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie; eine Definition der mangelnden Wirksamkeit konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Der Beginn einer neuen Antikrebstherapie galt in der ITT-Population in der Wartezeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der Brückentherapie als Therapieversagen. Bei Therapieversagen erfolgte die Begrenzung der Beobachtungszeit auf Tag 1 der Studie. Für Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden, jedoch nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, ist der Endpunkt definiert als die Zeit ab Studieneinschluss bis Tod jedweder Ursache, Krankheitsprogression oder Beginn einer antineoplastischen Therapie außer alloSZT. Die Informationen zu den Ereignissen „Progression“ und „Tod“ stammen aus den Begründungen für den Studienabbruch.

Wenn kein Rezidiv, Tod oder Behandlungsversagen vorliegt, wurde zum letzten adäquaten Erhebungszeitpunkt oder zum früheren Zensierungsereignis zensiert. Folgende Zensierungsgründe waren laut Studienprotokoll angegeben:

- Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts
- Lost to Follow-up
- Rücknahme der Einverständniserklärung
- Neue Antikrebstherapie nach Erhalt der Brückentherapie (außer alloSZT)
- Ereignis nach 2 verpassten Visiten

In den Unterlagen des pU finden sich folgende weitere Zensierungsgründe:

- Keine Bewertung verfügbar
- Studienabbruch vor Infusion
- AlloSZT

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung deckt möglicherweise nicht alle für den Endpunkt relevanten Ereignisse ab und wird daher nur als eingeschränkt valide erachtet. Beim Ereignis „Krankheitsprogression“ wurde für Personen, die mit Tisagenlecleucel therapiert wurden, die Beobachtungszeit auf Tag 1 der Studie begrenzt, was jedoch nicht bei Personen erfolgte, die nicht mit Tisagenlecleucel therapiert wurden. Diese ungleiche Operationalisierung der Progression führt zur Berücksichtigung von Ereigniszeit bei den nicht-infundierten Personen, während bei den infundierten Personen diese Zeit nicht in den Endpunkt einfließt. Eine Begründung für die unterschiedliche Operationalisierung konnte nicht identifiziert werden.

### Patientenrelevanz

Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, kann das Scheitern der Heilung patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen r/r Erkrankungsstadium, in dem eine Heilung durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt.

Voraussetzung für eine Heilung ist das Erreichen einer CR. Zur Abbildung des Scheiterns der potentiellen Heilung muss demnach sowohl ein Nicht-Erreichen der CR durch die Therapie sowie



ein möglicher Krankheitsrückfall nach Erreichen der CR im Endpunkt erfasst werden. Krankheitsrückfälle werden über die Ereignisse „Rezidiv“ und „Tod“ im Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ berücksichtigt. Über die Komponente „Krankheitsprogression“ wird ein Teil der Personen erfasst, welche keine CR erreichen. Vor dem Hintergrund der Responsekriterien repräsentiert „Krankheitsprogression“ jedoch nicht alle Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR. „Stabile Erkrankung“ (SD) und „Partielle Remission“ (PR) stellen ebenfalls Ereignisse des Nicht-Erreichens einer CR dar. Es kann nicht nachvollzogen werden, inwieweit diese Ereignisse im Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ erfasst wurden. Es ist fraglich, ob mit den Komponenten „Mangelnde Wirksamkeit“ und „Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie“ der Operationalisierung des Endpunkts alle Personen mit einer SD bzw. einem PR erfasst werden.

Insgesamt bestehen Unsicherheiten, ob im Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ alle Ereignisse erfasst werden, die das Nicht-Erreichen einer CR zum Behandlungsende repräsentieren. Aus diesem Grund ist unklar, ob das Scheitern des kurativen Therapieansatzes mit der vorliegenden Operationalisierung vollständig abgebildet wird.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Rezidivfreies Überleben**

Der Endpunkt „Rezidivfreies Überleben“ wird aufgrund unklarer Patientenrelevanz ergänzend im Anhang dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Erhebung und Operationalisierung des Endpunkts erfolgte in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X gleich.

Das rezidivfreie Überleben beschreibt die Zeit ab Erreichen einer Remission, CR oder CRi, bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod jedweder Ursache.

Das Auftreten eines Rezidivs für Patientinnen und Patienten, die eine Remission (CR/CRi) aufwiesen, wurde vom unabhängigen Review-Komitee eingeschätzt und war folgendermaßen definiert:

- Wiederauftreten von Blasten im Blut ( $\geq 1\%$ ) oder
- Wiederauftreten von Blasten im Knochenmark ( $> 5\%$ ) oder
- Wiederauftreten oder erstmaliges Auftreten jedweder extramedullären Erkrankung.

Es ist nicht ersichtlich, bis wann die für die Erhebung des Endpunkts berücksichtigten Personen eine CR/CRi erreicht haben mussten.

Lag zum Datenschnitt kein Ereignis vor, wurden Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Erhebung zensiert. Zensierungen erfolgten bei:

- Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts
- Lost to Follow-up
- Rückzug der Einverständniserklärung
- Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Ereignis nach mindestens 2 verpassten Visiten
- Zeitpunkt einer alloSZT

Für die Hauptanalyse des Endpunkts wurden Personen, welche nach der Tisagenlecleucel-Infusion zur alloSZT übergangen, zum Zeitpunkt der alloSZT zensiert. Laut SAP sollte eine Sensitivitätsanalyse ohne Zensierung zur alloSZT durchgeführt werden. Diese konnte in den Unterlagen des pU für die Studie ELIANA nicht identifiziert werden.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nicht vollständig nachvollziehbar beschrieben. Es bestehen Unklarheiten hinsichtlich der Durchführung der Labor- und körperlichen Untersuchungen (siehe primärer Endpunkt „Gesamtremissionsrate“). Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, bis zu welchem Zeitpunkt die für den Endpunkt herangezogenen Personen eine Remission (CR/CRi) aufweisen mussten.

### Patientenrelevanz

Die Einschätzung der Remission und des Auftretens eines Rezidivs basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Es erfolgte keine zeitgleiche Erhebung von für den Patienten oder die Patientin spürbaren Krankheitssymptomen. Das Erreichen einer Remission (CR/CRi) wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet (siehe oben). Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, können Rezidive patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Patientinnen und Patienten befinden sich in einem fortgeschrittenen r/r Erkrankungsstadium, in dem eine Heilung durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Heilung bei den hier betrachteten Personen möglich ist. Die Patientenrelevanz eines Rezidivs nach Remission (CR/CRi) wird daher als unklar bewertet. Tod jedweder Ursache wird als patientenrelevant erachtet und ist im Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

## **2.3.3 Lebensqualität**

Die Erhebungen zur Lebensqualität wurden analog zum Vorverfahren aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt.

## **2.3.4 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Unerwünschte Ereignisse (UE) sind in den Studien ELIANA und ENSIGN wie folgt definiert: Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden, einer Therapie bedürfen oder Veränderungen in der Studienmedikation nach sich ziehen.

Eine Ausnahme stellen UE dar, die während der Leukapherese auftreten. Diese UE werden, sofern die Leukapherese während und nicht vor der Einwilligung in die Studien ELIANA und ENSIGN stattfindet, gemäß Studienprotokoll CTL019B2206 berichtet; das Studienprotokoll CTL019B2206 liegt nicht vor.

UE werden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und eine Einteilung nach Schweregrad gemäß Common Terminology Criteria for Adverse Events (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, diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst.

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

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

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

- Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert; Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika.
- Grad 2: Moderate/Mittelschwere Reaktion; Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfunktionsstörungen bedingt durch das CRS; Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des CRS.
- 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.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:

- Fatal oder lebensbedrohlich;
- führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung;
- führen zu einer Anomalie / einem Geburtsdefekt;
- medizinisch signifikant, d. h. ein eine Person gefährdendes Ereignis oder ein Ereignis, das einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zur Verhinderung der oben aufgelisteten Folgen bedarf;
- Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

AESI für Tisagenlecleucel werden im Studienprogramm periodisch überprüft. Die jeweils jüngste Version zur Definition von AESI wird für die Ergebnisdarstellung verwendet. Laut Modul 4 dient hierfür der Risk Management Plan (RMP) [18] (Version 5.1) als Grundlage. Im Studienprotokoll der Studien ELIANA und ENSIGN waren folgende AESI spezifiziert:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT: „Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Zytokinsturm“, „Schock“, „Makrophagenaktivierung“, „Histiozytose“)
- Tumorlyse-Syndrom (SMQ: „Tumorlyse-Syndrom“)

- Febrile Neutropenie (PT: „Febrile Neutropenie“, „Neutropenische Infektion“, „Neutropenische Sepsis“)
- Infektionen (SOC: „Infektionen und Infestationen“)
- Transiente neuropsychiatrische Ereignisse (SMQ: „Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium“)
- Hämatopoetische Zytopenien, die nicht an Tag 28 abgeklungen sind (SMQ: „Hämatopoetische Zytopenien“; Laborparameter: Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Gabe von Tisagenlecleucel abgeklungen sind)

Im RMP [18] wurden folgende UE als wichtige identifizierte Risiken spezifiziert:

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

Folgende UE wurden im RMP als wichtige potentielle Risiken aufgeführt:

- Zerebrale Ödeme
- Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren
- Sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstelle Oligo-/Monoklonalität)
- Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen
- Hämatologische Erkrankungen (inkl. aplastischer Anämie und Knochenmarkversagen)
- Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD)
- Übertragung von Infektionserregern
- Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produkts

Besonderheiten der Erfassung von UE in den jeweiligen Studienphasen

Durch die Wartezeit auf die Infusion, der Durchführung einer Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion (LDC) und die Unterteilung in „primäre“ und „sekundäre“ Nachbeobachtungsphase und einer anschließenden LTFU unterscheidet sich die Erhebung der UE in den jeweiligen Studienphasen. Während der Wartezeit zur Infusion wurden nicht alle UE erfasst. Ab Therapiebeginn, definiert als LDC oder Pre-Infusion-Visite, sollten UE allumfassend erhoben werden. Die Erhebung der UE in der sekundären Nachbeobachtungsphase ab Studienmonat 12 ist fokussierter und beinhaltet die beschriebenen AESI. In der primären Nachbeobachtungsphase ab Studienmonat 12 werden zu den AESI fatale UE, Infektionen sowie UE, die mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehen, erhoben.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse in der Studie B2001X

Mit Amendment 3 vom 02.10.2018 (N = 50 zu diesem Zeitpunkt eingeschlossen) wurde die spezifizierte Erhebung von AESI aus dem Studienprotokoll entfernt. Als Grund wird in den Studienunterlagen angegeben, dass AESI nicht die zu untersuchende Fragestellung der Studie seien und diese insgesamt mit erhoben werden würden ohne klare Benennung.

In Modul 4 des Dossiers werden folgende AESI für die Studie B2001X beschrieben:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (PT: „Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Zytokinsturm“, „Schock“, „Makrophagenaktivierung“, „Histiozytose“)
- Tumorlyse-Syndrom (SMQ: „Tumorlyse-Syndrom“)
- Febrile Neutropenie (PT: „Febrile Neutropenie“, „Neutropenische Infektion“, „Neutropenische Sepsis“)
- Infektionen (SOC: „Infektionen und Infestationen“)
- Transiente neuropsychiatrische Ereignisse (SMQ: „Nichtinfektiöse Enzephalopathie/Delirium“)
- Hämatopoetische Zytopenien, die nicht an Tag 28 abgeklungen sind (SMQ: „Hämatopoetische Zytopenien“)

- Laborparameter: Abweichungen von Laborparametern, die nicht an Tag 28 nach Tisagenlecleucel-Gabe abgeklungen sind

Besonderheiten der Erfassung von UE in den jeweiligen Studienphasen in der Studie B2001X

Folgende UE wurden ab Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie (LDC) selektiv erfasst:

- Infektionen
- Klinische UE Grad  $\geq 3$
- 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

Die Nachbeobachtungsphase umfasste 12 Monate. Es wurden alle UE, einschließlich aller Laboranomalien, erhoben, die vom Prüfarzt unabhängig von der Kausalität als klinisch bedeutsam eingestuft werden. Die Erhebung von UE wurde im Rahmen der LTFU fortgesetzt und erfolgte vor allem für AESI und für UE, die potentiell im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Infusion stehen.

#### LTFU A2205B

Im Rahmen der LTFU sollten folgende UE unabhängig von ihrer Kausalität berichtet werden:

- UE mit fatalem Verlauf
- Schwerwiegende neurologische Erkrankung
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie (präspezifiziert)
- Schwerwiegende verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie
- Auftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung
- Schwerwiegende hämatologische Erkrankung
- Neue sekundäre T-Zell- oder nicht T-Zell-Malignität (andere als unterliegende Erkrankung) (präspezifiziert)
- Mono- oder oligoklonales Muster der Vektorinsertion oder Nähe des Vektors zu einem Onkogen (präspezifiziert)

#### *Bewertung*

UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der LDC) und Studienmonat 12 vollumfänglich und valide erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden. In der Studienphase vor Beginn der Therapie, ab Studienmonat 12 in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. Sicherheitsendpunkten in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden. Die Operationalisierung der AESI wurde auf die im RMP (Version 5.1 vom 28.07.2022) [18] aufgeführten UE geändert. Dadurch werden präspezifizierte UE, wie febrile Neutropenie, Abfall der kardialen Ejektionsfraktion und hepatische Ereignisse, nicht mehr berücksichtigt, die Neurotoxizität wird durch bestimmte schwerwiegende neurologische Ereignisse ersetzt und die verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie wurde hinzugefügt. Hinzu kommen weiterhin alle unter potentiellen Risiken aufgeführten UE (siehe oben). Diese Änderung erfolgte ohne Änderung des Studienprotokolls und ist auch im SAP nicht genau spezifiziert.

Die Erhebung der UE erfolgt in der LTFU je nach Studienphase in unterschiedlichem Umfang. Von Einschluss bis 60 Monate nach Infusion werden alle schweren UE  $\geq$  Grad 3 berichtet sowie alle SUE, unabhängig vom Schweregrad und einem möglichen kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. Ab Monat 60 erfolgt dann die Erhebung lediglich für SUE mit einem möglichen kausalen Zusammenhang. Die Auswahl der AESI erfolgt durch Einschluss aller wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken von Tisagenlecleucel. Die Suchstrategie und die Auswahl der AESI für die

Zwischenanalyse konnte nicht identifiziert werden. Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und zu geringen Nachbeobachtungszeiten zum Zeitpunkt der Protokollerstellung, basieren die im Studienprotokoll für die klinischen Studien und für die LTFU präspezifizierten AESI auf eingeschränkten Erfahrungswerten und sollten im Verlauf der Nachbeobachtung regelmäßig aktualisiert werden.

Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. der Sicherheitsendpunkte in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Die Validität des Endpunkts wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff bereits bewertet und als ausreichend valide eingestuft. Mit dem vorliegenden Nutzendossier reicht der pU keine weiterführenden Informationen zur Validierung des Endpunkts ein, sodass die Einschätzung der Vorbewertung bestehen bleibt.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 12. Da sich die Erhebungsmethoden und Studiendesigns zwischen ELIANA und ENSIGN gegenüber B2001X unterscheiden, wird Studie B2001X separat in Tabelle 13 dargestellt.

#### Erhebungszeitpunkte in den Studien ELIANA und ENSIGN

Tabelle 12: Übersicht der Erhebungszeitpunkte in den Studien ELIANA und ENSIGN

Studienvisite Endpunkt	Screening (W 16 bis W 12 vor TL-Infusion)	Leukaphere (W -16 bis W-12)	Studieneinschluss (W -16 bis D -1)	Pre-LDC-Evaluation (D -14 bis D -2)	LDC (D -14 bis D -2)	Tag der TL-Infusion (D 1)	Sicherheitsüberwachung bis W 4 nach TL-Infusion	Monat 3 nach TL-Infusion	Monat 6 bis 24 nach TL-Infusion	Ab Monat 24 bis Monat 60	Ab Monat 60
	Screening			Vorbehandl.		Behandlung und Follow-up					
Gesamtüberleben	-	-	X	X	X	X <sup>1)</sup>					X <sup>2)</sup>
Gesamtremissionsrate <sup>3)4)</sup>	X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	- <sup>5)</sup>
MRD-Remission <sup>4)</sup>	X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	- <sup>5)</sup>
Rezidivfreies Überleben <sup>4)</sup>	-	-	-	-	-	X <sup>1)6)</sup>					X <sup>2)</sup>
Ereignisfreies Überleben	X	-	-	-	-	X <sup>1)6)</sup>					- <sup>5)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	(X) <sup>7)</sup>	(X) <sup>7)</sup>	-	(X) <sup>7)</sup>	X <sup>8)</sup>	X	X	X	(X) <sup>9)</sup>	(X) <sup>9)</sup>	(X) <sup>10)</sup>

<sup>1)</sup> Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterscheidet sich zwischen primärer und sekundärer Nachbeobachtungsphase in den Studien ELIANA und ENSIGN. 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. Sekundäre Nachbeobachtung: Erhebung alle 3 Monate bis zum Ende der Studie oder bis Eintritt in die LTFU. Ein beispielhafter Patientenfluss bis Jahr 5 ist in Abbildung 7 dargestellt.

<sup>2)</sup> Übergang in LTFU AB2205B.

<sup>3)</sup> Primärer Endpunkt in den Studien ELIANA und ENSIGN.

<sup>4)</sup> Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Studienmonat 1 eine Remission vorlag. Wurde eine Remission zu Studienmonat 1 festgestellt, erfolgte die Erhebung zu den o. g. Zeitpunkten. Lag keine Remission zu Studienmonat 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 je nach klinischer Indikation. Für Personen in Remission wurde die Erhebung zu Studienmonat 3 und Studienmonat 6 empfohlen.

<sup>5)</sup> Im Rahmen der LTFU wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

<sup>6)</sup> Zusätzlich zur kontinuierlichen Erhebung des Gesamtüberlebens wurden rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben im Rahmen der Beurteilung der Remission zur Visite erhoben.

<sup>7)</sup> In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad  $\geq 3$  und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. In der Studie ELIANA wurden in diesem Studienzeitraum SUE erhoben, die zum Tode führten, pulmonale und kardiale Abnormalitäten, Infektionen, UE, die mit der Studie(nmedikation) assoziiert sind, jedwede Veränderung des Allgemeinzustands des Patienten oder der Patientin, die eine Therapie mit der Studienmedikation nicht ermöglicht und jedwede Veränderung des klinischen Zustands des Patienten oder der Patientin, die einen wesentlichen Einfluss auf die LDC haben könnte.

- <sup>8)</sup> Die Erhebung von UE unterscheidet sich zwischen der primären und der sekundären Nachbeobachtungsphase. Genauere Informationen finden sich in Kapitel 2.3.4.
- <sup>9)</sup> Da nicht jede Person eine LDC erhalten hat, weicht die Fallzahl von denen der Personen mit Infusion ab.
- <sup>10)</sup> Die Erhebung erfolgte laut Studienprotokoll der LTFU A2205B zu Erhebung von UE. Es wurden AESI erhoben sowie UE, die im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Infusion stehen.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, D: Tag; LDC: Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; MRD: Minimale Resterkrankung; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## Erhebungszeitpunkte in der Studie B2001X

Tabelle 13: Übersicht der Erhebungszeitpunkte in der Studie B2001X

Studienvisite Endpunkte	Screening (W 16 bis W 12 vor TL-Infusion)	Leukapherese (W -16 bis W -12)	Studieneinschluss (W -16 bis D -1)	Pre-LDC-Evaluation (D -14 bis D -2)	LDC (D -14 bis D -2)	Tag der TL-Infusion (D 1)	Sicherheitsüberwachung bis W 4 nach TL-Infusion	Monat 3 nach TL-Infusion	Monat 6 bis 9 nach TL-Infusion	Monat 12 nach TL-Infusion	Ab Monat 12
	Screening			Vorbehandl.	Behandlung und Follow-up						
Gesamtüberleben	-	-	X	X	X	X <sup>1)</sup>					X <sup>2)</sup>
Gesamtremissionsrate <sup>3)4)</sup>	X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	- <sup>2)</sup>
MRD-Remission	X	-	-	-	-	-	X	X	X	X	- <sup>2)</sup>
Rezidivfreies Überleben	-	-	-	-	-	X <sup>1)4)</sup>					X <sup>2)</sup>
Ereignisfreies Überleben	-	-	-	-	-	X <sup>1)4)</sup>					- <sup>2)</sup>
Unerwünschte Ereignisse	(X) <sup>5)</sup>	(X) <sup>5)</sup>	-	(X) <sup>5)</sup>	(X) <sup>5)</sup>	X <sup>6)</sup>					(X) <sup>7)</sup>

<sup>1)</sup> Die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Studie B2001X sollte bis Monat 12 nach Tisagenlecleucel-Infusion erfolgen. Danach konnte in die LTFU AB2205B übergegangen werden. Die Erhebung in der primären Nachbeobachtung der Studie B2001X konnte vorzeitig beendet werden. Ein beispielhafter Patientenfluss für die Studie B2001X ist in Abbildung 8 dargestellt.

<sup>2)</sup> Ab Monat 12 Übergang in die LTFU AB2205B. In bestimmten Szenarien konnte der Übergang früher erfolgen. Außer „Gesamtüberleben“, „Rezidivfreies Überleben“ und ausgewählte „Unerwünschte Ereignisse“ wurden keine weiteren Endpunkte erhoben.

<sup>3)</sup> Die Erhebung der ZNS-Beteiligung erfolgte in Abhängigkeit, ob zu Studienmonat 1 eine Remission vorlag. Wurde eine Remission zu Studienmonat 1 festgestellt, erfolgte die Erhebung zu den o. g. Zeitpunkten. Lag keine Remission zu Studienmonat 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 je nach klinischer Indikation. Für Personen in Remission wurde die Erhebung zu Studienmonat 3 und Studienmonat 6 empfohlen.

<sup>4)</sup> Zusätzlich zur kontinuierlichen Erhebung des Gesamtüberlebens wurden rezidivfreies Überleben und ereignisfreies Überleben im Rahmen der Beurteilung der Remission zur Visite erhoben.

<sup>5)</sup> In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad  $\geq 3$  und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben.

<sup>6)</sup> Kontinuierliche Erhebung der UE in der 12-monatigen Nachbeobachtungsphase.



<sup>7)</sup> Die Erhebung von UE wurde im Rahmen der LTFU fortgesetzt und erfolgte vor allem für AESI und für UE, die potentiell im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Infusion stehen.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, D: Tag; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; MRD: Minimale Resterkrankung; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## 2.4 Statistische Methoden

### Analysepopulationen

- Enrolled-Set: Alle Personen, die in die Studie eingeschlossen worden sind. Der Studieneinschluss ist definiert als der Zeitpunkt, zu dem eine Person alle Einschlusskriterien erfüllt sowie ein für die Herstellung von Tisagenlecleucel geeignetes Leukaphereseprodukt vorliegt. Das entspricht (mit Einschränkungen) der Intention-to-Treat (ITT)-Population.
- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.
- Sicherheitspopulation (SAS): Alle Personen, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.

### Datenschnitte

Für die Nutzenbewertung ist für die Studie ELIANA der aktuellste Datenschnitt vom 17.11.2022 zum Studienende relevant sowie die Daten der LTFU mit Datenschnitt vom 03.05.2022. Für die Studien ENSIGN und B2001X werden für „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ die Daten aus der LTFU A2205B vom 03.05.2022 herangezogen sowie für die weiteren (ergänzend) dargestellten Analysen die Datenschnitte vom 24.05.2019 (ENSIGN) bzw. 13.10.2020 (B2001X). In der LTFU A2205B werden im Rahmen des RMP jährliche Reports erstellt. Der letzte klinische Studienreport datiert vom 05.05.2020.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen finalen Datenschnitte für die klinischen Studien ELIANA und ENSIGN waren präspezifiziert. Die Auswertungen für die LTFU sind im Rahmen des jährlichen Reports erstellt worden.

### Fehlende Werte und Daten-Imputation

#### Studie ELIANA

Ersetzungsregeln für fehlende Werte wurden für den Endpunkt „Gesamtremissionsrate“ und für fehlende Datumsangaben für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ formuliert. „Gesamtremissionsrate“ wurde bei fehlenden Informationen als „unbekannt“ klassifiziert und die betreffenden Personen als Non-Responder kodiert. Bei fehlenden Datumsangaben wurden Ersetzungen für fehlende Tages- und Monatsangaben mit entsprechendem zeitlichem Bezug zur Gabe von Tisagenlecleucel vorgenommen. Ersetzungen für Jahresangaben erfolgten nicht und das Datum wurde als „fehlend“ erachtet.

#### Studie ENSIGN

Ersetzungsregeln für fehlende Werte wurden für den Endpunkt „Gesamtremissionsrate“ und für fehlende Datumsangaben für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ formuliert. „Gesamtremissionsrate“ wurde bei fehlenden Informationen als „unbekannt“ klassifiziert und die betreffenden Personen als Non-Responder kodiert. Bei fehlenden Datumsangaben wurden Ersetzungen für fehlende Tages- und Monatsangaben mit entsprechendem zeitlichem Bezug zur Gabe von Tisagenlecleucel vorgenommen. Ersetzungen für Jahresangaben erfolgten nicht und das Datum wurde als „fehlend“ erachtet.

## Studie B2001X

Ersetzungsregeln für fehlende Werte wurden für den Endpunkt „Gesamtremissionsrate“ und für fehlende Datumsangaben für die Endpunkte „Unerwünschte Ereignisse“, „Gesamtüberleben“ und „Rezidivfreies Überleben“ formuliert. „Gesamtremissionsrate“ wurde bei fehlenden Informationen als „unbekannt“ klassifiziert und die betreffenden Personen als Non-Responder kodiert. Bei fehlenden Datumsangaben wurden Ersetzungen für fehlende Tages- und Monatsangaben mit entsprechendem zeitlichem Bezug zur Gabe von Tisagenlecleucel vorgenommen. Ersetzungen für Jahresangaben erfolgten nicht und das Datum wurde als „fehlend“ erachtet.

## **2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene**

Da es sich bei den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X um unkontrollierte Studien handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

## **2.6 Indirekter Vergleich**

Für einen indirekten Vergleich zur Wirksamkeit von Tisagenlecleucel gegenüber „Standard of Care“ legt der pU individuelle Patientendaten aus 3 verschiedenen Registern als externe Kontrollkohorte für die Endpunkte „Gesamtüberleben“, „Ereignisfreies Überleben“, „Rezidivfreies Überleben“, „Gesamtremissionsrate“ und „Nicht rezidiv-bedingte Mortalität“ vor. Die vom pU zum indirekten Vergleich herangezogenen Registerdaten wurden auf Basis der patientenindividuellen Daten (PID) gepoolt, um eine externe Vergleichspopulation für einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator mit der Zulassungsstudie ELIANA zu konstruieren. Weiterhin wurde eine Auswertung eingereicht, die die PID der klinischen Studien zu Tisagenlecleucel ELIANA, ENSIGN (+ LTFU) und B2001X (+ LTFU) poolt und mit den gepoolten PID der Register vergleicht. Der pU reicht ein präspezifiziertes Studienprotokoll und einen präspezifizierten SAP für den indirekten Vergleich ein. In den eingereichten Unterlagen konnten keine Studienprotokolle für die jeweiligen Register identifiziert werden. Für die Studie ELIANA wurden der aktuelle Datenschnitt vom 17.11.2022 sowie die Daten aus der LTFU A2205B für den indirekten Vergleich berücksichtigt. Die weiteren klinischen Daten zu Tisagenlecleucel berücksichtigen die jeweiligen Datenschnitte (ENSIGN: 24.05.2019; B2001X: LPLV am 13.10.2020) der klinischen Studien sowie die aktuellsten Langzeitdaten vom 03.05.2022.

Es liegt eine „naive“ Auswertung und eine Auswertung mittels Propensity-Score-Modell nach der Adjustierungsmethodik „Fine Stratification Weights“ vor, um den „Average Treatment Effect on the Treated“ (ATT) zu schätzen.

### **Herleitung der Vergleichspopulation**

#### Beschreibung der Datenquelle

Als externe Kontrollkohorte wurden retrospektiv PID aus den Registern (bzw. Studiendatensammlungen) GMALL, ALL-REZ BFM und ALL-SZT BFM herangezogen. Es handelt sich um historische Kontrollen auf Basis der jeweiligen Register und die registerspezifischen Ein- und Ausschlusskriterien im relevanten Anwendungsgebiet:

- ALL-REZ-BFM-Register (Charité Berlin): Kinder und Jugendliche < 18 Jahre, therapierefraktär oder mit einem zweiten oder späteren Rezidiv; erfasst seit 2012; eingeschlossen bis September 2017 mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit, mindestens jedoch bis Ende 2019 (N = 496).
- GMALL-Register (Universitätsklinikum Frankfurt): Erwachsene ≥ 18 Jahre, therapierefraktär oder mit Rezidiv nach alloSZT, oder zweites oder späteres Rezidiv (unabhängig von einer alloSZT); erfasst seit 2010; eingeschlossen bis September 2017 mit längst möglicher Nach-

beobachtungszeit, mindestens jedoch bis Ende 2019 (N = 68). PID zu 15 weiteren Personen wurden von einem vorherigen Registerprojekt berücksichtigt.

- ALL-SZT-BFM-Register (St. Anna Kinderspital Wien): Kinder und Jugendliche < 18 Jahre mit Rezidiv nach alloSZT; Rekrutierung bis 2013 (letzter Patient eingeschlossen); gegründet 2003, mit längst möglicher Nachbeobachtungszeit (N = 640). Es handelt sich laut Angaben um eine „Studiendatenbank“ und nicht um ein Register, wird im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch als Register bezeichnet.

### Auswahl der externen Vergleichspopulation

Um in die Vergleichspopulation aufgenommen werden zu können, musste eine Person zu Beginn in mindestens einer Therapielinie die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, welche an die klinischen Studien mit Tisagenlecleucel (ELIANA und ENSIGN) angelehnt sind, diese aber nicht vollständig abbilden. Die Nicht-Eignung für eine weitere alloSZT wurde in den Einschlusskriterien nicht berücksichtigt (Tabelle 18). Die Ein- und Ausschlusskriterien beziehen sich auf das Alter entsprechend der Zulassung (3–25 Jahre) und beinhalten eine ähnliche Definition für Rezidiv und Refraktärität wie die klinischen Studien. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen eines isolierten extramedullären Rezidivs, Personen mit begleitenden genetischen Syndromen (außer Down-Syndrom), Burkitt-Lymphom/-Leukämie, vorherige maligne Erkrankung sowie aktive ZNS-Beteiligung durch die maligne Erkrankung (definiert als ZNS-3).

### Therapielinienalgorithmus

Da Personen in der externen Kontrollkohorte zu mehreren Therapielinien die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen konnten und jede Person nur einmal in die Vergleichskohorte eingehen sollte, wurde ein Algorithmus zur Auswahl der Therapielinie für den indirekten Vergleich angewendet. In einem ersten Schritt wurde ermittelt, ob eine Therapielinie der Registerdaten gegenüber der Tisagenlecleucel-Population (ELIANA, ENSIGN, B2001X) in der aufgetretenen Häufigkeit unterrepräsentiert ist. Alle Personen in der unterrepräsentierten Therapielinie wurden zu Beginn der unterrepräsentierten Therapielinie in die Vergleichskohorte aufgenommen. Wenn in einer Therapielinie mehr Registerkontrollen vorlagen, sollte ein iterativer Zufallsauswahlprozess durchgeführt werden, um die Häufigkeit der Therapielinie anzugleichen.

Es wurde eine Sensitivitätsanalyse eingereicht, bei der die erste qualifizierende Therapielinie herangezogen wird.

### Einschätzung zu den Registern als Kontrollkohorte (Grundpopulation)

Aus den 3 verschiedenen Registern konnten insgesamt 302 individuelle Patientendaten in die externe Vergleichspopulation eingehen (ALL-REZ BFM: N = 115; ALL-SZT BFM: N = 104, GMALL: N = 83). Eine Darstellung von Baseline-Charakteristika auf Registerebene konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Für den indirekten Vergleich werden insgesamt 3 Registerquellen herangezogen, die alle eine andere Fragestellung untersuchen bzw. ein anderes Patientenkollektiv abbilden. Auf Basis der eingereichten Unterlagen liegen für die jeweiligen Register unterschiedliche Erhebungsmodalitäten (z. B. bezüglich Laborparametern oder Allgemeinzustand) vor. In den eingereichten Unterlagen finden sich abweichende Informationen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien der jeweiligen Register beim Allgemeinzustand. Inwieweit sich die Register bezüglich der Behandlungsprotokolle (z. B. Aufnahme ins Register und gleichzeitige Teilnahme an einer klinischen Studie) unterscheiden, bleibt unklar. Die Studienunterlagen zu den klinischen Studien deuten darauf hin, dass in die externe Vergleichspopulation Personen aus den klinischen Studien ELIANA (höchstens n = 6 in Frankfurt) und B2001X (höchstens n = 6 in Frankfurt) eingeschlossen worden sein könnten.

Der Zeitraum der Datenerhebung für das ALL-SZT-BFM-Register beginnt ab 2003. Die fehlende zeitliche Parallelität der klinischen Studien und des Registers kann Auswirkungen auf die Positivität haben.

Die fehlende separate Darstellung von Baseline-Charakteristika der Register, fehlende Sensitivitätsanalysen bezüglich der einzelnen Register, eingeschränkt vergleichbare Datenverfügbarkeit zwischen den Registern und unterschiedliche Fragestellungen der Register führen dazu, dass ein Poolen der individuellen Patientendaten ohne weitere Berücksichtigung der Datenquelle zu einer Verzerrung führen kann [21].

#### Einschätzung der hergeleiteten Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Patientenpopulationen des indirekten Vergleichs weichen von denen der klinischen Studien ab. Laut Protokoll des indirekten Vergleichs wurden keine Kriterien berücksichtigt, die für die Vergleichspopulation nichtzutreffend oder in den Patientendaten der Register nicht abbildbar seien. Dies führt zu der Annahme, dass die Ein- und Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich primär auf der Datenverfügbarkeit beruhen. Die klinischen Studien nennen mehrere „qualifizierende“ Ereignisse, die zur r/r pädiatrischen B-Zell-ALL gehören. Als ein Einschlusskriterium in die klinischen Studien ELIANA und ENSIGN war u. a. ein Knochenmarkrezidiv nach alloSZT gelistet. Dabei musste die alloSZT mindestens 6 Monate vor der ersten Tisagenlecleucel-Infusion durchgeführt worden sein.

Für den Einschluss in die Vergleichskohorte war ein Rezidiv nach alloSZT, unabhängig vom Zeitpunkt, möglich. Dies könnte dazu führen, dass sich in der hergeleiteten Vergleichspopulation abweichend zur klinischen Studie Personen mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach alloSZT befinden. Personen mit Rezidiv innerhalb von 6 Monaten nach alloSZT haben eine deutlich schlechtere Prognose als Personen mit einem Rezidiv nach 6 bzw. 12 Monaten [8].

Weiterhin sind in die Studien ELIANA (N = 98) und ENSIGN (N = 74) insgesamt 5 Personen im Erstrezidiv nach alloSZT eingeschlossen worden [2]. Im Allgemeinen stellen Personen mit frühem Erstrezidiv eine seltene Gruppe mit sehr hohem Risiko dar. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist nicht nachvollziehbar, in welchem Umfang dies auch auf Registerpatienten zutrifft. Auch könnten Personen in dieser Hochrisiko-Gruppe aus den Registerkohorten durch den Therapielinien-selektionsalgorithmus in eine spätere (und mehr prävalente in den klinischen Studien) Therapielinie selektiert worden sein. Das ALL-SZT-BFM-Register gibt als Einschlusskriterium an, dass eine Indikation zur alloSZT gegeben sein muss und keine vorherige durchgeführt sein durfte. In der Studie ELIANA hatten bereits 58 Personen eine alloSZT erhalten. Ebenfalls waren 82 % der Studienpersonen ungeeignet für eine weitere alloSZT. Die benannten Gründe waren vor allem, dass bereits eine vorherige alloSZT (48 %) durchgeführt worden ist oder eine weitere alloSZT (17,3 %) abgelehnt wird. Diese unterschiedlichen Auswahlmechanismen für die klinischen Studien und den Registern könnten zu einem Selektionsbias führen.

Die verwendeten Einschlusskriterien zur Herleitung der Vergleichspopulation beinhalten keine Beschränkungen bezüglich des Allgemeinzustands (z. B. Karnofsky-/Lansky-Performance-Status) oder setzen keine Mindestlebenserwartung von 12 Wochen voraus. In der Einschätzung zur Repräsentativität der Datenbank „ALL-REZ-BFM-Register“ wird jedoch berichtet, dass es sich bei Registereinschluss um eine gewisse Positivselektion handeln könnte, da bei sehr schlechtem Allgemeinzustand und palliativer Versorgung teilweise kein Registereinschluss mehr erfolgt und vergleichbar sei mit den Tisagenlecleucel-Studien. Ebenfalls wurden keine Laborparameter als Ein- oder Ausschlusskriterium verwendet, die für die Eignung für eine CAR-T-Therapie (z. B. Lymphozyten) oder für die weitere Prognose eine Rolle spielen (z. B. Leukozyten) sowie bezüglich aktueller Infektionen. In den Studien ELIANA und ENSIGN war die Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion mit der Erfüllung von Kriterien zum Allgemeinzustand, Laborparametern und Krankheits-

last zum Zeitpunkt der Infusion verbunden. Die fehlende Berücksichtigung dieser Kriterien als Ein- bzw. Ausschlusskriterien für die Vergleichspopulation des indirekten Vergleichs kann insgesamt zu einem Selektionsbias führen.

Die vorgelegten Baseline-Charakteristika der externen Vergleichspopulation zum Vergleich der beiden Studienpopulation weisen einen sehr hohen Anteil an fehlenden Daten oder fehlende Berichterstattung zum Anteil der fehlenden Daten in wesentlichen krankheitsspezifischen (z. B. Tumorlast 51,7 % fehlende Daten in externer Vergleichspopulation) und prognostischen Faktoren (z. B. Zeit seit vorheriger Komplett-Remission bis zum Rezidiv: 100 % ELIANA; 49,3 % fehlende Daten in externer Vergleichspopulation) auf. In zytogenetischen Erhebungen und bei extramedullärer Erkrankung kann die Anzahl an fehlenden Daten nicht nachvollzogen werden, da diese bei fehlender Erhebung der Kategorie „nein“ zugeordnet worden sind. Weiterhin ist unklar, wie viele Personen aus den Registern mehrmals die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt haben und in den Therapielinienalgorithmus zum Ausgleich von unterrepräsentierten Therapielinien eingingen. Die mehrfache Aufnahme in die externe Vergleichspopulation wurde laut Angaben des pU verhindert.

Insgesamt bilden die Ein- und Ausschlusskriterien nicht ausreichend die Eignung für eine CAR-T-Therapie ab und weichen deutlich von den klinischen Studien ELIANA und ENSIGN ab, sodass Selektionsmechanismen auf Basis der vorliegenden Datenverfügbarkeit nicht ausgeschlossen werden können. Somit wird die hergeleitete externe Vergleichskohorte als ungeeignet angesehen. Die Positivität der historischen Kontrollpopulation und den klinischen Studien (d. h. die Möglichkeit, dass beide Patientenpopulationen (theoretisch) gleichermaßen für die Therapien in Frage kommen und keine Gründe wie bspw. Kontraindikationen gegen eine entsprechende Zuteilung sprechen) ist insgesamt auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht dargelegt.

#### Systematische Literaturrecherche und Auswahl von Confoundern

Der pU reicht eine systematische Literaturrecherche (SLR) vom 20.04.2020 und ein dazugehöriges Dokument zur Konsentierung der Confounder durch Expertinnen und Experten ein, um Confounder für „Gesamtüberleben“ und weitere Endpunkte zu ermitteln. Die SLR ermittelte 14 relevante Leitlinien und keinen relevanten Systematic Review. Weiterhin wurden zusätzlich als relevant identifizierte Einzelstudien für die Confounder-Ermittlung gelistet.

Es wurden insgesamt 23 Confounder identifiziert. Nicht alle Confounder konnten im Rahmen der SLR eindeutig der zulassungsrelevanten Population (r/r) zugeordnet werden, sodass alle potentiell relevanten Confounder genannt werden.

*Tabelle 14: Übersicht der identifizierten Confounder, deren Relevanz<sup>1)</sup> für das vorliegende Anwendungsgebiet und entsprechende Abbildbarkeit in Registerdaten*

<b>Übersicht über die Confounder-Relevanz ermittelt durch Experteninterviews</b>		
<b>Nicht wichtig</b>	<b>Wichtig</b>	<b>Sehr Wichtig</b>
Geschlecht	Lokalisation Rezidiv	Alter (Baseline; Erstdiagnose)
Ethnie	Vorthherapie	Rezidiv-Status (Anzahl; Früh- oder Spätrezidiv; ≤ 6 oder > 6 Monate nach alloSZT)
Familienanamnese	Folgeerkrankungen nach Vorthapien	Vorherige alloSZT (Art und Zeitpunkt)
Vorerkrankungen / Komorbiditäten	Anzahl Behandlungslinien bzw. Therapieversagen (1, 2 und > 2)	Zeit seit vorangegangenem CR bis zum Rezidiv

<b>Übersicht über die Confounder-Relevanz ermittelt durch Experteninterviews</b>		
<b>Nicht wichtig</b>	<b>Wichtig</b>	<b>Sehr Wichtig</b>
ALL-Immunophänotyp bzw. immunologischer Subtyp	Extramedulläre Beteiligung	Krankheitsstatus (r/r)
Leukozytenzahl	Zytogenetische Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BCR-ABL1</li> <li>• MLL-Rearrangement</li> <li>• Karyotyp (Hypodiploidie)</li> </ul>	
Blastenanteil im Knochenmark		
Art der Behandlung		
Performance-Status		
Versorgungsqualität		
Patientenentscheidungen bei der Therapiewahl		
Zytogenetische Veränderungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• TEL-AML1</li> <li>• BCR-ABL1-like</li> <li>• Down-Syndrom</li> </ul>		

<sup>1)</sup> „Relevante“ Confounder wurden als „wichtig“ und „sehr wichtig“ von klinischen Expertinnen/Experten definiert.  
Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; MLL: Mixed-Lineage Leukämie, r/r: refraktär/rezidiert.

Die Einsortierung der Confounder nach Relevanz erfolgte durch diejenigen Expertinnen und Experten, die für die herangezogenen Register verantwortlich sind. Es wird daher davon ausgegangen, dass die Experten Kenntnis über die Verfügbarkeit der einzelnen Confounder in den herangezogenen Registern hatten. Die durchgeführte Confounder-Recherche bezieht sich dabei auf das Anwendungsgebiet im Allgemeinen und nicht auf die potentielle Relevanz eines Confounders in der Altersgruppe  $\geq 3$  bis  $< 25$  Jahre. Die genaue Fragestellung für die Relevanz der Confounder im Rahmen der Experteninterviews bleibt unklar. Auf Basis der eingereichten Unterlagen bleibt unklar, ob die SLR und das Expertengespräch in Bezug auf die Confounder auch die Eignung für eine CAR-T-Therapie einbeziehen.

Zur Berechnung der Propensity Scores wurden die in Tabelle 15 gelisteten Confounder verwendet.

*Tabelle 15: Übersicht über verwendete Confounder für das Propensity-Score-Modell*

<b>Übersicht über verwendete Confounder für den indirekten Vergleich</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter zur Diagnosestellung (&lt; 10 Jahre; 10–8 Jahre; &gt; 18 Jahre)</li> <li>• Krankheitsstatus (Refraktär zu vorheriger Therapielinie; Rezidiv nach vorheriger Therapielinie)</li> <li>• Anzahl vorheriger Therapien (1; 2; &gt; 2)</li> <li>• Zytogenetische Abnormalitäten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ BCR-ABL zu Baseline (positiv; negativ/unbekannt)</li> <li>○ MLL-Rearrangement (positiv; negativ/unbekannt)</li> <li>○ Hypodiploidie (positiv; negativ/unbekannt)</li> </ul> </li> <li>• Präsenz von extramedullärer Erkrankung (ja; nein/unbekannt)</li> <li>• Vorherige alloSZT (ja; nein)</li> </ul>

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; MLL: Mixed-Lineage Leukämie.

Insgesamt werden somit von 23 durch die SLR identifizierten Confounder 6 für das Propensity-Score-Modell herangezogen.

### Einschätzung der verwendeten Confounder

Die Durchführung einer SLR und einer anschließenden Befragung zur Einordnung der Confounder nach Relevanz wird insgesamt als sachgerecht angesehen. Das Verfahren zur Einordnung und Konsentierung der Relevanz der Confounder ist auf Basis der eingereichten Unterlagen nicht nachvollziehbar und stellt aufgrund der Expertenauswahl (siehe oben) keine von der Datenverfügbarkeit unabhängige Bewertung der Relevanz sicher. Mehrere Confounder, die häufig in Leitlinien als relevant identifiziert worden sind, sind im Expertengespräch als „nicht wichtig“ klassifiziert worden. Ein Großteil der als „sehr relevant“ eingestuften Confounder ging nicht ins Propensity-Score-Modell ein. Nachträglich wurde der Confounder „Zeit zwischen alloSZT und Rezidiv (< 6; ≥ 6 Monate)“ aus der Liste der relevanten Confounder entfernt und findet ebenfalls keine Berücksichtigung bei den Einschlusskriterien. Außerdem ist unklar, ob für pädiatrische und erwachsene Personen mit B-Zell-ALL die Relevanz der Confounder identisch ist.

Die Auswahl der verwendeten Confounder für das Propensity-Score-Modell für die Hauptanalyse wird als nicht sachgerecht und unvollständig angesehen. Eine „Complete Case Analysis“ mit vollständigen Datensätzen zur Bestimmung der qualifizierenden Therapielinie als Sensitivitätsanalyse konnte nicht durchgeführt werden und die logistische Regression nicht konvergieren. Ein weiteres Propensity-Score-Modell als Sensitivitätsanalyse mit den „sehr relevanten“ Confoundern unabhängig von der Datenverfügbarkeit konvergierte ebenfalls nicht. Auf Basis der eingereichten Studienunterlagen und durchgeführten Änderungen an der Relevanz der Confounder kann eine durch die Datenverfügbarkeit getriebene Auswahl der Confounder nicht ausgeschlossen werden.

### **Einschätzung des indirekten Vergleichs und Confounder-Adjustierung**

Als Adjustierungsmethode wurde „Fine Stratification Weights“ mit insgesamt 10 Strata und einem ATT-Schätzer als „Target of Inference“ verwendet. Das Propensity-Score-Modell konvergierte für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Gesamtremissionsrate“. Für die Endpunkte „Rezidivfreies Überleben“, „Ereignisfreies Überleben“ und „Nicht rezidiv-bedingte Mortalität“ konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Die genannten Limitationen zur Erfüllung der Grundbedingungen (Vollständigkeit der Confounder, Positivität) führen dazu, dass der berechnete Effektschätzer auf Basis eines ATT-Schätzers für Aussagen zur Wirksamkeit nicht sinnvoll interpretierbar ist. Dieser bezieht sich nicht mehr auf die gesamte hergeleitete Vergleichspopulation, sondern auf eine konstruierte Population, die nicht klar beschreibbar ist und ausschließlich den durchschnittlichen Behandlungseffekt unter den behandelten Personen beschreibt. Deshalb erfolgt keine Beschreibung der Balanciertheit und Überlappung.

Der pU reicht keine Beschreibung der adjustierten Studienpopulation ein und berichtet die Fallzahl nach Adjustierung, die zu einem Ausschluss von n = 27 (ELIANA vs. PID) bzw. n = 22 (ELIANA, ENSIGN, B2010X vs. PID) aus dem externen Kontrollarm führt, ohne Gewichte zu berichten oder die effektive Fallzahl des gewichteten externen Kontrollarms darzustellen.

Ein weiterer Adjustierungsansatz (z. B. Matching) oder ein ATE-Schätzer konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Im SAP wird beschrieben, dass wahrscheinlich ein 1:n-Matching auf Basis der externen Kontrollkohorte nicht möglich sei.

Die in den naiven und adjustierten Auswertungen für das Gesamtüberleben berichteten Effekte (Tabelle 16) sind darüber hinaus nicht groß genug, als dass sie in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnten.

Tabelle 16: Übersicht über beobachtete Effekte des indirekten Vergleichs

Vergleich	Therapielinie	Hazard Ratio [95%-KI]
Naiver Vergleich	Therapielinien-selektionsalgorithmus	0,50 [0,36; 0,68]
Naiver Vergleich	1. Qualifizierende Therapielinie	0,54 [0,40; 0,74]
Adjustierter Vergleich	Therapielinien-selektionsalgorithmus	0,61 [0,44; 0,86]
Adjustierter Vergleich	1. Qualifizierende Therapielinie	0,64 [0,42; 0,98]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall.

### 2.6.1 Zusammenfassende Bewertung der Methodik des indirekten Vergleichs

Die Ein- und Ausschlusskriterien der externen Vergleichspopulation für den indirekten Vergleich weichen von denen der klinischen Studien zu Tisagenlecleucel ab. Die für die Vergleichskohorten verwendeten Kriterien berücksichtigen wesentliche Merkmale der für die klinischen Studien definierten verwendeten Einschlusskriterien (insbesondere Eignung für alloSZT) sowie den Allgemeinzustand, Organfunktion und Laborparameter nicht. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass zum Zeitpunkt der qualifizierenden Therapielinie für die gesamte hergeleitete externe Vergleichspopulation eine Eignung für die CAR-T-Therapie (gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien der klinischen Studien) zum Zeitpunkt des Einschlusses in die externe Vergleichspopulation vorhanden gewesen wäre.

Die Durchführung einer SLR und einer anschließenden Befragung zur Einordnung der Confounder nach Relevanz wird prinzipiell als sachgerecht angesehen. Das Verfahren zur Einordnung und Konsentierung der Relevanz der Confounder ist auf Basis der eingereichten Unterlagen jedoch nicht nachvollziehbar und stellt aufgrund der Expertenauswahl (siehe oben) keine von der Datenverfügbarkeit unabhängige Bewertung der Relevanz sicher. Eine durch die Datenverfügbarkeit getriebene Auswahl der Confounder kann daher nicht ausgeschlossen werden. Darüber hinaus werden nicht alle als sehr wichtig benannten Confounder in der Analyse berücksichtigt. Zudem liegt eine hohe Anzahl von fehlenden Werten bei einigen wichtigen Baseline-Charakteristika und Confoundern vor. Eine ausreichende Strukturgleichheit der beiden Kohorten kann auf Basis der vorgelegten Daten und Analysen nicht erreicht werden. Der beobachtete Effekt für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ (siehe Tabelle 16) ist darüber hinaus nicht groß genug, als dass dieser in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte.

Insgesamt führen die auf Basis der vorliegenden Daten nicht gezeigte Strukturgleichheit und Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X und der externen Vergleichspopulation, die unzureichende Confounder-Adjustierung sowie eine nicht dargelegte Positivität dazu, dass der indirekte Vergleich nicht zur Nutzenbewertung herangezogen wird.



### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

In den Tabellen 17 und 18 sind allgemeine Angaben zum Studienablauf und zu den Patientencharakteristika enthalten. Es wird jeweils das „Enrolled-Set“ dargestellt, dies entspricht der ITT-Population.

*Tabelle 17: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020)*

Allgemeine Angaben	ELIANA N = 98	ENSIGN N = 75	B2001X N = 74
FAS <sup>1)</sup> , n (%)	80 (81,6)	64 (85,3)	69 (93,2)
ITT-Population (Enrolled-Set), n (%)	98 (100)	75 (100)	74 (100)
Screened-Set, n (%)	114 (-)	85 (-)	81 (-)
Personen mit Leukapherese, n (%)	98 (100)	75 (100)	74 (100)
Personen mit Brückentherapie, n (%)	83 (94,7)	66 (88)	62 (83,7)
Personen mit LDC, n (%)	78 (79,5)	61 (81,3)	63 (81,1)
Studienabbruch vor Tisagenlecleucel-Infusion, n (%)	18 (18,4)	11 (14,7)	5 (6,7)
Technische Probleme (keine Produktfreigabe)	8 (8,2)	5 (6,7)	1 (1,3)
Tod	7 (7,1)	6 (8)	4 (5,4)
UE	3 (3,1)	0	0
Eintritt in primäre Nachbeobachtung, n (%)	80 (81,6)	64 (85,3)	69 (93,2)
Primäre Nachbeobachtung abgeschlossen	21 (21,4)	4 (5,3)	33 (44,6)
Weiterhin in primärer Nachbeobachtung	0	0	0
Abbruch der primären Nachbeobachtung	59 (60,2)	60 (80,0)	36 (48,6)
Mangelnde Wirksamkeit	34 (34,7)	23 (30,7)	6 (8,1)
Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	15 (15,3)	11 (14,7)	1 (1,3)
Tod	5 (5,1)	5 (6,6)	5 (6,7)
Entscheidung des Patienten/Sorgeberechtigten	4 (4,0)	1 (1,3)	2 (2,7)
Entscheidung Studienärztin/Studienarzt	1 (1,0)	3 (4,0)	2 (2,7)
Studie beendet durch pU	0	17 (22,7)	0
Fortschreiten der Erkrankung	0	0	18 (24,3)
Lost to Follow-up	0	0	1 (1,3)
Eintritt in sekundäre Nachbeobachtung, n (%)	35 (35,7)	17 (22,7)	
Sekundäre Nachbeobachtung abgeschlossen	10 (10,2)	0	
Weiterhin in sekundärer Nachbeobachtung	0	0	
Abbruch der sekundären Nachbeobachtung	25 (25,5)	17 (22,7)	
Tod	18 (18,3)	7 (9,3)	
Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie	3 (3,1)	0	
Entscheidung Studienärztin/Studienarzt	2 (2,0)	2 (2,7)	
Entscheidung des Patienten/Sorgeberechtigten	1 (1,0)	1 (1,3)	
Studie beendet durch pU	0	7 (9,3)	
Eintritt in LTFU A2205B	31 (33,6)	31 (41,3)	50 (67,5)
Mediane Zeit von Leukapherese bis Tisagenlecleucel-Infusion (Monate) (min; max)	2,61 (1,15; 7,48)	1,70 (0,95; 7,13)	2,46 (1,49; 7,18)
Mediane Zeit von Studieneinschluss bis Tisagenlecleucel-Infusion (Monate) (min; max)	1,5 (0,85; 3,46)	1,21 (0,39; 3,84)	2,1 (0,22; 7,18)
Mediane Dauer der Brückentherapie ab Studieneinschluss (Tage) (min; max)	51 (1; 1.079)	30 (1; 155)	55 (1; 452)

Allgemeine Angaben	ELIANA N = 98	ENSIGN N = 75	B2001X N = 74
Mediane Beobachtungsdauer ab Tisagenlecleucel-Infusion (Monate) (min; max)	28,39 (0,4; 65,5)	16,36 (1,4; 55,5)	11,56 (0,2; 13,1)
Mediane Dauer der primären Nachbeobachtung (Monate) (min; max)	9,66 (0,4; 61,4)	6,3 (0,4; 48,1)	11,56 (0,2; 13,1)
Mediane Dauer der sekundären Nachbeobachtung (Tage) (min; max)	409,5 (32; 2.604)	301 (24; 1.326)	n. z.

<sup>1)</sup> Definition siehe Kapitel 0.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; n. z. nicht zutreffend; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

In Tabelle 18 ist die Charakterisierung der Studienpopulation für die klinischen Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X dargestellt.

*Tabelle 18: Charakterisierung der Populationen der Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019 und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020)*

Charakterisierung der Studienpopulation	ELIANA N = 98	ENSIGN N = 75	B2001X N = 74
<i>Alter (Jahre)</i> Median (min; max)	11 (3; 27)	13,0 (3; 25)	9,5 (0; 33)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>			
< 10	41 (41,8)	22 (29,3)	37 (50,0)
10 bis < 18	40 (40,8)	39 (52,0)	19 (25,7)
≥ 18	17 (17,3)	14 (18,7)	18 (24,3)
<i>Geschlecht, n (%)</i>			
weiblich	43 (43,9)	35 (46,7)	30 (40,5)
männlich	55 (56,1)	40 (53,3)	44 (59,5)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>			
europäisch	70 (71,4)	60 (80,0)	55 (74,3)
asiatisch	15 (15,3)	6 (8,0)	4 (5,4)
andere	13 (13,3)	9 (12,0)	14 (18,9)
<i>Karnofsky/Lansky-Performance-Status<sup>1)</sup>, n (%)</i>			
100	30 (30,6)	18 (24,0)	25 (33,8)
90	24 (24,5)	28 (37,3)	20 (27,0)
80	13 (13,3)	13 (17,3)	11 (14,9)
70	8 (8,2)	2 (2,7)	7 (9,5)
60	2 (2,0)	1 (1,3)	6 (8,1)
50	3 (3,1)	2 (2,7)	0
< 50	0	0	5 (6,8)
fehlende Werte	18 (18,6)	11 (14,7)	0
<i>Philadelphia-Chromosom / BCR-ABL, n (%)</i>			
ja	2 (2,0)	2 (2,6)	5 (6,8)
nein	96 (98,0)	73 (97,3)	69 (93,2)
<i>Vorangegangene Therapie mit Blinatumomab, n (%)</i>			
ja	0 (0)	0 (0)	16 (21,6)
nein	98 (100)	75 (100)	58 (78,3)

Charakterisierung der Studienpopulation	ELIANA N = 98	ENSIGN N = 75	B2001X N = 74
<i>Vorangegangene Therapie mit Inotuzumab, n (%)</i>			
ja	4 (4,0)	1 (1,3)	8 (10,8)
nein	94 (96,0)	74 (98,6)	66 (89,2)
<i>Erkrankungsstatus, n (%)</i>			
primär refraktär	8 (8,2)	8 (10,7)	1 (1,4)
rezidiv	89 (91,8)	67 (89,3)	73 (98,6)
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>			
Mittelwert (SD)	3,4 (1,7)	3,0 (1,5)	2,7 (1,42)
Median (min; max)	3,0 (1; 8)	3,0 (1; 9)	2 (1;8)
<i>Anzahl vorheriger Rezidive, n (%)</i>			
0	8 (8,2)	8 (10,7)	7 (9,3)
1	30 (30,6)	23 (30,1)	32 (43,2)
2	18 (18,4)	24 (32,0)	22 (29,7)
≥3	42 (42,9)	20 (26,7)	13 (17,6)
<i>Zweites oder späteres Knochenmarkrezidiv, n (%)</i>			
ja	60 (61,2)	44 (58,7)	35 (47,3)
nein	38 (38,8)	31 (41,3)	39 (52,7)
<i>Rezidiert oder refraktär nach alloSZT, n (%)</i>			
ja	58 (59,2)	42 (56,0)	45 (60,8)
nein	40 (40,8)	43 (57,3)	29 (39,2)
<i>Erstrezidiv nach alloSZT, n (%)</i>			
ja		5 (2,9)	k. A.
nein		168 (97,1)	
<i>Erstes Rezidiv innerhalb von 12 Monaten, n (%)</i>			
ja			k. A.
nein			
<i>Zeit von initialer Diagnose bis zum Erstrezidiv (Monate), n (%)</i>	N = 90	N = 66	N = 70
< 18	20 (22,2)	19 (28,4)	17 (23,3)
18 bis 36	36 (40,0)	21 (31,3)	28 (38,4)
> 36	34 (37,8)	26 (38,8)	25 (34,2)
<i>Knochenmarkbelastung zum Studieneinschluss, n (%)</i>			N = 71
< 50 %	28 (28,6)	22 (29,3)	27 (36,5)
≥ 50 %	70 (71,4)	53 (70,7)	44 (59,5)
<i>MRD im Knochenmark (Durchflusszytometrie), (%)</i>	N = 93	N = 60	
Mittelwert (SD)	53,81 (31,8)	45,4 (33,8)	k. A.
Median (min; max)	62,94 (0,16; 97,4)	51,0 (0; 99,0)	
<i>Morphologische Blastenzahl im Knochenmark, (%)<sup>2)</sup></i>		N = 64	N = 66
Mittelwert (SD)	64,7 (30,0)	60,6 (30,1)	56,7 (33,48)
Median (min; max)	75,0 (5,0; 99,6)	68,5 (8,0; 98,0)	67,3 (0,0; 99)
<i>ZNS-Status, n (%)</i>			
ZNS-1	84 (86,6)	56 (74,7)	52 (70,3)
ZNS-2	10 (10,3)	7 (9,3)	5 (6,8)
ZNS-3	1 (1,0)	1 (1,3)	2 (8,1)
unbekannt	2 (2,1)	11 (14,6)	9 (12,2)

Charakterisierung der Studienpopulation	ELIANA N = 98	ENSIGN N = 75	B2001X N = 74
<i>Extramedulläre Erkrankung bei körperlicher Untersuchung, n (%)</i>			
ja	11 (11,3)	7 (9,3)	10 (13,5)
nein	86 (88,7)	68 (90,6)	64 (86,5)
<i>Anzahl vorheriger alloSZT, n (%)</i>			
0	39 (40,2)	43 (57,3)	29 (39,2)
1	50 (51,5)	30 (40,0)	39 (52,7)
2	8 (8,2)	2 (2,7)	6 (8,1)
<i>Ungeeignet für weitere alloSZT, n (%)</i>	81 (82,7)	57 (76)	72 (97,3)
Komorbiditäten	9 (9,2)	3 (4)	2 (2,7)
Andere Kontraindikation gegen alloSZT	10 (10,2)	9 (12)	12 (16,2)
Fehlender Spender	4 (4,1)	7 (9,3)	3 (4,1)
Vorherige alloSZT	47 (48)	7 (9,3)	46 (62,2)
Lehnt weitere alloSZT ab	17 (17,3)	10 (13,3)	4 (5,4)
<i>Down-Syndrom, n (%)</i>			
ja	7 (7,1)	4 (5,3)	6 (8,1)
nein	91 (92,9)	71 (94,6)	68 (91,9)
<i>MLL-Rearrangement, n (%)</i>			
ja	1 (1)	3 (4)	k. A.
nein	97 (99)	71 (96)	
<i>Niedrige Hypodiploidie (weniger als 44–46 Chromosomen)<sup>3)</sup>, n (%)</i>			N = 69
ja	3 (3,1)	0 (0)	2 (2,7)
nein	95 (96,9)	74 (100)	67 (90,5)
fehlend	0	0	5 (6,8)
<i>Komplexer Karyotyp, n (%)</i>			N = 64
ja	30 (30,6)	22 (29,3)	28 (40,6)
nein	68 (69,4)	53 (70,7)	36 (52,2)
<i>Zeit zwischen ALL-Diagnose und 1. Rezidiv (Monate)<sup>4)</sup></i>	N = 89	N = 66 <sup>3)</sup>	N = 70
Mittelwert (SD)	31,8 (15,8)	33,1 (23,0) <sup>3)</sup>	32,8 (24,17)
Median (min; max)	30,0 (1,0; 70,0)	29,7 (1,0; 108,0) <sup>3)</sup>	29,3 (3,5; 156)
<i>Zeit zwischen letztem Rezidiv und Tisagenlecleucel-Infusion (Monate)<sup>4)</sup></i>	N = 73	N = 57	N = 67
Mittelwert (SD)	4,2 (2,7)	3,1 (1,7)	4,2 (2,32)
Median (min; max)	3,5 (1,5; 13,8)	2,6 (1,3; 9,8)	3,5 (1,6; 15,4)

<sup>1)</sup> Der Erhebungszeitpunkt ist auf Basis der vorliegenden Daten unklar. Die fehlende Anzahl an Erhebungen deutet darauf hin, dass sich die Darstellung auf das FAS zum Zeitpunkt der Infusion bezieht. Eine Erhebung des Performance Status war zum Zeitpunkt des Screenings und zur Visite vor Infusion vorgesehen.

<sup>2)</sup> Morphologische Blastenzahl im Knochenmark ist der Maximalwert der Blasten, wenn sowohl Ergebnisse aus einer Biopsie und Knochenmarkaspirat vorliegen.

<sup>3)</sup> Laut Studienprotokoll Hypodiploidie vorliegend in der Studie ELIANA bei < 44 und in den Studien ENSIGN und B2001X < 46 Chromosomen.

<sup>4)</sup> Gilt nur für Personen mit Rezidiv.

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; MLL: Mixed-Lineage Leukämie; MRD: Minimale Resterkrankung; SD: Standardabweichung; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Tabelle 19: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie LTFU A2205B

<b>LTFU A2205B</b> <b>Charakterisierung der Studienpopulation</b>	<b>ELIANA</b> <b>N = 98</b>	<b>ENSIGN</b> <b>N = 75</b>	<b>B2001X</b> <b>N = 74</b>
Eingeschlossen in die LTFU, n	31	31	50
<i>Alter bei Infusion (Jahre)</i> Median (min; max)	11 (4; 23)	14,0 (4; 25)	8,5 (1; 24)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	17 (54,8) 14 (45,2)	17 (54,8) 14 (45,2)	29 (58,0) 21 (42,0)
<i>Krankheitsstatus zum Zeitpunkt des Übergangs in die LTFU, n (%)</i> In Remission Keine Remission / Keine Progression Rezidiv / Progressive Erkrankung Unbekannt	29 (93,5) 0 1 (3,2) 1 (3,2)	29 (93,5) 0 2 (6,5) 0	36 (72,0) 2 (4,0) 12 (24,0) 0

Abkürzungen: LTFU: Langzeitnachbeobachtung.

### Protokollverletzungen

Anhand der in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Folgetherapien nach CAR-T-Infusion

In Tabelle 20 ist die Anzahl der Folgetherapien sowie der durchgeführten alloSZT nach Tisagenlecleucel-Infusion innerhalb der Sicherheitspopulation (d. h. ohne Berücksichtigung der Personen, die keine CAR-T-Therapie erhalten haben) dargestellt.

Tabelle 20: Folgetherapien in den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X; SAS

<b>Folgetherapien</b>	<b>ELIANA</b> <b>N = 80</b>	<b>ENSIGN</b> <b>N = 64</b>	<b>B2001X</b> <b>N = 69</b>
Erhalt einer Folgetherapie, n (%)	43 (53,8)	n. b.	12 (17,4)
<i>Erhalt einer alloSZT, n (%)</i> ja nein	18 (22,5) 62 (77,5)	9 (12,2) 65 (87,8)	2 (2,9) 67 (97,1)
<i>Krankheitsstatus zum Zeitpunkt der alloSZT, n (%)</i> In Remission Rezidiv Unbekannt	16 (20) 2 (2,5) 0	8 (10,8) 0 1 (1,5)	1 (1,4) 0 1 (1,4)

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltherapie; n. b.: nicht berichtet; SAS: Sicherheitspopulation.

Bei den Folgetherapien muss beachtet werden, dass diese auch für die Konditionierung für eine alloSZT angewendet worden sein könnte. Deshalb wird auf die Nennung von Wirkstoffen verzichtet. Im Rahmen der LTFU wurde erfasst, ob nach Ende des Behandlungsprotokolls für Personen in der LTFU eine alloSZT durchgeführt worden ist. Für die LTFU konnten in den Unterlagen Angaben zur Durchführung einer alloSZT im klinischen Studienbericht vom 05.05.2020 identifiziert werden. Eine weitere Person scheint im Rahmen der LTFU eine alloSZT erhalten zu haben, die restlichen im Rahmen der jeweiligen Ursprungsstudie.

## 3.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

In Tabelle 21 sind die Ergebnisse des Gesamtüberlebens der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X unter Berücksichtigung der LTFU dargestellt. Da die primäre Nachbeobachtungsphase der Studie B2001X 12 Monate ab Infusion beträgt, wurde auf die Darstellung des Datenschnitts vom 13.10.2020 verzichtet. Die Anzahl der Personen in der LTFU setzt sich zusammen aus Personen der Ursprungsstudie, die diese noch nicht abgeschlossen haben, sowie Personen, die in die LTFU übergegangen sind. Während der Wartezeit zur Infusion gemessen ab Studieneinschluss verstarben in der Studie ELIANA 7 Personen (16,3 %), in der Studie ENSIGN 6 (8 %) und in der Studie B2001X 4 (5,4 %).

*Tabelle 21: Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und der LTFU der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X (Datenschnitt: 03.05.2022); ITT-Population*

Ergebnisse zum Gesamtüberleben	ELIANA (+ LTFU) N = 98	ENSIGN (+ LTFU) N = 75	B2001X (+ LTFU) N = 74
Tod, n (%)	50 (51)	41 (54,7)	28 (37,8)
Zensurierungen, n (%)	48 (49)	34 (45,3)	46 (62,2)
Lebend	25 (25,5)	22 (29,3)	35 (47,3)
Lost to Follow-up	23 (23,5)	12 (16,0)	11 (14,9)
Mediane Beobachtungszeit (Monate)	29,65	21,72	32,15
Mediane Überlebensdauer (Monate) [95%-KI] <sup>1)</sup>	47,6 [19,4; n. e.]	28,5 [10,2; n. e.]	54,7 [38,8; n. e.]
<i>Gesamtüberleben, KM-Schätzer (in %) [95%-KI]<sup>2)</sup></i>			
zu Studienmonat 6	77,2 [67,5; 84,4]	78,7 [67,1; 86,5]	87,5 [77,3; 93,3]
zu Studienmonat 12	69,9 [59,6; 78,0]	59,9 [47,4; 70,3]	78,5 [66,9; 86,5]
zu Studienmonat 24	58,0 [47,4; 67,2]	55,8 [43,4; 66,5]	68,7 [56,0; 78,4]
zu Studienmonat 36	52,3 [41,7; 61,8]	43,5 [31,5; 54,8]	63,8 [50,9; 74,2]
zu Studienmonat 48	48,8 [38,2; 58,5]	40,2 [28,5; 51,6]	-
zu Studienmonat 60	46,3 [35,8; 56,1]	40,2 [28,5; 51,6]	-

<sup>1)</sup> Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

<sup>2)</sup> Das Gesamtüberleben stellt die Wahrscheinlichkeit einer Person dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde mittels KM-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-KI und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: LTFU: Langzeitnachbeobachtung; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht.

Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

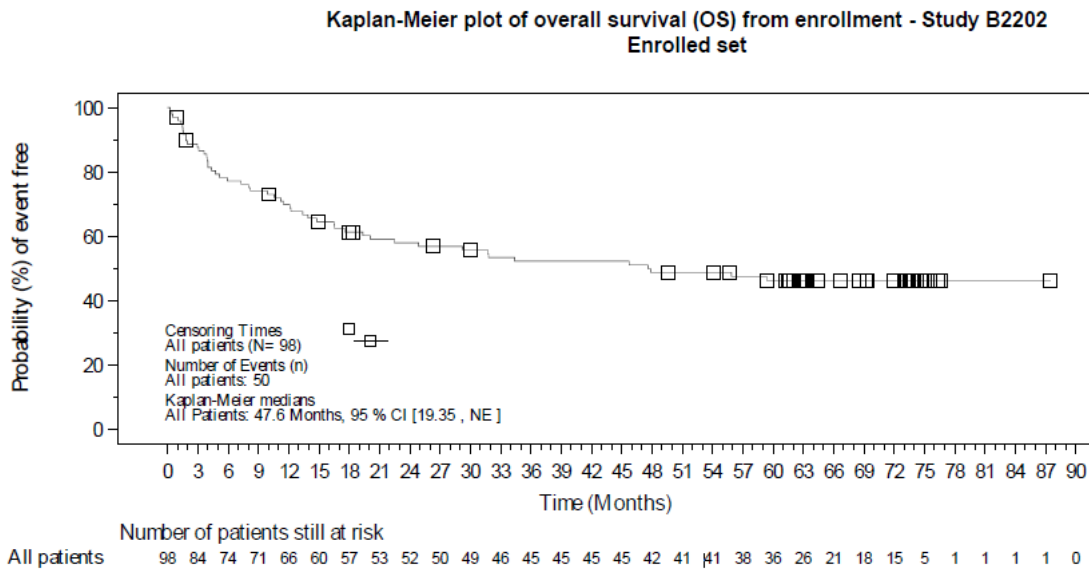


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie ELIANA (Datenschnitte: 17.11.2022 und 03.05.2022); ITT-Population

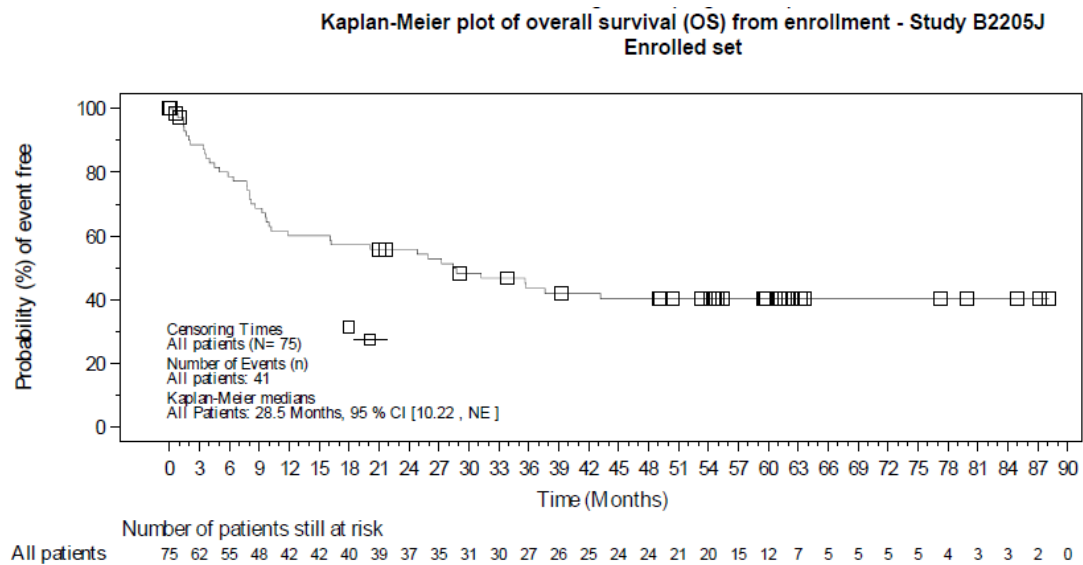
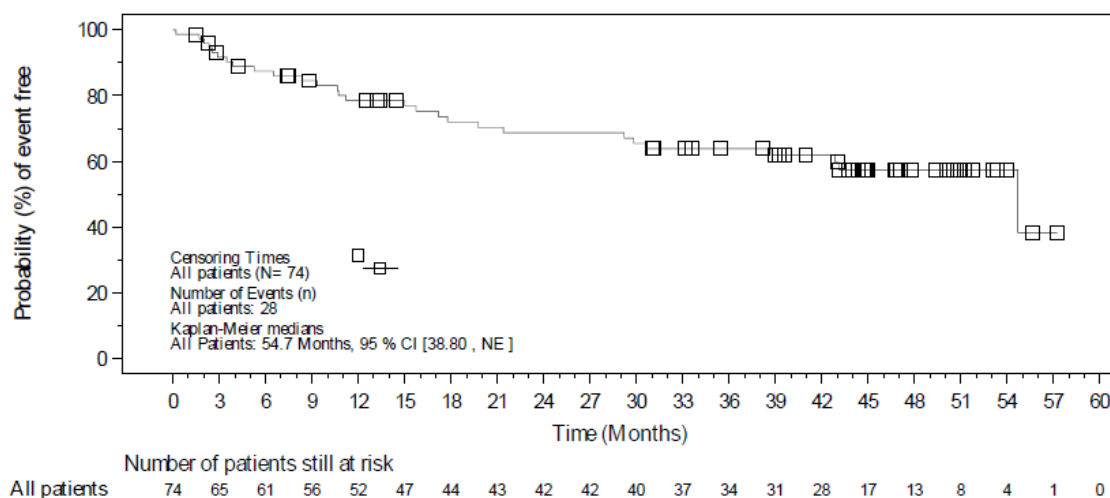


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie ENSIGN + LTFU A2205B (Datenschnitt: 03.05.2022); ITT-Population

**Kaplan-Meier plot of overall survival (OS) from enrollment - Study B2001X  
Enrolled set**



*Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben der Studie B2001X + LTFU  
(Datenschnitt: 03.05.2022); ITT-Population*

### 3.3 Morbidität

Die Endpunkte „Gesamtremissionsrate“, „MRD-Remission“, „Rezidivfreies Überleben“ und „Ereignisfreies Überleben“ sind ergänzend im Anhang dargestellt.

### 3.4 Lebensqualität

Die Auswertungen zur Lebensqualität werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt.

### 3.5 Sicherheit

#### Unerwünschte Ereignisse

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

Es ist anzumerken, dass einige der im Folgenden dargestellten Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT) Symptome der ALL umfassen. Es ist daher insbesondere in den SOC



„Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“, „Infektionen und Infestationen“ sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ nicht auszuschließen, dass Symptome aus der Endpunktkategorie „Morbidität“ enthalten sind.

### Zusammenfassende Tabellen der UE in den klinischen Studien

In den nachfolgenden Tabellen 22, 23, und 24 findet sich die zusammenfassende Darstellung der UE, UE CTCAE-Grade 3 und 4 sowie SUE der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X.

*Tabelle 22: Zusammenfassung der UE in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); SAS*

<b>Studie ELIANA Zusammenfassung der UE</b>	<b>LDC N = 78 n (%)</b>	<b>TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 80 n (%)</b>	<b>Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 75 n (%)</b>
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE	62 (79,5)	79 (98,8)	69 (92,0)
UE CTCAE-Grad 3/4 <sup>1)</sup>	30 (38,4)	67 (83,8)	36 (48,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	1 (1,2) <sup>2)</sup>	n. z.	n. z.
SUE	8 (10,3)	54 (67,5)	23 (30,7)

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

<sup>2)</sup> Enrolled-Set.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion; n. z. nicht zutreffend; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 23: Zusammenfassung der UE in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); SAS*

<b>Studie ENSIGN Zusammenfassung der UE</b>	<b>LDC N = 61 n (%)</b>	<b>TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 64 n (%)</b>	<b>Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 56 n (%)</b>
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE	51 (83,6)	63 (98,4)	46 (82,1)
UE CTCAE-Grad 3/4 <sup>1)</sup>	38 (62,3)	54 (84,4)	26 (46,4)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	n. z.	n. z.
SUE	9 (14,8)	46 (71,9)	21 (37,5)

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

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion; n. z. nicht zutreffend; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 24: Zusammenfassung der UE in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS

<b>Studie B2001X Zusammenfassung der UE</b>	<b>LDC N = 63 n (%)</b>	<b>TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)</b>	<b>Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)</b>
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>			
UE	45 (71,4)	69 (100)	48 (80,0)
UE CTCAE-Grad 3/4 <sup>1)</sup>	27 (42,8)	50 (72,5)	27 (45,0)
UE, die zum Therapieabbruch führten	0	n. z.	n. z.
SUE	10 (15,9)	30 (43,5)	6 (10,0)

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

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; n. z. nicht zutreffend; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse CTCAE-Grad 3 und 4

Tabelle 25: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); SAS

<b>Studie ELIANA UE<sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4</b>	<b>LDC N = 78 n (%)</b>		<b>TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 80 n (%)</b>		<b>Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 75 n (%)</b>			
	<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>		UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems<sup>3)</sup></b>	<b>13 (16,7)</b>	<b>11 (14,1)</b>	<b>50 (62,5)</b>	<b>39 (48,8)</b>	<b>17 (22,7)</b>	<b>10 (13,3)</b>		
Anämie	8 (10,3)	6 (7,7)	21 (26,3)	8 (10,0)	-	-		
Febrile Neutropenie <sup>3)</sup>	4 (5,1)	4 (5,1)	26 (32,5)	26 (32,5)	-	-		
Neutropenie	-	-	9 (11,3)	7 (8,8)	-	5 (6,7)		
Thrombozytopenie	-	-	8 (10,0)	8 (10,0)	-	-		
<b>Herzerkrankungen</b>	-	-	<b>24 (30,0)</b>	<b>8 (10,0)</b>	-	-		
Tachykardie	-	-	17 (21,3)	-	-	-		
<b>Erkrankungen des Auges</b>	-	-	<b>9 (11,3)</b>	-	-	-		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>25 (32,1)</b>	-	<b>51 (63,8)</b>	<b>14 (17,6)</b>	<b>20 (26,7)</b>	-		
Erbrechen	-	-	21 (26,3)	-	-	-		
Nausea	13 (16,7)	-	18 (22,5)	-	-	-		
Diarrhö	-	-	15 (18,8)	-	-	-		
Abdominalschmerz	-	-	11 (13,8)	-	-	-		
Obstipation	-	-	11 (13,8)	-	-	-		

Studie ELIANA UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4  <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 78 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 80 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 75 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>15 (19,2)</b>	-	<b>40 (50,0)</b>	<b>11 (13,8)</b>	<b>24 (32,0)</b>	-
Pyrexie	8 (10,3)	-	24 (30,0)	8 (10,0)	15 (20,0)	-
Fatigue	-	-	11 (13,8)	-	-	-
Gesichtsödem	-	-	8 (10,0)	-	-	-
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	-	-	<b>17 (21,3)</b>	<b>6 (7,6)</b>	-	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	-	<b>67 (83,8)</b>	<b>43 (53,8)</b>	<b>16 (21,3)</b>	<b>4 (5,3)</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>3)</sup>	-	-	61 (76,3)	38 (47,6)	-	-
Hypogammaglobulinämie <sup>3)</sup>	-	-	23 (28,8)	7 (8,8)	10 (13,3)	-
<b>Infektionen und Infestationen<sup>3)</sup></b>	<b>11 (14,1)</b>	<b>5 (6,4)</b>	<b>35 (43,8)</b>	<b>19 (23,8)</b>	<b>39 (52,0)</b>	<b>20 (26,7)</b>
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	8 (10,7)	-
Nasopharyngitis	-	-	-	-	-	-
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	-	-	<b>11 (13,8)</b>	-	<b>9 (12,0)</b>	-
<b>Untersuchungen</b>	<b>24 (30,8)</b>	<b>18 (23,0)</b>	<b>57 (71,3)</b>	<b>45 (56,3)</b>	<b>30 (40,0)</b>	<b>16 (21,4)</b>
Leukozytenzahl vermindert	11 (14,1)	10 (12,9)	24 (30,0)	18 (22,5)	10 (13,3)	4 (5,3)
Neutrophilenzahl vermindert	-	6 (7,7)	20 (25)	17 (21,3)	10 (13,3)	7 (9,3)
Lymphozytenzahl vermindert	-	6 (7,7)	15 (18,8)	13 (16,3)	-	-
Thrombozytenzahl vermindert	-	6 (7,7)	21 (26,3)	14 (17,5)	-	-
AST erhöht	-	-	19 (23,8)	11 (13,8)	-	-
ALT erhöht	-	-	18 (22,5)	6 (7,5)	-	-
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	12 (15,0)	9 (11,3)	-	-
INR erhöht	-	-	9 (11,3)	-	-	-
Ferritin im Serum erhöht	-	-	8 (10,0)	-	-	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>16 (20,5)</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>46 (57,5)</b>	<b>29 (36,3)</b>	<b>15 (20,0)</b>	<b>7 (9,3)</b>
Verminderter Appetit	-	-	24 (30,0)	11 (13,8)	-	-
Hypokaliämie	-	-	19 (23,8)	11 (13,8)	-	-
Hypophosphatämie	-	-	17 (21,3)	9 (11,3)	-	-
Hypokalzämie	-	-	16 (20,0)	5 (6,3)	-	-
Hypoalbuminämie	-	-	11 (13,8)	-	-	-
Hyperglykämie	-	-	8 (10,0)	4 (5,0)	-	-

Studie ELIANA UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4  <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 78 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 80 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 75 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
Hypervolämie	-	-	-	4 (5,0)	-	-
Tumor-Lyse-Syndrom <sup>2)</sup>	-	-	-	4 (5,0)	-	-
<b>Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes</b>	-	-	<b>33 (41,3)</b>	<b>5 (6,3)</b>	<b>15 (20,0)</b>	-
Myalgie	-	-	9 (11,3)	-	-	-
Schmerzen in den Extremitäten	-	-	11 (13,8)	-	-	-
Arthralgie	-	-	10 (12,5)	-	-	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>3)</sup></b>	-	-	<b>40 (50,0)</b>	<b>10 (12,5)</b>	<b>14 (18,7)</b>	-
Kopfschmerz	-	-	23 (28,8)	-	10 (13,3)	-
Enzephalopathie <sup>3)</sup>	-	-	8 (10,0)	4 (5,0)	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	-	-	<b>28 (35,0)</b>	<b>6 (7,5)</b>	<b>10 (13,3)</b>	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	<b>20 (25,0)</b>	<b>9 (11,3)</b>	-	-
Akute Nierenverletzung	-	-	9 (11,3)	7 (8,8)	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	-	-	<b>41 (51,3)</b>	<b>23 (28,8)</b>	<b>24 (32,0)</b>	<b>6 (8,0)</b>
Hypoxie	-	-	17 (21,3)	12 (15,0)	-	-
Lungenödem	-	-	12 (15,0)	7 (8,8)	-	-
Husten	-	-	10 (12,5)	-	11 (14,7)	-
Tachypnoe	-	-	8 (10,0)	4 (5,0)	-	-
Atemstillstand	-	-	-	4 (5,0)	-	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>10 (12,8)</b>	-	<b>27 (33,8)</b>	-	<b>20 (26,7)</b>	-
<b>Gefäß Erkrankungen</b>	-	-	<b>28 (35,0)</b>	<b>17 (21,3)</b>	-	<b>5 (6,7)</b>
Hypotonie	-	-	21 (26,3)	14 (17,5)	-	-
Hypertonie	-	-	13 (16,3)	4 (5,0)	-	-

<sup>1)</sup> Erhebung der UE gemäß MedDRA-Version 22.0. Einteilung des Schweregrads gemäß CTCAE-Version 4.03, ausgenommen der Ereignisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS klassifiziert wurden.

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

<sup>3)</sup> AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; INR: International Normalized Ratio; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS: Sicherheitspopulation; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 26: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); SAS

Studie ENSIGN UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4 <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	LDC N = 61 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 64 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 56 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems<sup>3)</sup></b>	<b>19 (31,1)</b>	<b>18 (29,5)</b>	<b>43 (67,2)</b>	<b>38 (59,4)</b>	<b>11 (19,6)</b>	<b>7 (12,5)</b>
Febrile Neutropenie <sup>3)</sup>	9 (14,8)	8 (13,1)	22 (34,4)	22 (34,4)	-	3 (5,4)
Anämie	7 (11,5)	5 (8,2)	27 (42,2)	19 (29,7)	-	-
Neutropenie	-	4 (6,5)	8 (12,5)	8 (12,5)	-	4 (7,1)
Thrombozytopenie	-	-	8 (12,5)	8 (12,5)	-	-
<b>Herzerkrankungen</b>	-	-	<b>22 (34,4)</b>	-	-	-
Tachykardie	-	-	15 (23,4)	-	-	-
Linksventrikuläre Dysfunktion	-	-	-	-	-	-
<b>Augenerkrankungen</b>	-	-	<b>13 (20,3)</b>	-	-	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>17 (27,9)</b>	-	<b>36 (56,3)</b>	<b>11 (17,2)</b>	<b>16 (28,6)</b>	<b>4 (7,1)</b>
Erbrechen	-	-	22 (34,4)	-	9 (16,1)	-
Nausea	8 (13,1)	-	21 (32,8)	-	6 (10,7)	-
Diarrhö	-	-	18 (28,1)	-	8 (14,3)	-
Abdominalschmerz	-	-	9 (14,1)	-	-	-
Obstipation	-	-	7 (10,9)	-	-	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>12 (19,7)</b>	-	<b>32 (50,0)</b>	<b>10 (15,7)</b>	<b>17 (30,4)</b>	-
Pyrexie	-	-	16 (25,0)	6 (9,4)	10 (17,9)	-
Fatigue	-	-	13 (20,3)	-	-	-
Schüttelfrost	-	-	8 (12,5)	-	-	-
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	-	-	<b>7 (10,9)</b>	-	-	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	-	<b>57 (89,1)</b>	<b>22 (34,4)</b>	<b>14 (25,0)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>3)</sup>	-	-	50 (78,1)	19 (29,7)	-	-
Hypogammaglobulinämie <sup>3)</sup>	-	-	25 (39,1)	4 (6,3)	8 (14,3)	-
<b>Infektionen und Infestationen<sup>3)</sup></b>	<b>7 (11,5)</b>	<b>4 (6,5)</b>	<b>26 (40,6)</b>	<b>7 (10,9)</b>	<b>33 (58,9)</b>	<b>12 (21,5)</b>
Infektion der oberen Atemwege	-	-	-	-	7 (12,5)	-
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	-	-	<b>15 (23,4)</b>	-	<b>8 (14,3)</b>	-

Studie ENSIGN UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4  <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 61 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 64 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 56 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Untersuchungen<sup>3)</sup></b>	<b>31 (50,8)</b>	<b>26 (42,6)</b>	<b>52 (81,3)</b>	<b>44 (68,7)</b>	<b>23 (41,1)</b>	<b>12 (21,4)</b>
Leukozytenzahl vermindert	19 (31,1)	19 (31,1)	30 (46,9)	26 (40,6)	-	-
ALT erhöht	7 (11,5)	4 (6,5)	19 (29,7)	11 (17,2)	-	-
AST erhöht	-	-	18 (28,1)	11 (17,2)	-	-
Thrombozytenzahl vermindert	-	-	19 (29,7)	14 (21,9)	-	-
Neutrophilenzahl vermindert	10 (16,4)	10 (16,4)	25 (39,1)	23 (36,0)	8 (14,3)	6 (10,7)
Lymphozytenzahl vermindert	-	4 (6,5)	14 (21,9)	11 (17,2)	-	-
Kreatinin erhöht	-	-	9 (14,1)	-	-	-
INR erhöht	-	-	9 (14,1)	-	-	-
Prothombinzeit verlängert	-	-	9 (14,1)	-	-	-
Bilirubin im Blut erhöht	-	-	7 (10,9)	-	-	-
Gewichtsverlust	-	-	-	-	-	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>15 (24,6)</b>	<b>8 (13,1)</b>	<b>39 (60,9)</b>	<b>24 (37,5)</b>	<b>10 (17,9)</b>	<b>4 (7,1)</b>
Hypokaliämie	-	4 (6,6)	16 (25,0)	7 (10,9)	-	-
Verminderter Appetit	-	-	20 (31,3)	12 (18,8)	-	-
Hyperphosphatämie	-	-	8 (12,5)	-	-	-
Hypophosphatämie	-	-	9 (14,1)	7 (10,9)	-	-
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	-	-	<b>15 (23,4)</b>	-	<b>16 (28,6)</b>	-
Schmerz in Extremitäten	-	-	-	-	8 (14,3)	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>3)</sup></b>	<b>8 (13,1)</b>	-	<b>33 (51,6)</b>	<b>5 (7,9)</b>	<b>8 (14,3)</b>	-
Kopfschmerz	-	-	24 (37,5)	-	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	-	-	<b>16 (25,0)</b>	-	-	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	<b>11 (17,2)</b>	<b>7 (10,9)</b>	-	-
Akute Nierenverletzung	-	-	7 (10,9)	5 (7,8)	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	<b>9 (14,8)</b>	<b>4 (6,6)</b>	<b>28 (43,8)</b>	<b>12 (18,8)</b>	<b>18 (32,1)</b>	<b>3 (5,4)</b>
Hypoxie	-	-	10 (15,6)	7 (10,9)	-	-
Epistaxis	-	-	7 (10,9)	4 (6,3)	-	-
Husten	-	-	8 (12,5)	-	7 (12,5)	-
Pleuraerguss	-	-	8 (12,5)	-	-	-
Lungenödem	-	-	-	5 (7,8)	-	-

Studie ENSIGN UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4  <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 61 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 64 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 56 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<b>11 (18,0)</b>	-	<b>21 (32,8)</b>	-	<b>16 (28,6)</b>	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	-	<b>4 (6,6)</b>	<b>24 (37,5)</b>	<b>16 (25,0)</b>	-	-
Hypotonie	-	-	16 (25,0)	15 (23,4)	-	-
Hypertonie	-	-	10 (15,6)	-	-	-

<sup>1)</sup> Erhebung der UE gemäß MedDRA-Version 22.0. Einteilung des Schweregrads gemäß CTCAE-Version 4.03, ausgenommen der Ereignisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS klassifiziert wurden.

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

<sup>3)</sup> AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; INR: International Normalized Ratio; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS: Sicherheitspopulation; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 27: UE mit einer Inzidenz  $\geq 10\%$  und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS*

Studie B2001X UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4  <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 63 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems<sup>3)</sup></b>	<b>13 (20,6)</b>	<b>11 (17,5)</b>	<b>34 (49,3)</b>	<b>22 (31,8)</b>	<b>13 (21,7)</b>	<b>7 (11,7)</b>
Anämie	8 (12,7)	6 (9,5)	13 (18,8)	6 (8,7)	6 (10,0)	3 (5,0)
Neutropenie	-	-	8 (11,6)	8 (11,6)	-	-
Thrombozytopenie	-	-	-	-	-	-
Febrile Neutropenie <sup>3)</sup>	-	-	-	-	-	4 (5,8)
<b>Herzerkrankungen</b>	-	-	<b>15 (21,7)</b>	-	-	-
Tachykardie	-	-	8 (11,6)	-	-	-
<b>Erkrankungen des Auges</b>	-	-	<b>7 (10,1)</b>	-	<b>7 (11,7)</b>	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>20 (31,7)</b>	-	<b>34 (49,3)</b>	<b>5 (7,2)</b>	<b>17 (28,3)</b>	-
Erbrechen	-	-	10 (14,5)	-	-	-
Nausea	11 (17,5)	-	11 (15,9)	-	6 (10,0)	-
Diarrhö	-	-	15 (21,7)	-	--	-
Obstipation	-	-	-	-	6 (10,0)	-

Studie B2001X UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4  <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 63 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>11 (17,5)</b>	-	<b>37 (53,6)</b>	<b>8 (11,5)</b>	<b>18 (30,0)</b>	-
Pyrexie	10 (15,9)	-	25 (36,2)	4 (5,8)	14 (23,3)	-
Fatigue	-	-	7 (10,1)	-	-	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>3)</sup></b>			<b>52 (75,4)</b>	<b>23 (33,3)</b>	<b>9 (15,0)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>3)</sup>	-	-	46 (66,7)	22 (31,8)	-	-
Hypogammaglobulinämie <sup>3)</sup>	-	-	16 (23,2)	-	-	-
<b>Infektionen und Infestationen<sup>3)</sup></b>	<b>9 (14,3)</b>	<b>5 (7,9)</b>	<b>26 (37,7)</b>	<b>11 (15,9)</b>	<b>35 (58,3)</b>	<b>14 (23,4)</b>
Nasopharyngitis	-	-	-	-	8 (13,3)	-
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	-	-	<b>8 (11,6)</b>	-	<b>6 (10,0)</b>	-
<b>Untersuchungen<sup>3)</sup></b>	<b>18 (28,6)</b>	<b>14 (22,2)</b>	<b>39 (56,5)</b>	<b>25 (36,2)</b>	<b>20 (33,3)</b>	<b>10 (16,6)</b>
Leukozytenzahl vermindert	9 (14,3)	9 (14,3)	11 (15,9)	9 (13,0)	7 (11,7)	5 (8,3)
Neutrophilenzahl vermindert	10 (15,9)	10 (15,9)	11 (15,9)	10 (14,5)	6 (10,0)	6 (10,0)
Lymphozytenzahl vermindert	-	-	-	-	-	-
Thrombozytenzahl vermindert	-	-	9 (13,0)	6 (8,6)	8 (13,3)	3 (5,0)
AST erhöht	-	-	-	-	6 (10,0)	-
ALT erhöht	-	-	-	-	6 (10,0)	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>13 (20,6)</b>	-	<b>31 (44,9)</b>	<b>11 (15,9)</b>	<b>10 (16,7)</b>	-
Hypokaliämie	-	-	15 (21,7)	6 (8,7)	-	-
Hypophosphatämie	-	-	9 (13,0)	-	-	-
Hypokalzämie	-	-	7 (10,1)	-	-	-
Hypoalbuminämie	-	-	7 (10,1)	4 (5,8)	-	-
<b>Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes</b>	-	-	<b>18 (26,1)</b>	-	<b>12 (20,0)</b>	-
Arthralgie	-	-	-	-	6 (10)	-
Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	-	-	-	-	-	4 (6,6)
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>3)</sup></b>	-	-	<b>27 (39,1)</b>	<b>7 (10,1)</b>	<b>8 (13,3)</b>	-
Kopfschmerz	-	-	12 (17,4)	-	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	-	-	<b>15 (21,7)</b>	-	-	-



Studie B2001X UE <sup>1)</sup> und UE CTCAE-Grad 3/4  <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 63 n (%)		TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)	
	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	<b>11 (15,9)</b>	-	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	-	-	<b>20 (29,0)</b>	<b>6 (8,6)</b>	<b>15 (25,0)</b>	-
Hypoxie	-	-	8 (11,6)	4 (5,7)	-	-
Husten	-	-	-	-	10 (16,7)	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	-	-	<b>25 (36,2)</b>	-	<b>14 (23,3)</b>	-
Hautausschlag	-	-	9 (13,0)	-	-	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	-	-	<b>18 (26,1)</b>	<b>7 (10,1)</b>	-	-
Hypertonie	-	-	7 (10,1)	-	-	-

<sup>1)</sup> Erhebung der UE gemäß MedDRA-Version 22.0. Einteilung des Schweregrads gemäß CTCAE-Version 4.03, ausgenommen der Ereignisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS klassifiziert wurden.

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

<sup>3)</sup> AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAS: Sicherheitspopulation; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Tabelle 28: SUE mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); SAS

Studie ELIANA SUE <sup>1)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 78 n (%)	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 80 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 75 n (%)
	<b>Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems<sup>2)</sup></b>	-	<b>16 (20,0)</b>
Febrile Neutropenie <sup>2)</sup>	-	13 (16,3)	-
<b>Herzerkrankungen</b>	-	<b>5 (6,3)</b>	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	-	<b>5 (6,3)</b>	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	-	<b>5 (6,3)</b>	<b>5 (6,7)</b>
Pyrexie	-	-	4 (5,3)
<b>Erkrankungen des Immunsystems<sup>2)</sup></b>	-	<b>50 (62,5)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>2)</sup>	-	50 (62,5)	-

Studie ELIANA SUE <sup>1)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 78 n (%)	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 80 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 75 n (%)
Infektionen und Infestationen <sup>2)</sup>	-	11 (13,8)	16 (21,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	4 (5,0)	-
Erkrankungen des Nervensystems <sup>2)</sup>	-	5 (6,3)	-
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	-	5 (6,3)	-
Akute Nierenverletzung	-	4 (5,0)	-
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	-	10 (12,5)	6 (8,0)
Vaskuläre Erkrankungen	-	8 (10,0)	-
Hypotonie	-	8 (10,0)	-

<sup>1)</sup> Erhebung der UE gemäß MedDRA-Version 22.0. Einteilung des Schweregrads gemäß CTCAE-Version 4.03, ausgenommen der Ereignisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS klassifiziert wurden.

<sup>2)</sup> AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 29: SUE mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$  in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019<sup>3)</sup>; SAS

Studie ENSIGN SUE <sup>1)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	LDC N = 61 n (%)	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 64 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 56 n (%)
Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems <sup>2)</sup>	7 (11,5)	23 (35,9)	5 (8,9)
Febrile Neutropenie <sup>2)</sup>	6 (9,8)	21 (32,8)	3 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	-	5 (7,8)	-
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	-	4 (6,3)	5 (8,9)
Pyrexie	-	-	5 (8,9)
Erkrankungen des Immunsystems <sup>2)</sup>	-	41 (64,1)	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>2)</sup>	-	41 (64,1)	-
Infektionen und Infestationen <sup>2)</sup>	-	9 (14,1)	12 (21,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	-	3 (4,7)	-
Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes	-	-	3 (5,4)

Studie ENSIGN SUE <sup>1)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	LDC N = 61 n (%)	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 64 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 56 n (%)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	-	<b>9 (14,1)</b>	-
Krampfanfall	-	3 (4,7)	-
Enzephalopathie <sup>2)</sup>	-	4 (6,3)	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	<b>4 (6,3)</b>	-
Akute Nierenverletzung	-	3 (4,7)	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	-	<b>8 (12,5)</b>	-
Hypoxie	-	4 (6,3)	-
Atemstillstand	-	3 (4,7)	-
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	-	<b>8 (12,5)</b>	-
Hypotonie	-	7 (10,9)	-

<sup>1)</sup> Erhebung der UE gemäß MedDRA-Version 22.0. Einteilung des Schweregrads gemäß CTCAE-Version 4.03, ausgenommen der Ereignisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS klassifiziert wurden.

<sup>2)</sup> AESI.

<sup>3)</sup> Diese Darstellung der SUE wurde aus der vorherigen Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel übernommen.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 30: SUE mit einer Inzidenz von  $\geq 5\%$  in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); SAS*

Studie ELIANA SUE <sup>1)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	LDC N = 63 n (%)	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>5 (7,9)</b>	<b>7 (10,1)</b>	<b>6 (10,0)</b>
Pyrexie	5 (7,9)	7 (10,1)	6 (10,0)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		<b>28 (40,6)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>2)</sup>		28 (40,6)	-
<b>Infektionen und Infestationen<sup>2)</sup></b>	<b>4 (6,3)</b>	-	-

<sup>1)</sup> Erhebung der UE gemäß MedDRA-Version 22.0. Einteilung des Schweregrads gemäß CTCAE-Version 4.03, ausgenommen der Ereignisse zum Zytokin-Freisetzungssyndrom, welche gemäß PGS-CRS klassifiziert wurden.

<sup>2)</sup> AESI.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; SAS: Sicherheitspopulation; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Tabelle 31: AESI in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022) und der LTFU  
(Datenschnitt: 03.05.2022); SAS

Studie ELIANA AESI	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 80 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 75 n (%)	Studienmonat 13 bis Studienmonat 60 N = 50 n (%)	Ab Studien- monat 60 (LTFU) N = 30 n (%)
<b>Group Term</b>				
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>				
<b>Gesamt</b>	<b>76 (95,0)</b>	<b>55 (73,3)</b>	<b>27 (54,0)</b>	<b>3 (10)</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	61 (76,3)	0	1 (2,0)	0
Hämatopoetische Zytopenien	53 (66,3)	26 (34,7)	7 (14,0)	0
Infektionen	35 (43,8)	40 (53,3)	23 (46,0)	3 (10)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	37 (46,3)	15 (20,0)	4 (8,0)	0
Schwerwiegende neuro- logische Ereignisse	31 (38,8)	5 (6,7)	2 (4,0)	0
Tumorlyse-Syndrom	4 (5,0)	1 (1,3)	0	0
<b>Potentielle Risiken</b>				
<b>Gesamt</b>	<b>35 (43,8)</b>	<b>18 (24,0)</b>	<b>6 (12,0)</b>	<b>0</b>
Neuaufreten o. Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	35 (43,8)	15 (20,0)	5 (10,0)	0
Exazerbation der Graft- versus-Host-Reaktion	0	2 (2,7)	2 (4,0)	0
Sekundäre Malignitäten	0	1 (1,3)	0	0
Zerebrale Ödeme	0	0	0	0

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LTFU: Langzeitnachbeobachtung;  
SAS: Sicherheitspopulation; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 32: AESI in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und der LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); SAS

Studie ENSIGN AESI	TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 64 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 56 n (%)	Studienmonat 12 bis Studienmonat 60 N = 56 n (%)	Ab Studien- monat 60 (LTFU) N = 14 n (%)
Group Term				
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>				
<b>Gesamt</b>	<b>59 (92,2)</b>	<b>35 (62,5)</b>	<b>13 (40,6)</b>	<b>0</b>
Zytokin-Freisetzungssyndrom	50 (78,1)	0	0	0
Hämatopoetische Zytopenien	27 (42,2)	0	0	0
Infektionen	26 (40,6)	33 (58,9)	11 (34,4)	2 (14,3)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	27 (42,2)	8 (14,3)	1 (3,1)	2 (14,3)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	19 (29,7)	2 (3,6)	2 (6,3)	0
Tumorlyse-Syndrom	1 (1,6)	1 (1,8)	0	0
<b>Potentielle Risiken</b>				
<b>Gesamt</b>	<b>49 (76,6)</b>	<b>19 (33,9)</b>	<b>9 (28,1)</b>	<b>0</b>
Neuaufreten o. Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	1 (1,6)	3 (5,4)	1 (3,1)	0
Exazerbation der Graft- versus-Host-Reaktion	1 (1,6)	3 (5,4)	0	0
Sekundäre Malignitäten	0	2 (3,6)	1 (3,1)	0
Zerebrale Ödeme	1 (1,6)	0	0	0

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; SAS: Sicherheitspopulation; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

*Tabelle 33: AESI in der Studie B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020) und der LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022); SAS*

<b>Studie B2001X AESI</b>	<b>TL-Infusion bis Studienwoche 8 N = 69 n (%)</b>	<b>Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 60 n (%)</b>	<b>TL-Infusion bis Studienmonat 24 (LTFU) N = 40 n (%)</b>	<b>Studienmonat 24 bis Studienmonat 60 (LTFU) N = 40 n (%)</b>
<b>Group Term</b>				
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>				
<b>Gesamt</b>	<b>63 (91,3)</b>	<b>42 (70)</b>	<b>12 (24,0)</b>	<b>9 (22,5)</b>
Zytokin- Freisetzungssyndrom	46 (66,7)	1 (1,7)	0	0
Hämatopoetische Zytopenien	0	0	0	0
Infektionen	26 (37,7)	35 (58,3)	8 (16,0)	9 (22,5)
Verlängerte B-Zell- Depletion oder Agammaglobulinämie	21 (30,4)	7 (11,7)	3 (6,0)	0
Schwerwiegende neuro- logische Ereignisse	17 (24,6)	2 (3,3)	2 (4,0)	0
Tumorlyse-Syndrom	1 (1,4)	0	0	0

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; SAS: Sicherheitspopulation; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel

Die Nutzenbewertung zu Tisagenlecleucel basiert auf den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X. Die Studien ELIANA und ENSIGN wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel bereits bewertet. Bei dieser Nutzenbewertung handelt es sich um eine Neubewertung nach Fristablauf. Beide Studien rekrutierten Patientinnen und Patienten im Alter zwischen 3 und 25 bzw. 27 Jahren. Die eingeschlossene Studienpopulation in der Studie ENSIGN entspricht der Altersvorgabe der Zulassungspopulation. In der Studie ELIANA wurde mindestens eine Person rekrutiert, die älter als die durch das Anwendungsgebiet vorgegebene Grenze von 25 Jahren ist. Keine der beiden Studien schloss Patientinnen und Patienten ein, die jünger als 3 Jahre waren. Zusätzlich zu den bereits bekannten Studien liegt die klinische Phase-IIIb-Studie B2001X vor. Die Studie erlaubte, anders als die Studien ELIANA und ENSIGN, den Einschluss von Kindern, die zum Zeitpunkt des Screenings unter 3 Jahren alt waren ( $n = 3$ ), und von Personen, die eine vorherige Behandlung mit Blinatumomab erhalten hatten ( $n = 15$ ). Auch unter Einbezug der zusätzlichen Studie B2001X wird die Studienlage bezüglich Kindern unter 3 Jahren weiterhin als limitiert angesehen.

Gemäß Einschlusskriterien der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X handelt es sich bei der jeweiligen Studienpopulation um Patientinnen und Patienten mit zweitem oder späterem Rezidiv im Knochenmark oder Rezidiv nach erfolgter alloSZT oder primärer Refraktärität nach 2 Zyklen einer Standard-Chemotherapie bzw. Refraktärität nach 1 Zyklus Standard-Chemotherapie bei vorherigem Rezidiv. Die Einschlusskriterien zum Zeitpunkt des Rezidivs nach alloSZT unterschieden sich zwischen den Studien ELIANA und ENSIGN ( $> 6$  Monate) gegenüber der Studie B2001X ( $> 4$  Monate).

Weiterhin wurden Patientinnen und Patienten mit angeborenen genetischen Begleiterkrankungen (außer Down-Syndrom) von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen. Inwieweit der Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit angeborenen „Krebsprädispositionssyndromen“ [4] (u. a. Fanconi-Anämie) die Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse der klinischen Studien zu Tisagenlecleucel beeinflusst, ist unklar.

In den Studien ELIANA und ENSIGN hatte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten ein zweites (oder späteres) Knochenmarkrezidiv (ELIANA: 61,2 %; ENSIGN: 58,7 %), während dies in der Studie B2001X nur auf 47,3 % der Patientinnen und Patienten zutraf. Ein Erstrezidiv nach alloSZT stellt eine Hoch-Risiko-Gruppe dar. Bei 5 Patientinnen und Patienten der Studien ELIANA und ENSIGN lag dieses Merkmal vor. Die Häufigkeit dieses Merkmals in der Studie B2001X war auf Basis der eingereichten Unterlagen unklar.

Die zusätzliche Rekrutierung von Patientinnen und Patienten in die Studie ELIANA mit sehr hohem zytogenetischen Risiko zum Erstrezidiv oder Erstrezidiv innerhalb von 36 Monaten nach Diagnose und von Patientinnen und Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel innerhalb von 6 Monaten nach alloSZT erhalten sollen (siehe Abschnitt 4.2), wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen. Es ist daher insgesamt unklar, ob sich die Erkenntnisse der eingeschlossenen Studienpopulation auf diese Kohorten übertragen lassen.

Es zeigten sich Unterschiede in den Patientencharakteristika zwischen den Studien ELIANA und ENSIGN gegenüber B2001X. Die Patientinnen und Patienten der Studie B2001X waren häufiger in der Altersgruppe  $< 10$  Jahre (50 %) als die der Studien ELIANA (41,8 %) und ENSIGN (29,3 %). Außerdem hatte die Patientenpopulation der Studie B2001X mit im Median 2 vorangegangenen Therapielinien eine weniger absolviert als die der Studien ELIANA und ENSIGN mit im Median 3. Die Wartezeit zwischen Leukapherese und Infusion betrug in der Studie ELIANA im Median 2,61 Monate (min; max: 1,15; 7,48), in der Studie ENSIGN 1,70 Monate (min; max: 0,95; 7,13) und in der Studie B2001X 2,46 Monate (min; max: 1,49; 7,18). Tisagenlecleucel wurde ohne

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

## 4.2 Design und Methodik der Studien

### Studie ELIANA

Die Studie ELIANA ist eine einarmige, multizentrische, internationale Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit r/r B-Zell-ALL. Diese wurde im Zeitraum von 2015 bis 2022 durchgeführt. Patientinnen und Patienten wurden anhand der präspezifizierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt und erst in die Studie eingeschlossen, nachdem die Fertigungsstätte für Tisagenlecleucel das jeweilige Leukaphereseprodukt der Patientin oder des Patienten erhalten und akzeptiert hatte. In Amendment 6 der Studie (21.03.2019) wurde beschrieben, dass die in Amendment 5 (04.04.2017) abgeschlossene Rekrutierung wieder aufgenommen wurde und nunmehr Personen mit erhöhtem Rezidiv-Risiko in die Studie aufgenommen werden können. Diese wurde mit Amendment 7 vorzeitig beendet, da sich nach Angaben des pU aufgrund der Seltenheit der Erkrankung Rekrutierungsprobleme ergeben haben. Die Studie ELIANA gliederte sich in folgende Phasen: Screening- und Vorbehandlungsphase, einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel, primäre Nachbeobachtungsphase, sekundäre Nachbeobachtungsphase, sofern die primäre Nachbeobachtungsphase vorzeitig beendet wurde (siehe Abbildung 7), sowie einem anschließenden Übergang in die Langzeitnachbeobachtung (LTFU) A2205B. Insgesamt werden zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung 31 Personen in der Studie LTFU A2205B nachbeobachtet. In der Vorbehandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten nach Empfehlung der Fachinformation eine Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion (LDC) erhalten. Diese entfällt, sollte eine signifikante Zytopenie ( $\leq 1.000$  Zellen  $\mu$ /l) vorliegen. Zusätzlich erhielt ein Großteil der Patientinnen und Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung bis zur Tisagenlecleucel-Infusion. Von den 98 in die Studie ELIANA eingeschlossenen Personen wurden 80 mit Tisagenlecleucel behandelt. Es liegen unterschiedliche Angaben für den Studienabbruch vor Infusion vor. Einerseits liegen Angaben für die verbleibenden 18 eingeschlossenen Personen vor, die nicht mit Tisagenlecleucel behandelt wurden: 7 von ihnen sind vor der Infusion verstorben, bei 8 weiteren gab es Herstellungsprobleme für Tisagenlecleucel und 3 wiesen UE vor der Infusion auf. In einer weiteren Tabelle zum Tod vor Tisagenlecleucel-Infusion wurden diese Todesfälle zum Screened-Set gezählt und als nicht eingeschlossene Personen beschrieben, während in der Wartezeit zur Infusion 16 Personen in der ITT-Population verstarben.

Die mediane Zeit von Leukapherese bis zur Infusion beträgt 2,61 Monate (min; max: 1,15; 7,48). Die mediane Zeit von Studieneinschluss bis zur Infusion beträgt 1,5 Monate (min; max: 0,85; 3,46). Vor Verabreichen der Tisagenlecleucel-Infusion mussten zum Zeitpunkt der Prä-Infusion-Visite zahlreiche Kriterien nach Ermessen des Prüfpersonals erfüllt werden. Dazu zählten u. a.: angemessener Allgemeinzustand, keine Abnormalitäten der Laborparameter, Krankheitsstatus (u. a. keine zu schnelle Progression) oder keine aktive Infektion. In den Studienunterlagen konnte nicht identifiziert werden, ob es verspätete Infusionen aufgrund dessen gab.

Der Verlauf der Studie konnte anhand der Studienunterlagen nicht vollständig nachvollzogen werden. Dies ist insbesondere zur Bewertung gewisser Endpunkte, wie z. B. Sicherheitsereignisse und deren Ergebnisse, von Relevanz. So unterschieden sich die Erhebungszeitpunkte und Intervalle zwischen den Nachbeobachtungsphasen. UE oder Begleitmedikation wurden in Abhängigkeit der primären oder sekundären Nachbeobachtungsphase vollständig oder nur teilweise erfasst. Es ist den Studien- und Ergebnisdarstellungen nicht zu entnehmen, auf welche Phase der Nachbeobachtung sich die Ergebnisdarstellungen beziehen bzw. aus welchen Nachbeobachtungsphasen Erhebungen zu den Endpunkten einfließen.



Die Erhebungen zum Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten waren laut Studienprotokoll zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und zur Prä-Infusion-Visite vorgesehen. Auf Basis der eingereichten Unterlagen ist unklar, um welchen Erhebungszeitpunkt es sich bei den eingereichten Erhebungen handelt.

Im Rahmen dieser Nutzenbewertung legt der pU Auswertungen für den finalen Datenschnitt vom 17.11.2022 vor.

In der Studie ELIANA erhielten 18 Personen eine alloSZT nach Tisagenlecleucel-Infusion. Aufgrund bestehender Unsicherheiten bezüglich des Stellenwerts einer alloSZT in Folge einer CAR-T-Therapie beschreibt der SAP der Studie ELIANA mehrere Möglichkeiten zum statistischen Umgang mit einer alloSZT in den Analysen. Für Personen, die auf die CAR-T-Therapie angesprochen haben, wird eine alloSZT zum Zeitpunkt der Erstellung des SAP als nachfolgende Behandlungsoption gesehen. Deshalb sei es angemessen den Zeitpunkt der alloSZT als Zensierungszeitpunkt zu wählen. Eine Sensitivitätsanalyse sollte durchgeführt werden, in der ein Rezidiv oder Tod nach alloSZT als Ereignis in die Analyse eingeht und der Zeitpunkt der alloSZT nicht als Zensierungsgrund gesehen wird, sollte mehr als eine Person eine alloSZT in Remission nach Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. Diese Sensitivitätsanalyse konnte in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden, hätte aber laut SAP durchgeführt werden müssen, da 16 der 18 Personen mit einer alloSZT als Folgetherapie diese in Remission erhalten hatten. Die Auswertungen ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT werden bevorzugt dargestellt, da der Stellenwert der alloSZT als nachfolgende Therapie einer CAR-T-Therapie zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung noch unklar ist. Zum jetzigen Erkenntnisstand ist unklar, ob die Zensierung zum Zeitpunkt einer alloSZT während einer bestehenden Remission zu einer informativen Zensierung führen könnte und somit die Schätzung des „Treatment Policy Estimator“ beim rezidivfreien und beim ereignisfreien Überleben verzerren könnte.

Insgesamt werden in den Auswertungen zu „Rezidivfreies Überleben“ und „Ereignisfreies Überleben“ die Anzahl an aufgetretenen Ereignissen für die Einzelkomponenten der zusammengesetzten Endpunkte nicht berichtet. Weiterhin konnten die Zensierungsgründe für die Auswertungen zu „Rezidivfreies Überleben“ (in allen Auswertungen für sämtliche Studien) sowie „Ereignisfreies Überleben“ ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT nicht identifiziert werden. Die Berichtsqualität dieser Endpunkte wird daher als nicht ausreichend eingeschätzt und die Ergebnisse lediglich im Anhang dargestellt.

Der vorgelegte indirekte Vergleich wird aufgrund der in Kapitel 2.6 genannten Limitationen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Das Verzerrungspotential der Studie wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

### **Studie ENSIGN**

Die Studie ENSIGN ist eine in den USA durchgeführte, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit r/r B-Zell-ALL und lymphoblastischem Lymphom. In die Studie wurden jedoch ausschließlich Personen mit B-Zell-ALL eingeschlossen. Die Studie ENSIGN weist das gleiche Studiendesign, den gleichen Studienverlauf sowie eine ähnliche Analysestrategie wie die Studie ELIANA auf. Es wurden insgesamt 75 Personen in die Studie ENSIGN eingeschlossen, von denen 64 mit Tisagenlecleucel behandelt wurden. Von den 11 Personen, die keine Infusion erhielten, verstarben 6, bevor die Infusion erfolgen konnte, und bei 5 traten technische Probleme auf und das Zellprodukt konnte nicht freigegeben werden.

Der pU legt mit dem Nutzendossier, dem Studienbericht und den Zusatzanalysen Ergebnisse aller in die Studie eingeschlossenen Personen zum finalen Datenschnitt vom 24.05.2019 vor sowie Analysen der LTFU mit Personen, die aus der Studie ENSIGN in die LTFU übergegangen sind (n = 31). Für diese Kohorte liegt der Datenschnitt vom 03.05.2022 vor. Aus den Unterlagen geht hervor, dass Patientinnen und Patienten sowohl die primäre als auch die sekundäre Nachbeobachtungsphase der Studie ENSIGN vorzeitig abbrechen, da der pU die Studie beendete.

Wie bereits für die Studie ELIANA ausgeführt, hängt die unvollständige Nachvollziehbarkeit der Dauer der Nachbeobachtungsphasen unmittelbar mit der Bewertung der Ergebnisse verschiedener Endpunkte, wie Sicherheitsereignisse, und der Informationen zur Begleitmedikation zusammen (siehe oben, Studie ELIANA). In der Studie ENSIGN erhielten 9 (12,5 %) der Personen, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, in Folge eine alloSZT. Zu „Rezidivfreies Überleben“ liegen Auswertungen vor, bei denen die Patientinnen und Patienten nicht zum Zeitpunkt der alloSZT zensiert werden. Für „Ereignisfreies Überleben“ konnten keine Auswertungen ohne Zensierung zum Zeitpunkt einer alloSZT identifiziert werden und es wurde alternativ die Analyse mit Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT ergänzend im Anhang dargestellt. Wie bei der Studie ELIANA werden die Anzahl an aufgetretenen Ereignissen für die Einzelkomponenten der zusammengesetzten Endpunkte „Rezidivfreies Überleben“ und „Ereignisfreies Überleben“ sowie detaillierte Angaben zu den Zensierungsgründen nicht berichtet. Die Berichtsqualität dieser Endpunkte wird als nicht ausreichend eingeschätzt und die Ergebnisse daher lediglich im Anhang dargestellt.

Der für den finalen Studienbericht gültige SAP wurde am 02.07.2019 fertiggestellt. Der finale Datenschnitt erfolgte bereits am 24.05.2019, also vor Fertigstellung des SAP.

Das Verzerrungspotential der Studie ENSIGN wird aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns als hoch eingeschätzt.

### **Studie B2001X**

Die Studie B2001X ist eine einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie in pädiatrischen, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit r/r B-Zell ALL, die die Möglichkeit zur Behandlung mit Tisagenlecleucel nach Beendigung der Rekrutierung in den Studien ELIANA und ENSIGN sicherstellen sollte. Das Studienziel war die Untersuchung der Sicherheit von Tisagenlecleucel innerhalb von 12 Monaten nach Infusion. Als Altersgrenze wurde < 26 Jahre gewählt, da nach Angaben in Amendment 3 des Studienprotokolls in weiteren Programmen zu Tisagenlecleucel fatale Verläufe des Zytokin-Freisetzungssyndroms bei Personen auftraten, die älter als 26 Jahre waren. Im Gegensatz zu den Studien ELIANA und ENSIGN konnten Personen, die eine vorherige Behandlung mit Blinatumomab erhalten hatten, in die Studie eingeschlossen werden.

Die Studie beinhaltete folgende Studienphasen: Screening (inkl. Leukapherese), Vorbehandlungsphase, Behandlung und Follow-up sowie die optionale Langzeitnachbeobachtung (LTFU A2205B) unter einem separaten Studienprotokoll. In die Studie zur LTFU konnte nach 12 Monaten übergegangen werden. Es wurden 74 Personen in die Studie eingeschlossen, von denen 36 (48,6 %) die primäre Nachbeobachtung abbrechen. Einer der häufigsten Gründe für den Abbruch war der Progress der Grunderkrankung bei 18 Personen (24,3 %). Als Folgetherapie erhielten 2 Personen (2,9 %) eine alloSZT. Von insgesamt 69 Personen mit Tisagenlecleucel-Infusion sind 50 in die LTFU übergegangen.

Die mediane Zeit von Leukapherese bis zur Infusion beträgt 2,46 Monate (min; max: 1,49; 7,18). Die Zeit von Studieneinschluss bis zur Infusion beträgt 2,1 Monate (min; max: 0,22; 7,18) Im European Public Assessment Report (EPAR) ist beschrieben, dass möglicherweise Leukapherese und Herstellung mehrmals durchgeführt werden mussten, was die lange Zeit zwischen Leukapherese und Infusion in Teilen erklären könnte. Zur Verabreichung der CAR-T-Therapie mussten Kriterien erfüllt werden, die ansonsten zu einer Verschiebung der Infusion führen würden. Dazu zählten u. a.

rapide Krankheitsprogression, klinische Evidenz von ZNS-Erkrankung, Abnormalitäten von Laborparametern, klinische Abnormalitäten und eine aktive vorliegende Infektion.

Der pU reichte die Studie B2001X supportiv bei der European Medicines Agency (EMA) ein; diese war allerdings nicht Teil des Paediatric Investigation Plan. Der EPAR führt aus, dass es auf Basis der Studienpopulation schwierig sei Unterschiede in der Sicherheit zwischen den Populationen von Kindern (n = 52) und Jugendlichen (n = 10) zu entdecken, da die Stichprobengröße zu unbalanciert sei.

Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit ist die Studie seit Oktober 2020 abgeschlossen. Für die Nutzenbewertung werden für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ die Auswertungen der LTFU mit Datenschnitt vom 03.05.2022 herangezogen. Für die Endpunkte „Gesamtremissionsrate“, „MRD-Remission“, „Rezidivfreies Überleben“ und „Ereignisfreies Überleben“ werden die Auswertungen der Ursprungsstudie B2001X dargestellt. Durch das Studiendesign liegen nur begrenzt Informationen zur Sicherheit ab Monat 12 nach Infusion vor. Die Darstellung der AESI in der Nutzenbewertung weicht von denen der Studien ELIANA und ENSIGN ab, da die Studienverläufe unterschiedlich sind, und berücksichtigt sowohl die Ursprungsstudie sowie die LTFU.

Das Verzerrungspotential der Studie B2001X wird aufgrund des Studiendesigns und des fehlenden Kontrollarms als hoch eingeschätzt.

### 4.3 Mortalität

In der Endpunktkategorie „Mortalität“ werden in der Nutzenbewertung die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in den Studien ELIANA + LTFU, ENSIGN + LTFU und die LTFU der Studie B2001X berücksichtigt. Die Erhebung der Mortalität ist für Personen, die mit Tisagenlecleucel behandelt wurden, nachvollziehbar dargelegt. Die dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind lediglich deskriptiv, da es sich um einarmige Studien ohne Kontrolle bzw. Kontrollgruppe handelt.

In der Studie ELIANA verstarben bis zum finalen Datenschnitt am 17.11.2022 50 der 98 eingeschlossenen Personen. Das mediane Überleben beträgt 47,6 Monate (95%-KI: [19,4; n. e.]). Das Gesamtüberleben zu Monat 60 liegt bei 46,3 % (95%-KI: [35,8; 56,1]). Das bedeutet, dass knapp die Hälfte der eingeschlossenen Personen das 5. Jahr nach Studieneinschluss überlebt hat. Fast jeder 5. Studienteilnehmende wurde nicht mit Tisagenlecleucel behandelt. Von den 18 nicht therapierten Personen verstarben 16, 2 Personen aufgrund von „Lost to Follow-up“ zensiert. 31 Personen sind in die LTFU übergegangen, wovon 22 zum Zeitpunkt des Datenschnitts der LTFU (03.05.2022) noch am Leben waren. In den Auswertungen der Studie zur LTFU werden die Daten der Ursprungsstudie sowie die Daten der LTFU berücksichtigt. Der Datenschnitt für die LTFU vom 03.05.2022 erfolgte zeitlich früher als der finale Datenschnitt der Studie ELIANA (17.11.2022). Dennoch werden die Daten aus der Studie zur LTFU als vollständiger angesehen und zur Nutzenbewertung des Gesamtüberlebens herangezogen, da Patientinnen und Patienten in den Auswertungen der Ursprungsstudie nach Erreichen des Beobachtungsendes nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit als „Lost to Follow-up“ zensiert wurden, auch wenn eine Weiterbeobachtung in der LTFU erfolgte.

Von den 75 eingeschlossenen Personen der Studie ENSIGN sind 31 in die LTFU übergegangen. Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen die finalen Daten der Ursprungsstudie sowie die Daten der LTFU. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.05.2022 sind 41 der 75 eingeschlossenen Personen verstorben, 22 waren weiterhin unter Nachbeobachtung. Das mediane Gesamtüberleben beträgt 28,5 Monate (95%-KI: [10,2; n. e.]). Das Gesamtüberleben zu Monat 60 liegt bei 40,2 % (95%-KI: [28,5; 51,6]).

Die primäre Nachbeobachtungsphase in der Studie B2001X war auf 12 Monate ausgelegt. Deshalb wird das Gesamtüberleben der LTFU in der Nutzenbewertung dargestellt. Von 75 einge-

schlossenen Personen sind insgesamt 50 in die LTFU übergegangen; zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 03.05.2022 sind 28 Personen (37,8 %) verstorben. Die mediane Beobachtungszeit beträgt 32,15 Monate und das mediane Überleben 54,7 Monate (95%-KI: [38,8; n. e.]). Zu Monat 36 liegt das Gesamtüberleben bei 63,8 % (95%-KI: [50,9; 74,2]).

Aus allen 3 Studien zusammen deutet sich an, dass es innerhalb der pädiatrischen Population keinen Unterschied in der Effektivität von Tisagenlecleucel gibt. Allerdings sei laut EPAR ein Trend zu reduzierter Wirksamkeit bei Personen über 18 Jahren in dieser Indikation erkennbar.

Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Der Effekt von Tisagenlecleucel auf die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

#### **4.4 Morbidität**

Die Endpunkte zur Remission werden nicht als patientenrelevant erachtet und damit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen. Der primäre Endpunkt „Gesamtremissionsrate“ sowie die Endpunkte „MRD-Remission“, „Rezidivfreies Überleben“ und „Ereignisfreies Überleben“ wurden ergänzend im Anhang dargestellt.

Die Erhebungen zur Morbidität durch die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension (EQ-5D-VAS) wurden analog zum Vorverfahren aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt.

#### **4.5 Lebensqualität**

Die Erhebungen zur Lebensqualität wurden analog zum Vorverfahren aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt.

#### **4.6 Sicherheit**

In den Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X unterscheidet sich die Erhebung von Sicherheitsendpunkten je nach Studienphase. Eine vollständige und umfängliche Erfassung aller UE in allen 3 Studien erfolgt ab Beginn der LDC bis Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtungsphase. Brachen Teilnehmende die primäre Nachbeobachtungsphase vorher ab, traten diese (außer in B2001X) in die sekundäre Nachbeobachtungsphase ein, in der nur noch eine selektive Erhebung der UE vorgesehen war. Zudem war ab Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtung in den Studien ELIANA und ENSIGN nur noch eine selektive Erhebung von UE vorgesehen. Vor Beginn der LDC erfolgte die Erhebung von UE ebenfalls selektiv. Dies schließt auch (teilweise) die Zeit ein, in der die Teilnehmenden eine Chemotherapie zur Überbrückung erhielten. Es wird davon ausgegangen, dass lediglich zwischen dem Beginn der LDC und Studienmonat 12, sofern die jeweilige Patientin / der jeweilige Patient noch in der primären Nachbeobachtung war, UE valide und vollumfänglich erfasst wurden. Aus diesem Grund wurde die Darstellung der Sicherheitsereignisse für UE/SUE auf diesen Zeitraum beschränkt. Dieser Nachbeobachtungszeitraum wird in 3 Phasen gegliedert: LDC; Infusion bis Studienwoche 8; Studienwoche 9 bis Studienmonat 12.

Für AESI in den Studien ELIANA und ENSIGN werden die UE ab Studienmonat 13 bis Studienmonat 60 nach Infusion sowie die Erhebungen in der LTFU dargestellt. In der Studie B2001X werden die Daten der LTFU bis Studienmonat 60 berichtet, da noch keine Person den Zeitraum „Ab Studienmonat 60 nach Infusion“ erreicht hat.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass nicht von allen Personen eine vergleichbar lange Beobachtungszeit vorliegt. Insbesondere die Studienphase zwischen Studienwoche 9 und Studienmonat 12 ist

verhältnismäßig lang und nicht alle Personen der Sicherheitspopulation wurden bis Studienmonat 12 nach Infusion vollständig bzgl. UE in der primären Nachbeobachtung nachverfolgt. Die mediane Dauer der primären Nachbeobachtung beträgt in der Studie ELIANA 9,66 Monate (Spanne: 0,4–61,4), in der Studie ENSIGN 6,3 Monate (Spanne: 0,4–48,1) und in der Studie B2001X 11,56 Monate (Spanne: 0,2–13,1). Daraus kann geschlossen werden, dass in keiner der Erhebungsphasen nach der Tisagenlecleucel-Infusion die Erfassung der UE vollständig erfolgte. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in die dargestellten Beobachtungsphasen zu UE auch Informationen aus der sekundären Nachbeobachtung eingeflossen sind. In der sekundären Nachbeobachtung erfolgte eine selektive Erfassung der UE.

Des Weiteren erfolgte die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach einer spezifisch für dieses UE entwickelten Einteilung der PGS-CRS. Das CTCAE-System war zwar zur Erfassung des Zytokin-Freisetzungssyndroms in der Studie ELIANA im Protokoll prä-spezifiziert, wurde jedoch laut Modul 4 und den Ergebnisberichten im Studienbericht nicht eingesetzt. In allen 3 Studien wurde am häufigsten Tocilizumab beim Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms verabreicht.

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

Während der LDC traten in der Studie ELIANA bei 79,5 % der Teilnehmenden UE bzw. bei 38,4 % UE der CTCAE-Grade 3 und 4 auf. UE waren am häufigsten in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Untersuchungen“ berichtet. SUE traten bei 10,3 % der Teilnehmenden auf.

Die Ergebnisse während der LDC in den Studien ENSIGN und B2001X sehen ähnlich aus. Es traten bei 83,6 % (ENSIGN) bzw. 71,4 % (B2001X) der Teilnehmenden UE und bei 62,3 % (ENSIGN) bzw. 42,8 % (B2001X) UE der CTCAE-Grade 3 und 4 auf. SUE wurden in der Studie ENSIGN von 14,8 % der Teilnehmenden berichtet. Mit einer Inzidenz von mindestens 5 % traten in der SOC „Erkrankungen des Bluts und Lymphsystems“ die meisten SUE in dieser Beobachtungsphase auf. In der Studie B2001X traten diese bei 15,9 % der Teilnehmenden auf.

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

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

Auch in Studie B2001X wurden UE am häufigsten in der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ sowie das PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ beobachtet. Dies war ebenso das häufigste SUE.

Im Zeitraum zwischen Studienwoche 9 und Studienmonat 12 traten in den Studien ELIANA und ENSIGN bei mehr als 80 % der Teilnehmenden UE und bei mehr als 40 % UE der CTCAE-Grade 3 und 4 auf. Am häufigsten traten UE in der SOC „Infektionen und Infestationen“ auf. In der SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ traten in diesem Zeitraum in beiden Studien deutlich

weniger Ereignisse als im vorangegangenen Beobachtungszeitraum auf. UE der CTCAE-Grade 3 und 4 und SUE zeigten sich in beiden Studien am häufigsten in der SOC „Infektionen und Infestationen“. Diese Häufigkeiten weichen von denen ab, die in der Studie B2001X berichtet worden sind. Dort wurden bei 100 % der Teilnehmenden UE und bei 72,5 % UE mit CTCAE-Grad 3 und 4 berichtet. Wie in den Studien ELIANA und ENSIGN war in der Studie B2001X ebenfalls das SOC „Infektionen und Infestationen“ das am häufigsten berichtete UE.

In der Studie ELIANA wurden mit dem SAP (Version 3.0) AESI abweichend vom Protokoll als wichtig identifiziert und potentielle Risiken auf Basis des RMP der EMA definiert. Durch den wachsenden Erkenntnisgewinn und mehr Erfahrung in der Durchführung von CAR-T-Therapien ist nachvollziehbar, dass die Relevanz der definierten AESI periodisch überprüft wird. Zum Zeitpunkt der Nutzenbewertung war Version 5.1 des RMP relevant und es lagen keine Änderungen bei den wichtigen und potentiellen AESI im Vergleich zum Vorverfahren vor.

In den Studien ENSIGN und B2001X findet sich in den Studienunterlagen kein Verweis auf den RMP. In Studie B2001X wurden AESI ab Amendment 3 nicht mehr als Studienziel behandelt, aber weiterhin berichtet. In den Studien werden die wichtigen identifizierten Risiken des RMP als AESI ausgewertet: „Zytokin-Freisetzungssyndrom“, „Hämatopoetische Zytopenie“, „Infektionen“, „Schwerwiegende neurologische Ereignisse“, „Tumorlyse-Syndrom“, „Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie“. In den Studien wurde in den 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion das Auftreten des Zytokin-Freisetzungssyndroms am häufigsten berichtet. Das Tumorlyse-Syndrom trat in der Studie ENSIGN bei einer Person und in der Studie ELIANA bei 4 Personen auf. Die anderen AESI traten bei ca. 40 % der Teilnehmenden in der Studie ELIANA bzw. bei 30–40 % in der Studie ENSIGN auf. In der Studie B2001X trat bei 91,3 % der Teilnehmenden in den ersten 8 Wochen nach Infusion ein AESI auf. Im Zeitraum ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 waren in den Studien „Infektionen“ die am häufigsten berichteten AESI.

Durch die unterschiedlichen Nachbeobachtungsphasen in den Studien gingen Teilnehmende der Studie B2001X früher in die LTFU über verglichen mit den Teilnehmenden der Studien ELIANA und ENSIGN. Im Zeitraum ab Studienmonat 60 traten in der Studie ELIANA nur UE der SOC „Infektionen“ auf, in der Studie ENSIGN trat zusätzlich zu den Infektionen noch das UE „Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie“ auf. In der LTFU der Studie B2001X traten innerhalb der ersten 24 Monate und im Zeitraum ab 24 Monate bis 60 Monate nach Infusion vor allem Infektionen auf.

Zusammenfassend zeigt sich, dass bei einem Großteil der Teilnehmenden UE auftraten. Insbesondere in den ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion berichtete die Mehrheit UE, UE der CTCAE-Grade 3 und 4 sowie SUE. Auffällig ist das „Zytokin-Freisetzungssyndrom“, welches als häufigster Preferred Term in den ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Gabe auftrat.

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

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tisagenlecleucel ist zugelassen für Kinder, Jugendliche und junge erwachsene Patientinnen/Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierender (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL). Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel basiert auf den zulassungsbegründenden Studien ELIANA und ENSIGN, einarmigen, offenen und multizentrischen Phase-II-Studien. Weiterhin wurde für die Nutzenbewertung die Studie B2001X herangezogen, eine einarmige, multizentrische Phase-IIIb-Studie, die Patientinnen und Patienten in Europa zur Überbrückung bis zur Verfügbarkeit der Versorgung mit Tisagenlecleucel sicherstellen sollte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 34: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022) und ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) sowie der LTFU der Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X (Datenschnitt: 03.05.2022)*

Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse	Tisagenlecleucel		
	ELIANA (+ LTFU) N = 98 <sup>1)</sup>	ENSIGN (+ LTFU) N = 75 <sup>1)</sup>	B2001X (+ LTFU) N = 74 <sup>1)</sup>
<b>Mortalität</b>			
<i>Gesamtüberleben</i>			
Todesfälle, n (%)	50 (51,0)	41 (54,7)	28 (37,8)
Mediane Überlebensdauer (Monate) [95%-KI]	47,6 [19,4; n. e.]	28,5 [10,2; n. e.]	54,7 [38,8; n. e.]
<i>Gesamtüberleben, KM-Schätzer (in %) [95%-KI]</i>			
zu Studienmonat 24	58,0 [47,4; 67,2]	55,8 [43,4; 66,5]	68,7 [56,0; 78,4]
zu Studienmonat 36	52,3 [41,7; 61,8]	43,5 [31,5; 54,8]	63,8 [50,9; 74,2]
zu Studienmonat 60	46,3 [35,8; 56,1]	40,2 [28,5; 51,6]	-
<b>Sicherheit<sup>2)</sup></b>			
<i>Von Infusion bis Studienwoche 8, n (%)</i>	N = 80 <sup>3)</sup>	N = 64 <sup>3)</sup>	N = 69 <sup>3)</sup>
UE CTCAE-Grad 3/4 <sup>4)</sup>	67 (83,8)	54 (84,4)	27 (57,9)
SUE	54 (67,5)	46 (71,9)	30 (43,5)
<i>Von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12, n (%)</i>	N = 75 <sup>4)</sup>	N = 56 <sup>4)</sup>	N = 60
UE CTCAE-Grad 3/4 <sup>4)</sup>	36 (48,0)	26 (46,4)	27 (45,0)
SUE	23 (30,7)	21 (37,5)	6 (10,0)

<sup>1)</sup> Bezogen auf die ITT-Population.

<sup>2)</sup> Angaben beziehen sich auf das (Neu)Auftreten von UE oder die Verschlimmerung von bereits bestehenden UE. Angaben beziehen sich auf Personen mit mindestens einem Ereignis.

<sup>3)</sup> Bezogen auf alle Personen mit Tisagenlecleucel-Infusion (FAS).

<sup>4)</sup> Bezogen auf alle Personen mit Tisagenlecleucel-Infusion, die zum Zeitpunkt nach Studienwoche 9 noch unter Beobachtung sind.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LTFU: Langzeitnachbeobachtung; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.



## Referenzen

1. **Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, et al.** Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003;21(24):4642-4649.
2. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah (Tisagenlecleucel): European public assessment report; EMEA/H/C/004090/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 28.06.2018. [Zugriff: 14.09.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerFO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 14.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-529.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf).
4. **Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).** Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) [online]. Berlin (GER): GPOH; 2021. [Zugriff: 14.09.2023]. URL: [https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e10948/ALL-Langinfo13072021\\_ger.pdf](https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e9035/e9060/e10948/ALL-Langinfo13072021_ger.pdf).
5. **IGES Institut.** Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2023.
6. **IGES Institut.** Non-randomized retrospective comparative study to assess the therapeutic benefit of tisagenlecleucel versus historical standard of care in pediatric patients and young adults (3 up to and including 25 years) with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ALL): study report [unveröffentlicht]. 2023.
7. **IGES Institut, CSG Clinische Studien Gesellschaft Berlin.** Vergleichende Studie ohne Randomisierung zur Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit historischen Kontrollen zur Bewertung des Ausmaßes des klinisch-therapeutischen Nutzens von Tisagenlecleucel im Vergleich zu Standard of Care bei der Behandlung von Kindern und jungen Erwachsenen (bis einschließlich 25 Jahre) mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer B-Vorläuferzell-Leukämie (ALL): Protokolle 1–3 [unveröffentlicht]. 2023.
8. **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. *Br J Haematol* 2018;180(1):82-89.
9. **Novartis.** Long-term follow-up of patients exposed to Lentiviral-based CAR-T-cell therapy; study CCTL019A2205B: annual safety report [unveröffentlicht]. 2022.
10. **Novartis.** Long-term follow-up of patients exposed to Lentiviral-based CAR-T-cell therapy; study CCTL019A2205B: study protocol, version 3 [unveröffentlicht]. 2019.
11. **Novartis.** Long-term follow-up of patients exposed to Lentiviral-based CAR-T-cell therapy; study CCTL019A2205B: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
12. **Novartis.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; study CCTL019B2202 (ELIANA): clinical study report [unveröffentlicht]. 2023.

13. **Novartis.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; study CCTLO19B2202 (ELIANA): Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
14. **Novartis.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; study CCTLO19B2205J (ENSIGN): clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.
15. **Novartis.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia; study CCTLO19B2205J (ENSIGN): Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
16. **Novartis.** Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019; study CCTLO19B2001X: Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
17. **Novartis.** Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019; study CCTLO19B2001X: clinical study report [unveröffentlicht]. 2021.
18. **Novartis.** Tisagenlecleucel (CTL019): EU safety risk management plan, version 5.1 [unveröffentlicht]. 2022.
19. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 4 A, Refraktäre oder rezidierte pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.08.2023.
20. **Novartis Pharma.** Kymriah  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen; Infusionsdispersion [online]. 04.2023. [Zugriff: 04.09.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
21. **Riley RD, Tierney JF, Stewart LA (Eds.)** Individual participant data meta-analysis: a handbook for healthcare research. Hoboken: Wiley; 2021.

## Anhang

### Abbildung zur Nachbeobachtung in den Studien ELIANA & ENSIGN

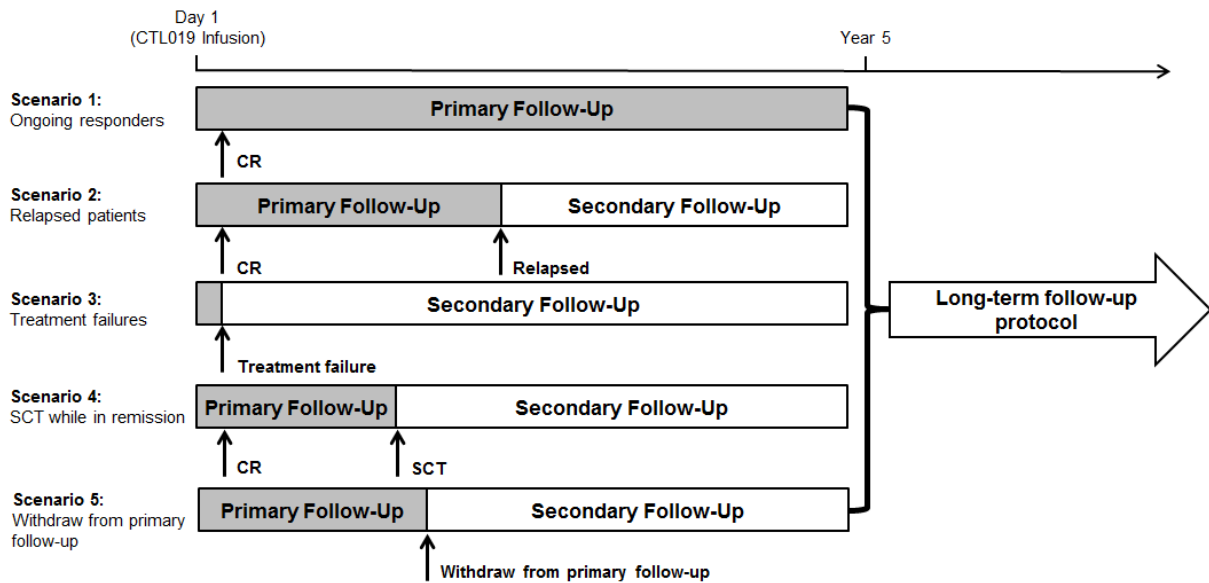


Abbildung 7: Verlauf der Nachbeobachtung in der Studie ELIANA und ENSIGN

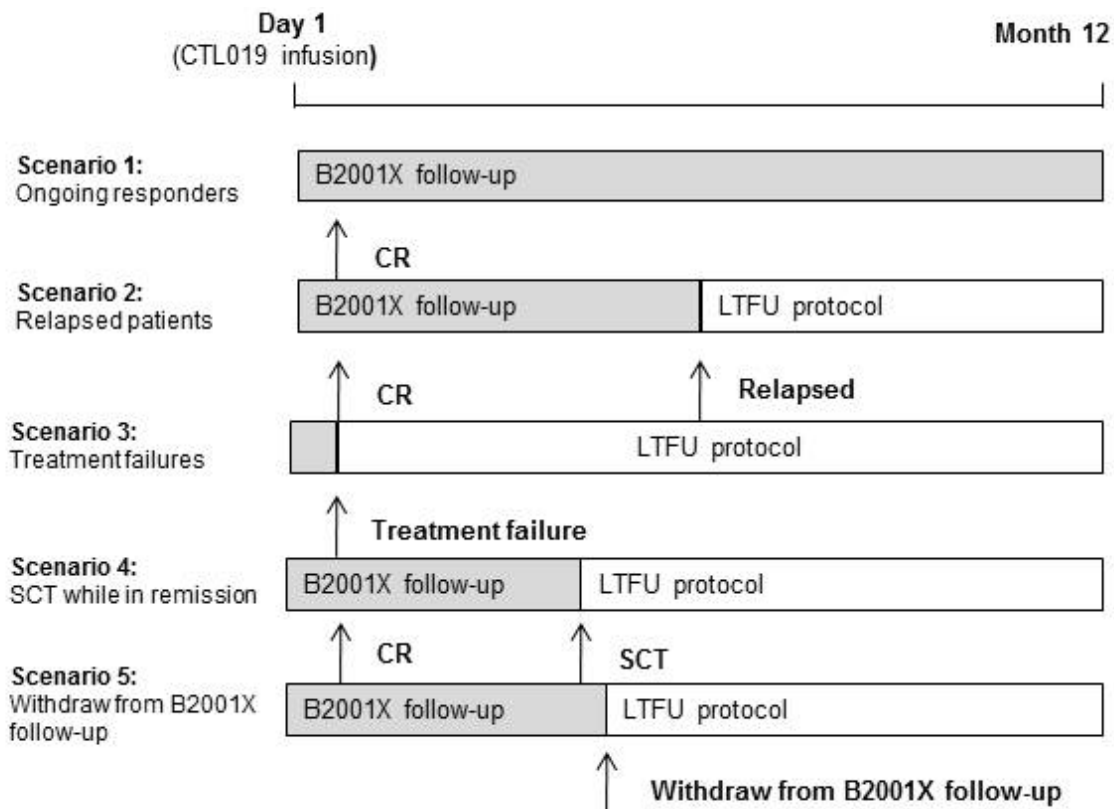


Abbildung 8: Verlauf der Nachbeobachtung in der Studie B2001X

## Definition Remission und Rezidiv

Tabelle 35: Definition der Remission und eines Rezidivs angelehnt an Cheson et al. (2003) [1]

Kategorie	Definition
<b>Komplette Remission (CR)</b>	Alle folgenden Kriterien müssen zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trilineage Hematopoiesis + &lt; 5 % Blasten im Knochenmark.</li> <li>• Neutrophile &gt; <math>1,0 \times 10^9/l</math></li> <li>• Thrombozyten &gt; <math>100 \times 10^9/l</math></li> <li>• Zirkulierende Blasten &lt; 1 %.</li> <li>• Keine klinisch feststellbaren extramedullären Manifestationen (bei körperlicher Untersuchung und Untersuchung auf ZNS-Symptome).</li> <li>• Wenn zusätzliche Untersuchungen auf extramedulläre Manifestationen erfolgen, müssen diese eine Remission aufweisen.</li> <li>• Innerhalb von 7 Tagen vor der Bewertung darf keine Transfusion von Thrombozyten oder Neutrophilen erfolgt sein.</li> </ul>
<b>Komplette Remission mit unvollständiger Erholung im Blutbild (CRi)</b>	Wie CR, abgesehen von der Zahl der Thrombozyten, der Neutrophilen und der Notwendigkeit einer Transfusion innerhalb von 7 Tagen vor Bewertung.
<b>Kein Ansprechen</b>	Weder die Kriterien für CR/CRi noch die für ein Rezidiv sind erfüllt.
<b>Rezidiv</b>	Gültig für Personen mit CR/CRi: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erneutes Auftreten von <math>\geq 1</math> % Blasten im Blut.</li> <li>• Erneutes Auftreten von <math>\geq 5</math> % Blasten im Knochenmark.</li> <li>• (Erneutes) Auftreten von extramedullären Manifestationen nach CR/CRi.</li> </ul>
<b>Unbekannt</b>	Bei fehlender, unvollständiger, unklarer oder nicht innerhalb des geplanten Zeitfensters erfolgter Bewertung des Therapieansprechens bzw. Ausgangsbewertung. Falls es Anzeichen für ein Rezidiv gibt, wird das Gesamtansprechen als „rezidiert“ gewertet.

Abkürzungen: ZNS: Zentrales Nervensystem.

## Gesamtremissionsrate

Tabelle 36: Ansprechen (CR/CRi) nach Tisagenlecleucel-Infusion in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 01.07.2019), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); ITT-Population

Ansprechen <sup>1)</sup> (CR/CRi) nach Tisagenlecleucel-Infusion	ELIANA N = 98	ENSIGN N = 75	B2001X N = 74
Ansprechen (CR/CRi) innerhalb von 6 Monaten, n (%)			
CR	55 (56,7)	38 (50,7)	39 (52,7)
CRi	12 (11,3)	7 (9,3)	18 (24,3)
Unbekannt / Kein Ansprechen	24 (24,5)	30 (40,0)	17 (23,0)
Remissionsrate [95%-KI] <sup>2)</sup>	68,4 [58,2; 77,4]	60,0 [48,0; 71,1]	77,0 [65,8; 86]

<sup>1)</sup> Bewertung durch das IRC.

<sup>2)</sup> Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRi: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall.

## MRD-Remission

Tabelle 37: MRD-Remission in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 01.07.2019), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); ITT-Population

MRD-Remission	ELIANA N = 98	ENSIGN N = 79	B2001X N = 74
Personen mit CR/CRI innerhalb von 6 Monaten <sup>1)</sup> , n (%)	67 (68,4)	45 (60,0)	57 (77,0)
Status MRD-negativ im Knochenmark, n (%) <sup>2)</sup> [95%-KI] <sup>3)</sup>	66 (67,3) [57,1; 76,5]	43 (57,3) [54,3; 78,4]	30 (40,5) [29,3; 52,6]

<sup>1)</sup> Bewertung der Remission durch das IRC.

<sup>2)</sup> Bezugsgröße sind alle Personen, die CR/CRI innerhalb von 6 Monaten gemäß IRC-Einschätzung erreichten.

<sup>3)</sup> Angabe gemäß exakter Methode nach Clopper-Pearson.

Abkürzungen: CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung.

## Rezidivfreies Überleben (ohne Zensierung)

Im Folgenden ist das rezidivfreie Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT für die Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X dargestellt. In den Studienunterlagen konnte keine Auswertung zum rezidivfreien Überleben für die Studie ELIANA identifiziert werden. Eine Auswertung zum rezidivfreien Überleben mit Zensierung für die Studie ELIANA ist im Anhang dargestellt.

Tabelle 38: Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 01.07.2019), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); FAS

Rezidivfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT	ELIANA N = 80	ENSIGN N = 64	B2001X N = 69
Personen mit CR/CRI innerhalb von 6 Monaten <sup>1)</sup> , n (%)		45 (70,3)	57 (82,6)
Ereignisse <sup>2)</sup> , n (%) <sup>3)</sup>		15 (33,3)	15 (26,3)
Rezidiv		k. A.	k. A.
Tod		k. A.	k. A.
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)		k. A.	k. A.
Beobachtungszeit (Monate), Median	n. b.	11,53	8,9
RFS-Dauer (Monate), Median [95%-KI] <sup>5)</sup>		n. e. [13,6; n. e.]	14,4 [n. e.; n. e.]
RFS zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>5)6)</sup>		95,6 [83,4; 98,9]	90,9 [79,5; 96,1]
RFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>5)6)</sup>		78,4 [62,5; 98,9]	83,0 [69,8; 90,8]
RFS zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>5)6)</sup>		70,6 [53,9; 82,2]	76,3 [61,8; 85,8]

<sup>1)</sup> Einschätzung zur Remission durch das IRC.

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

<sup>3)</sup> Bezugsgröße sind alle Personen, die CR/CRI innerhalb von 6 Monaten gemäß IRC-Einschätzung erreichten.

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

<sup>5)</sup> Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

<sup>6)</sup> RFS stellt die Wahrscheinlichkeit einer Person dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt kein Rezidiv zu entwickeln bzw. bis zu diesem Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit eines RFS wurde mittels KM-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-KI und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RFS: Rezidivfreies Überleben.

### Rezidivfreies Überleben (mit Zensierung)

Tabelle 39: Rezidivfreies Überleben mit Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); FAS

Rezidivfreies Überleben mit Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT	ELIANA N = 80
Personen mit CR/CRI innerhalb von 6 Monaten <sup>1)</sup> , n (%)	67 (83,8)
Ereignisse <sup>2)</sup> , n (%) <sup>3)</sup>	26 (38,8)
Zensierungen <sup>4)</sup> , n (%)	k. A.
Beobachtungszeit (Monate), Median	10,74
RFS-Dauer (Monate), Median [95%-KI] <sup>5)</sup>	46,8. [17,8; n. e.]
RFS zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>5)6)</sup>	93,6 [83,9; 97,6]
RFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>5)6)</sup>	81,1 [68,5; 89,1]
RFS zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>5)6)</sup>	68,0 [54,0; 78,5]

- <sup>1)</sup> Einschätzung zur Remission durch das IRC.
- <sup>2)</sup> Laut Studienbericht wurden alle Rezidive, die als Ereignis gewertet wurden, durch das IRC bestätigt.
- <sup>3)</sup> Bezugsgröße sind alle Personen, die CR/CRI innerhalb von 6 Monaten gemäß IRC-Einschätzung erreichten.
- <sup>4)</sup> Angaben zu Anzahl der Zensierungen und Zensierungsgrund waren in den vorgelegten Unterlagen des pU nicht verfügbar.
- <sup>5)</sup> Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.
- <sup>6)</sup> RFS stellt die Wahrscheinlichkeit einer Person dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt kein Rezidiv zu entwickeln bzw. bis zu diesem Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit eines RFS wurde mittels KM-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-KI und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; CR: Komplette Remission; CRI: Komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung; FAS: Full Analysis Set; IRC: Unabhängiges Review-Komitee; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RFS: Rezidivfreies Überleben.

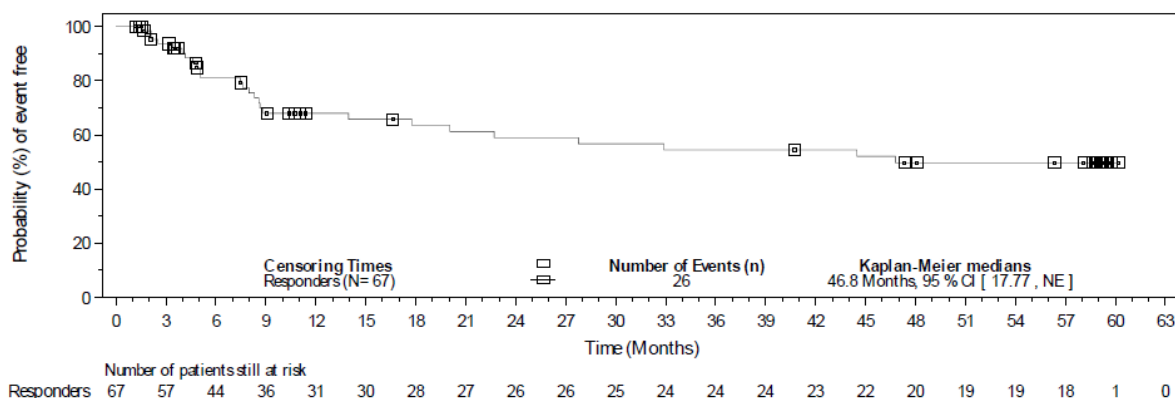


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum rezidivfreien Überleben in der Studie ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022); FAS

### Ereignisfreies Überleben (ohne Zensierung)

Im Folgenden ist das ereignisfreie Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT für die Studien ELIANA, ENSIGN und B2001X dargestellt. In den Studienunterlagen konnte keine Auswertung zum ereignisfreien Überleben für die Studie ENSIGN identifiziert werden.

*Tabelle 40: Ereignisfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT in den Studien ELIANA (Datenschnitt: 17.11.2022), ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019) und B2001X (Datenschnitt: 13.10.2020); ITT-Population*

Ereignisfreies Überleben ohne Zensierung zum Zeitpunkt der alloSZT	ELIANA 5-Jahresdaten N = 98	ENSIGN N = 75	B2001X 12-Monatsdaten N = 74
<i>Ereignisse, n (%)</i>	50 (51,0)	n. b.	24 (32,4)
Rezidiv	k. A.		k. A.
Tod jeglicher Ursache	k. A.		k. A.
Therapieversagen	k. A.		k. A.
Zensierungen, n (%) <sup>1)</sup>	k. A.		k. A.
Beobachtungszeit (Monate), Median	9,28		10,1
Ereignisfreie Zeit (Monate), Median [95%-KI] <sup>2)</sup>	23,9 [9,6; 49,1]		17,2 [13,6; n. e.]
EFS zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>3)</sup>	78,3 [68,7; 85,3]		93,1 [84,2; 97,1]
EFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>3)</sup>	72,4 [62,1; 80,3]	82,4 [71,0; 89,6]	
EFS zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>3)</sup>	63,6 [52,7; 72,7]	73,7 [61,0; 82,8]	

<sup>1)</sup> Angaben zu Anzahl der Zensierungen und Zensierungsgrund waren in den vorgelegten Unterlagen des pU nicht verfügbar.

<sup>2)</sup> Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

<sup>3)</sup> EFS in % ist berechnet als die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass die Person ereignisfrei bleibt bis zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt ohne Ereignis zu sein, wird bestimmt durch den KM-Schätzer. Greenwoods Formel wurde für die KI der KM-Schätzer herangezogen

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention-to-Treat; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht.

## Ereignisfreies Überleben (mit Zensurierung)

Tabelle 41: Ereignisfreies Überleben mit Zensurierung zum Zeitpunkt der alloSZT in der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); ITT-Population

Ereignisfreies Überleben mit Zensurierung zum Zeitpunkt der alloSZT	ENSIGN N = 75
<i>Ereignisse, n (%)</i>	37 (49,3)
Rezidiv	k. A.
Tod jeglicher Ursache	k. A.
Therapieversagen	k. A.
<i>Zensurierungen, n (%)</i>	38 (50,7)
Verbleib in Studie	15 (20,0)
Rücknahme der Einverständniserklärung	-
Adäquate Erhebung nicht länger verfügbar	8 (10,7)
Neue Antikrebstherapie (außer alloSZT)	7 (9,3)
AlloSZT	6 (8,0)
Abbruch vor Infusion	2 (2,7)
Beobachtungszeit (Monate), Median	5,95
Ereignisfreie Zeit (Monate), Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	9,3 [5,4; n. e.]
EFS zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	71,6 [59,8; 80,5]
EFS zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	61,1 [48,7; 71,3]

<sup>1)</sup> Perzentile mit 95%-KI wurden mittels PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982) berechnet.

<sup>2)</sup> EFS in % ist berechnet als die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass die Person ereignisfrei bleibt bis zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Wahrscheinlichkeit zu einem bestimmten Zeitpunkt ohne Ereignis zu sein, wird bestimmt durch den KM-Schätzer. Greenwoods Formel wurde für die KI der KM-Schätzer herangezogen

Abkürzungen: alloSZT: allogene Stammzelltransplantation; EFS: Ereignisfreies Überleben; ITT: Intention-to-Treat; k. A. keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; n. e.: nicht erreicht.

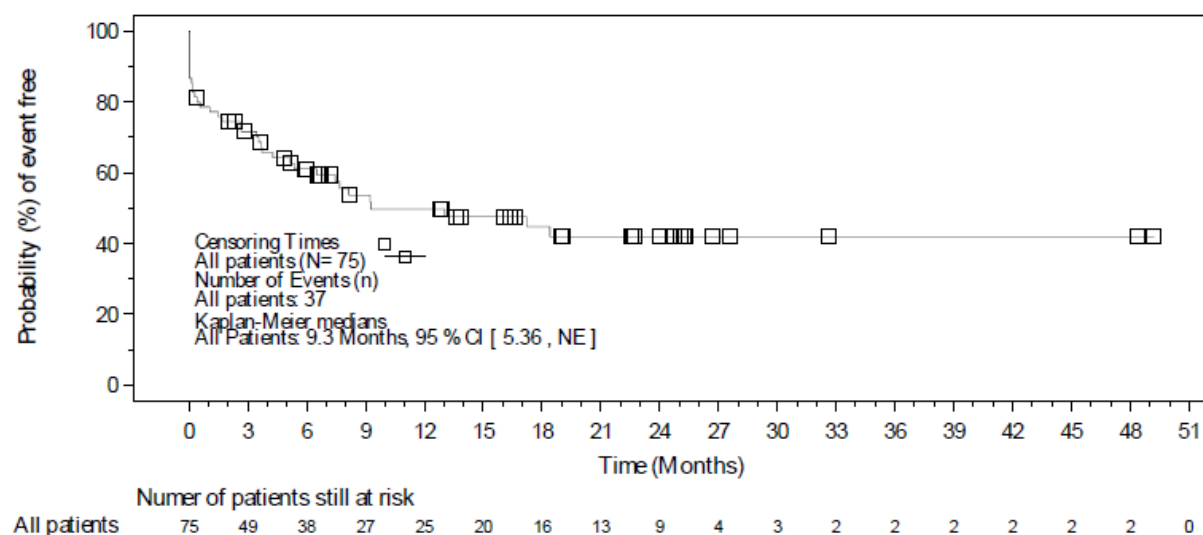


Abbildung 10: Kaplan-Maier-Kurve zum ereignisfreien Überleben mit Zensurierung zum Zeitpunkt der alloSZT der Studie ENSIGN (Datenschnitt: 24.05.2019); ITT-Population