Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tisagenlecleucel (Kymriah®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4 B

Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.08.2023

Inhaltsverzeichnis

Seite

Inhaltsverzeichnis ... **1**
Tabellenverzeichnis ... **4**
Abbildungsverzeichnis ... **12**
Abkürzungsverzeichnis ... **14**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... **19**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 20
4.2 Methodik ... 31
4.2.1 Fragestellung ... 31
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 33
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 36
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 36
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 36
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 37
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA ... 39
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 40
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 40
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 43
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 61
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 63
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 63
4.2.5.5.1 Studie JULIET: A priori definierte Subgruppenanalysen ... 64
4.2.5.5.2 Studie JULIET: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen ... 66
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 69
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 71
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 73
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 75
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 76
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 76
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 77
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 77
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 80
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 81
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 85

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 87
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 88
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 88
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 88
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 88
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 89
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 89
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 91
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 91
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 92
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 92
4.3.2.2.2 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 93
4.3.2.2.2.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 93
4.3.2.2.2.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 94
4.3.2.2.3 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 94
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 95
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 95
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 96
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 97
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 99
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA ... 100
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 102
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 103
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 103
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 126
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 127
4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen ... 129
4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen ... 141
4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 161
4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen ... 205
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 240
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 242
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 246
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 246
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 249
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 268
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 268
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 268
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 268

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 268
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 269
4.6 Referenzliste 271
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 279
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 285
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 288
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 292
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 325
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 346
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen 370

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Evidenzquellen im Hauptteil des Dossiers 23
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel) 23
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel) 24
Tabelle 4-4: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 27
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (RCT mit Tisagenlecleucel) 34
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel) 35
Tabelle 4-7: Abschnitte zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 43
Tabelle 4-8: Matrix der erhobenen Patientencharakteristika 44
Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 46
Tabelle 4-10: Bewertung des Therapieansprechens in der Studie **JULIET** 49
Tabelle 4-11: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen 68
Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 72
Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 73
Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 75
Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 76
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 77
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 78
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 79
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 80
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 83
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-25 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen 86
Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 86
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 89
Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 89
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 90
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 90
Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 90
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 92
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 93
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 93
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 94
Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 96
Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 97
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100
Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 101
Tabelle 4-40: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 102
Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen 106
Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 107

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **LTFU (A2205B)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 110
Tabelle 4-45: Beschreibung der Bridging Chemotherapie / begleitende Chemotherapie und Lymphozytendepletion der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-46: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie **JULIET** 114
Tabelle 4-47: Übersicht der Datenschnitte der Studie **JULIET** 117
Tabelle 4-48: Beschreibung der medianen Beobachtungsdauer der Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
Tabelle 4-49: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der **JULIET** Studie 120
Tabelle 4-50: Übersicht über die Analysepopulationen der **LTFU (A2205B)**-Studie 125
Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 126
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-53: Operationalisierung von **Gesamtüberleben** – weitere Untersuchungen 129
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 131
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 134
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 137
Tabelle 4-57: Operationalisierung von **Ansprechrate** – weitere Untersuchungen 141
Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt **Ansprechrate** (IRC-Bewertung) aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 143
Tabelle 4-59: Operationalisierung von **Remissionsdauer** – weitere Untersuchungen 145
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT) 146
Tabelle 4-61: Operationalisierung von **Progressionsfreies Überleben** – weitere Untersuchungen 149
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT) 150
Tabelle 4-63: Operationalisierung von **Ereignisfreies Überleben** – weitere Untersuchungen 155

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT)..... 156

Tabelle 4-65: Operationalisierung von **FACT-Lym** – weitere Untersuchungen 161

Tabelle 4-66: **Rücklaufquoten** für **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 163

Tabelle 4-67: **Rücklaufquoten** für **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR)..... 163

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)**..... 164

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)**..... 166

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22.Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)** 170

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)**, Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR). 172

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)**, Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR). 175

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)**, Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR)..... 177

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **ITT (enrolled)** – non-infused..... 179

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **ITT (enrolled)** – non infused..... 179

Tabelle 4-76: Operationalisierung von **SF-36** – weitere Untersuchungen..... 181

Tabelle 4-77: **Rücklaufquoten** für **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-78: **Rücklaufquoten** für **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR)** 184

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)**..... 184

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)** 187

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)** .. 190

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)** - Alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR). 194

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)** - Alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR). 197

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)**, alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR)..... 199

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) – **ITT (enrolled)** – non-infused 203

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **ITT (enrolled)** – non-infused..... 203

Tabelle 4-87: Operationalisierung von **Unerwünschte Ereignisse** – weitere Untersuchungen..... 205

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 212

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten 213

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC und PT**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten** auftraten, aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 217

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten..... 219

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 221

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf den potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 223

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 224

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-96: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) 227

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 231

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT,** die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten..... 231

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) nach SOC und PT,** die bei **mindestens 5 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten..... 232

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten)** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten..... 234

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 234

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 236

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 237

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 238

Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen..... 241

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 250

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Mortalität** aus **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 251

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Morbidität** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 254

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **JULIET**, Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 – FACT-Lym 256

Tabelle 4-110: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **JULIET**, Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 – **SF-36** 259

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Verträglichkeit** mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **JULIET**, Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 263

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 268

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCTL019C2201 (**JULIET**) 325

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **LTFU (A2205B)** 338

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **JULIET** 347

Tabelle 4-116 (Anhang): Charakterisierung der Studie GLA/DRST 370

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen 371

Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **GLA/DRST** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 371

Tabelle 4-119: Häufigkeit und Schwere (gem. ASTCT Grading Skala) des Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) aus **GLA/DRST** für den Tisagenlecleucel-Arm 373

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studie CCTL019B2401 374

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen 375

Tabelle 4-122: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **CIBMTR** 376

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **CIBMTR** DLBCL Patienten 378

Tabelle 4-124: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **EBMT** 382

Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten der Studie CCTL019B2401 – Register **EBMT** DLBCL Patienten 384

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt **BOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 389

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt **BOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten 389

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt **DOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 390

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt **OS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten 391

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt **OS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten 392

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt **PFS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten 392

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 393

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel 394

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 74

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen 98

Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie **JULIET** 111

Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie **LTFU (A2205B)** 122

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused).** 133

Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled).** 133

Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**, **Patienten mit Komplettremission** 136

Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**, **Patienten mit Komplettremission** 136

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)** Datenschnitt 3. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)** 139

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 3. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)** 139

Abbildung 4-1112: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**. 148

Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**. 153

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **ITT (enrolled)**. 154

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)** 159

Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **ITT (enrolled)** 159

Abbildung 4-17: Veränderung des **FACT-Lym TOI** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)** 168

Abbildung 4-18: Veränderung des **FACT-Lym-Gesamtscores** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)**..... 168

Abbildung 4-19: Veränderung des **FACT-G-Gesamtscores** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)**..... 169

Abbildung 4-20: Veränderung des **SF-36 (PCS)** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)** 189

Abbildung 4-21: Veränderung des **SF-36 (MCS)** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)** 190

Abbildung 4-22: Patientenfluss nach **CONSORT** für die Studie **JULIET** (Stand: finaler Datenschnitt 22. Dezember 2022)..... 337

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABC	Activated B-Cell [*aktivierter B-Zell-Typ*]
AESI	Adverse Event of Special Interest [*Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*]
ALL	Akute lymphatische B-Zell-Leukämie
alloSZT	Allogene Stammzelltransplantation
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
ATC-Code	Anatomical Therapeutic Chemical Code [*Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code*]
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products
autoSZT	Autologe Stammzelltransplantation
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
B-NHL	B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
BOR	Best Overall Response [*Bestes Gesamtansprechen*]
CAR	Chimeric Antigen Receptor [*Chimärer Antigen-Rezeptor*]
CAR-T	Chimäre Antigenrezeptor-T-Zelle
CSF	Cerebral Spinal Fluid [*Zerebrospinale Flüssigkeit*]
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CLL	Chronische Lymphatische Leukämie
CMQ	MedDRA Customized Queries
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Remission [*Komplettremission*]
CRF	Case Report Form [*Elektronischer Prüfbogen*]
CRS	Cytokine Release Syndrome [*Zytokin-Freisetzungssyndrom*]
CT	Computer Tomography [*Computertomographie*]
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAP	Data Analysis Plan [*Datenanalyseplan*]
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation

Abkürzung	Bedeutung
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma [*Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom*]
DMC	Data Monitoring Committee
DOR	Duration of Remission [*Remissionsdauer*]
DRST	German Registry for Stem Cell Transplantation [*Deutsches Register für Stammzelltransplantation*]
EAS	Efficacy Analysis Set
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
eCRF	electronic Case Report Form [*elektronischer Prüfbogen*]
EFS	Event-Free Survival [*Ereignisfreies Überleben*]
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency [*Europäische Arzneimittel-Agentur*]
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EWB	Emotional well-being [*Emotionales Wohlbefinden*]
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma
FACT-Lym TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Trial Outcome Index
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma Subskala
FAS	Full Analysis Set (Infused Set)
FDA	Food and Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
FL	Follikuläres Lymphom
FPFV	First-Patient-First-Visit [*ErsterPatient erste Visite*]
FWB	Functional well-being [*Funktionelles Wohlbefinden*]
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Germinal Center-like [*Keimzentrums-B-Zell-Typ*]
GLA	German Lymphoma Alliance
GvHD	Graft-versus-Host-Disease [*Graft-versus-Host-Reaktion*]
HBV	Hepatitis-B-Virus
HIV	Human Immunodeficiency Virus [*Humanes Immundefizienz-Virus*]

Abkürzung	Bedeutung
HSCT	Hämatopoetischen Stammzelltransplantation
ICANS	Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome [*Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom*]
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Independent Ethics Committee
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRB	Institutional Review Board
IRC	Independent Review Committee [*Unabhängiges Reviewkomitee*]
ITT	Intention to Treat (Enrolled Set)
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LD-Chemotherapie	Lymphozyten-depletierende Chemotherapie
LDH	Laktatdehydrogenase
LDi	Longest transverse Diameter [*längster transverser Durchmesser*]
LPLV	Last-Patient-Last-Visit [*Letzter Patient letzte Visite*]
LTFU	Long-Term Follow-Up [*Langzeit-Nachbeobachtung*]
MCS	Mental component summary [*Mentaler Gesamtscore*]
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference [*Kleinster relevanter Unterschied*]
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement [*gemischtes Modell für wiederholte Messungen*]
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n. b.	nicht bestimmbar
NHL	Non-Hodgkin Lymphoma [*Non-Hodgkin-Lymphom*]
NRM	Non-Relapse Mortality [*Non-Relapse Überleben*]
ORR	Overall Response Rate [*Ansprechrate*]
OS	Overall Survival [*Gesamtüberleben*]
PCS	Physical Component Summary [*Körperlicher Gesamtscore*]

Abkürzung	Bedeutung
PD	Progressive Disease [*Fortschreitende Erkrankung*]
PDMA	Japanische Behörde für Arzneimittel und Medizinprodukte
PET	Positron Emission Tomography [*Positronen-Emissions-Tomographie*]
PFS	Progression Free Survival [*Progressionsfreies Überleben*]
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrom
PK	Pharmakokinetik
PML	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie
PPD	Product of Perpendicular Diameters [*Produkt der perpendikulären Durchmesser*]
PR	Partial Remission [*Teilremission*]
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PWB	Physical well-being [*Physisches Wohlbefinden*]
r/r	rezidiviert/refraktär
RCL	Replication Competent Lentivirus [*Replikationsfähiger Lentivirus*]
RCT	Randomized Controlled Trial [*Randomisierte kontrollierte Studie*]
RMP	Risk Management Plan
SAESI	Serious Adverse Event of Special Interest [*Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse*]
sBLA	supplemental Biologics License Application [*ergänzender Zulassungsantrag für Biologika*]
SD	Standard Deviation [*Standardabweichung*] Stable Disease [*Stabile Erkrankung*]
SE	Standard Error [*Standardfehler*]
SF-36	36 Item Short Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenzen
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPD	Sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions [*Summe des Produkts der größten Durchmesser*]
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes Unerwünschtes Ereignis
SUV	Standardized Uptake Value [*Standardisierte Aktivitätskonzentration*]
SWB	Social well-being [*Soziales/familiars Wohlbefinden*]
SZT	Stammzelltransplantation
T-NHL	T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time To Response [*Zeit bis zum Ansprechen*]
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization [*Weltgesundheitsorganisation*]
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

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

- Kindern, Jugendlichen und jungen erwachsenen Patienten im Alter bis einschließlich 25 Jahren mit refraktärer oder rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation oder zweites oder späteres Rezidiv) akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (ALL).

- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

- erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom (FL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

Im hier vorliegenden Modul 4B wird das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) bewertet.

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

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

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

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

Fragestellung

Ziel ist die erneute Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL.

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

Datenquellen

Es konnte im Rahmen der systematischen Studiensuche keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im hier relevanten Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert werden. Als Datenquelle für Tisagenlecleucel wird die einarmige pivotale Zulassungsstudie der Phase-II **JULIET** (CCTL019C2201) herangezogen [10], in welcher die Anwendung von Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach Stammzelltransplantation (SZT) oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen) erhalten hatten, untersucht wurde. Berichtet werden in Abschnitt 4.3.2.3 die Ergebnisse des finalen Datenschnittes der **JULIET**-Studie vom 22. Dezember 2022 [10] sowie die Ergebnisse der darauf folgenden **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)** [11] (im Dossier vom März 2020 wurden die Resultate des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 der **JULIET**-Studie beschrieben [12]).

Bei Planung des klinischen Studienprogramms zu Tisagenlecleucel wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, da mit anderen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren Behandlungsoptionen innerhalb des Anwendungsgebiets kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte. Tisagenlecleucel stellte dagegen eine Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der alloSZT (allogene Stammzelltransplantation) dar. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Hierzu erkennen auch die Autoren der aktuellen S3-Leitline an, dass „Eine prospektiv randomisierte Studie mit einem Standardtherapiearm nach Versagen von mindestens zwei systemischen Vortherapien (…) zum Zeitpunkt der Zulassungsstudien aufgrund des Fehlens einer Standardtherapie nicht möglich (war)“ [13].

Zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten, welche eine CD19 CAR-T Therapie im Rahmen einer von Novartis oder der University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben, wurde die Studie **CCTL019A2205B** konzipiert. Die Studie wird in 11 Ländern durchgeführt. Es handelt es sich um eine prospektive, als Basketprotokoll konzipierte Studie. Patienten nehmen nach Abschluss oder vorzeitigem Ausscheiden aus einem von mehreren CD19-CAR-T Behandlungsprotokollen und Managed-Access-Programmen teil. Im Rahmen dieser Studie wird keine Studienbehandlung verabreicht [11]. Im Folgenden wird hinsichtlich der Formulierungen grundsätzlich unterschieden zwischen:

- **„LTFU (A2205B)“:** Auswertung der Patienten ab Studienbeginn der gezeigten Studie (**JULIET**) bis zum genannten Datenschnitt, und

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

Aufgrund der Neuartigkeit des Therapieprinzips von Tisagenlecleucel hat sich Novartis gegenüber der U.S. Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) zu einer langfristigen Erfassung von Versorgungsdaten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel verpflichtet: einer Post-Authorization Safety Studie (**CCTL019B2401**), einer multizentrischen, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie mit einer Nachbeobachtungszeit nach Behandlung mit Tisagenlecleucel von bis zu 15 Jahren [14]. Ausgewertet wurden Daten aus den Registern des Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) und der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Diese Ergebnisse im Real World Setting bestätigen auch langfristig die Sicherheit und Wirksamkeit analog den pivotalen Studien. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Darstellung der Ergebnisse der Studie erfolgt, da es sich um eine Studie mit Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt, ausschließlich im Anhang 4-G.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche wurde ebenfalls eine retrospektive Beobachtungsstudie (GLA/DRST-Studie) identifiziert, welche auf Daten aus den Registern *German Registry for Stem Cell Transplantation* (DRST) in Kooperation mit der EBMT basiert [15]. Da es sich hierbei ebenfalls um Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt, werden die enthaltenen Ergebnisse zur Verträglichkeit von Tisagenlecleucel daher ebenfalls im Anhang 4-G dargestellt.

Im Versuch, die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Vergleich zu in der Vergangenheit verwendeten Therapien im Anwendungsgebiet im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen, wurde von Novartis ein Chart Review an neun Einrichtungen in Deutschland initiiert. Die gesammelten Daten von Patienten aus der deutschen Routineversorgung sollten als externe Kontrolle für die **JULIET**-Patienten in einem nicht-randomisierten Vergleich dienen. Die Studie wurde von einer dritten Partei unter bestmöglicher Berücksichtigung der methodischen Vorgaben gemäß IQWiG Rapid Report [16] konzipiert und durchgeführt. Im Rahmen der Studienkonzeption wurde für das Chart Review eine Rekrutierung von 200-300 Patienten geschätzt. Im Ergebnis konnten jedoch lediglich 96 Patienten eingeschlossen werden. Für die hier vorliegende Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator zwischen den JULIET-Patienten und der externen Kontrolle wäre eine Adjustierung über ein Propensity Score Modell erforderlich gewesen. Aufgrund zu hohem Anteil an fehlenden Daten in wichtigen Confoundervariablen im externen Kontrollarm konvergierte das logistische Regressionsmodell, das für die Schätzung der Propensity Scores vorgesehen war, nicht. Der vorgesehene indirekte Vergleich mit adjustiertem Kontrollarm konnte demzufolge nicht durchgeführt werden.

Tabelle 4-1: Evidenzquellen im Hauptteil des Dossiers

Studie	Studientyp	Sponsor (ja/nein)	Darstellung der Ergebnisse	Referenz
Einarmige Studien				
Studie **JULIET** (CCTL019C2201; NCT02445248)	Zulassungsstudie	Ja	Abschnitt 4.3.2.3	[10]
Studie **LTFU (A2205B)** (CCTL019A2205B)	Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie	Ja	Abschnitt 4.3.2.3	[11]

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

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

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

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

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

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

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte keine RCT im hier relevanten Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert werden. Als Datenquelle für Tisagenlecleucel wird die einarmige pivotale Zulassungsstudie der Phase-II **JULIET** (CCTL019C2201) herangezogen, in welcher die Anwendung von Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach SZT oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen) erhalten hatten, untersucht wurde [10].

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

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei Patienten mit r/r DLBCL beruht auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitt der einarmigen, offenen, multizentrischen, internationalen Zulassungsstudie der Phase-II **JULIET** vom 22. Dezember 2022.

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Dennoch wird von einer hohen Aussagekraft der Endpunkte, insbesondere zur Mortalität, ausgegangen: Ereignisse wie der Eintritt des Todes sind frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

In der Studie **JULIET** wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben, eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Tisagenlecleucel-Herstellungstermin (Enrolled Set, Intention to Treat [ITT]-Population). Dies führte zum Zeitpunkt des Studienbeginns zu längeren Wartezeiten und einer Ungewissheit über den zeitlichen Rahmen, wodurch nicht alle Patienten infundiert werden konnten. Von 167 eingeschlossenen Patienten in der Studie **JULIET** konnten insgesamt 115 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt werden (Infused patients, Full Analysis Set [FAS]-Population). In der Routineversorgung können, anders als in der Studie **JULIET**, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und vergleichbar zu alternativen Zelltherapien in den Behandlungsalgorithmus des r/r DLBCL integriert werden.

Entsprechend erfolgte, gemäß Studienprotokoll, die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis der FAS-Population [10]. Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Gemäß der Befristungsauflage des G-BA vom 7. März 2019 wurde im folgenden Dossier auch Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen

Patienten dargestellt (FAS- und ITT-Population) [17]. Auch für den im vorliegenden Dossier finalen Datenschnitt der **JULIET**-Studie vom 22.Dezember 2022 werden in Abschnitt 4.3.2.3 die Ergebnisse für die FAS-Population und die ITT-Population berichtet [10].

Gemäß den Richtlinien der Gesundheitsbehörden (FDA, EMA) für Gentherapeutika oder Arzneimittel für neuartige Therapien, die integrierende Vektoren (z.B. lentivirale Vektoren) beinhalten, werden alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten unabhängig von deren Ansprechen auf Tisagenlecleucel bis zu einer Dauer von insgesamt 15 Jahren nachbeobachtet. Im Anschluss an die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie JULIET gehen die Patienten dabei in eine separate Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie über, die Studie **LTFU** (**A2205B)** [11].

Für die Studie **LTFU (A2205B)**, eine Detailbeschreibung findet sich im Abschnitt 4.2.5, war keine formale statistische Hypothese geplant. Primäres Ziel der Studie ist die Beschreibung ausgewählter, verzögerter UE, welche vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CAR-T-Zell-Therapie stehen. Die Auswertung der erhobenen unerwünschten Ereignisse erfolgt deskriptiv. Für das vorliegende Dossier wurde eine Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt, indem die Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtung aus der Studie **LTFU (A2205B)** mit den Daten der jeweiligen Behandlungsstudie (im vorliegenden Fall: **JULIET**) kombiniert wurden. Die Auswertung erfolgt wie oben für **JULIET** beschrieben, jedoch unter Berücksichtigung der längeren Nachbeobachtung von Patienten, die aus **JULIET** in die Studie **LTFU (A2205B)** übergingen. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studie aufgrund des nichtvergleichenden Studienkonzepts nicht angezeigt.

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

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel erfolgt anhand der einarmigen pivotalen Phase -II Zulassungsstudie **JULIET**, in welcher Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach Stammzelltransplantation (SZT) oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie erhalten hatten, untersucht wurde. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22.12.2022 dargestellt. Dabei werden für das OS auch die Patienten einbezogen, welche aus **JULIET** in die **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)** übergingen.

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

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheits-bezogene Lebensqualität		Verträglichkeit			
	OS	ORR	DOR	PFS	EFS	FACT-Lym	SF-36	UE	SUE	AESI	SAESI
JULIET	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
LTFU (A2205B)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.											

Mortalität

Das OS betrug in der FAS-Population nach 60 Monaten 31,7 % [23,1; 40,6]. Für die ITT-Population betrug das OS nach 60 Monaten 25,5 % [18,5; 33,1]. Bereits für den Datenschnitt vom 01 Juni 2019 wurde eine Plateaubildung der Überlebenskurven nach rund 24 Monaten festgestellt. Diese Stabilität bestätigte sich mit dem vorliegenden finalen Datenschnitt vom 22.12.2022: Die Überlebensraten bleiben in beiden Populationen ab der Plateaubildung nach etwa 24 Monaten bis Monat 60 nahezu stabil.

Morbidität

Die Ergebnisse zur **Morbidität** untermauern diese Resultate zum OS. Zu Monat 6 betrug in der FAS-Population die **Ansprechrate (ORR),** dem primären Endpunkt der **JULIET**-Studie nach IRC-Bewertung gemäß Lugano-Kriterien, 33,0 % [24,6; 42,4]. Über die gesamte Beobachtungsdauer betrug die Ansprechrate der Patienten 53,0 % [43,5; 62,4] (61 Patienten). Die Wahrscheinlichkeit, in Remission zu verbleiben (**DOR**), blieb ab Monat 24 mit 60,5 % [46,3; 72,0] bis Monat 60 stabil. Für die FAS-Population betrug die Wahrscheinlichkeit eines progressionsfreien Überlebens (**PFS)** nach 36 Monaten 31,5 % [22,6; 40,8] und blieb danach nahezu stabil. In der ITT-Population betrug der Anteil an Patienten ohne Ereignis nach 36 Monaten 26,3 % [18,9; 34,2] und blieb danach nahezu stabil. Die Wahrscheinlichkeit eines **EFS** lag nach 36 Monaten bei 23,7 % [16,3; 31,9] und blieb danach ebenfalls nahezu stabil.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die FAS-Population zeigte sich 24 Monate nach Infusion eine klinisch relevante Verbesserung, beurteilt anhand der präspezifizierten, validierten minimal important difference (MID), bei 36,0 % (**FACT-Lym Trial Outcome Index [TOI]**), 48,0 % (**FACT-Lym-Gesamtscore**) bzw. 52,0 %. (**FACT-G-Gesamtscore**) der Patienten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite zeigten im Zeitverlauf zwischen 12,0 % und 20,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Für den 36 Item Short Form Health Survey **(SF-36)** zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung für den körperlichen Gesamtscore (**PCS)** und den mentalen Gesamtscore (**MCS)**, gemäß dem Responsekriterium von 3 Punkten, nach 36 Monaten bei 39,1 % bzw. 47,8 % der Patienten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % lag der Anteil bei 26,1 % bzw. 21,7 %.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei allen (100 %) Patienten auf, UE Grad 3 und 4 bei 91,3 % und **SUE** bei 73,0 % der Patienten.

Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat bei 57,4 % der Patienten auf (bei 22,6 % der Patienten ein CRS Grad 3 oder 4). Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie trat bei 19,1 % der Patienten auf, hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien bei 78,3 %. Infektionen traten bei 60,9 % der Patienten auf, schwerwiegende neurologische Ereignisse[1] bei 23,5 % und ein Tumorlysesyndrom bei 1,7 % der Patienten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für die mehrfach vorbehandelten Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet besteht eine sehr schlechte Prognose. Bei Einführung von Tisagenlecleucel war der einzige kurative Ansatz eine allogene SZT (alloSZT). Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender. Für die meisten Patienten kam nur eine experimentelle Behandlung innerhalb einer klinischen Studie oder eine Palliativtherapie in Frage.

Als neuartiges Therapiekonzept ermöglicht die CAR-T-Zell-Therapie seit der Zulassung im Jahr 2018 Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie eine potenziell kurative Therapie, für die es vorher keinen solchen Ansatz gab. Ohne diese Option hatten die betroffenen Patienten eine fatale Prognose und meist nur noch wenige Monate Lebenszeit vor sich. Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel bei der EMA ein ‚Prime status' zuerkannt.

Bereits mit dem Datenschnitt vom 19. Juli 2019 zeigte sich für die Patienten der **JULIET**-Studie eine frühe, bisher dato unerreichte Bildung eines stabilen Plateaus zum **Gesamtüberleben** mit nahezu unveränderter Stabilität über den Beobachtungszeitraum. Die Daten zum finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 bestätigen diese weitgehende Stabilität der hohen Überlebensraten: So lag das **OS** für die FAS-Population nach 60 Monaten noch bei 31,7 % [23,1; 40,6] bzw. bei 25,5 % [18,5; 33,1] in der ITT-Population. Diese Ergebnisse bestätigen Tisagenlecleucel als kurativen Therapieansatz. Vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapie betrug die Überlebenszeit dieser Patienten nur etwa 6 Monate. Angesichts der Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren können diese Patienten als geheilt gelten.

[1] Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell-Therapie. Die Ereignisse traten im Median sechs Tage nach Infusion auf und waren nach 13 Tagen wieder abgeklungen [18].

Ein identisches Bild zeigt die Betrachtung der Endpunkte zur **Morbidität**. Diese untermauerten bereits beim Datenschnitt zum 19. Juli 2019 die Ergebnisse für das Gesamtüberleben, da sich die Ereignisraten früh nach Tisagenlecleucel-Infusion stabilisierten (Plateaubildung) und über den gesamten Beobachtungszeitraum annähernd stabil blieben. Auch dies wurde durch den finalen Datenschnitt bestätigt. Über die gesamte Beobachtungsdauer lag die Ansprechrate (**ORR**) bei 53,0 %. Des Weiteren betrug die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten noch in Remission zu verbleiben, 60,5 % und blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit von 60 Monaten stabil (**DOR**). Beim DLBCL treten Rezidive meist in den ersten zwölf Monaten auf; spätere Rezidive sind seltener. Für Patienten ohne Rezidiv nach zwölf Monaten besteht daher eine realistische Chance auf Heilung. Auch für die Endpunkte **PFS** und **EFS** blieben die nach der frühen Plateaubildung erreichten Überlebenswahrscheinlichkeiten über den Beobachtungszeitraum von 60 Monaten annähernd stabil.

Aus den Ergebnissen zur **Verträglichkeit**, welche im Dossier 2020 berichtet wurden, ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Schaden durch Tisagenlecleucel. Die Ergebnisse des nun vorliegenden finalen Datenschnittes lassen keine Veränderungen im Sicherheitsprofil erkennen. Es zeigen sich erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung vertraut. Zudem wurden mit der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA die Anforderungen an Leistungserbringer sowie die Maßnahmen zur Überprüfung der dauerhaften Erfüllung dieser Anforderungen definiert [19]. Auch die Fachinformation zu Tisagenlecleucel beinhaltet Anforderungen an die Qualifikation der Leistungserbringer und des Weiteren medizinischen Personals sowie Anforderungen an die Infrastruktur der Einrichtungen [1]. Auch für die CAR-T-Zell-Therapie spezifischen Nebenwirkungen, wie **CRS** und **neurologische Ereignisse**, welche in der Regel nach wenigen Tagen abgeklungen sind, gibt es Behandlungsempfehlungen [20].

Fazit

Vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapie betrug die Überlebenszeit dieser Patienten nur etwa 6 Monate. Bereits mit dem Datenschnitt vom 19. Juli 2019 zeigte sich für die Patienten der **JULIET**-Studie eine frühe, bis dato unerreichte Bildung stabiler Plateaus zum Gesamtüberleben mit nahezu unveränderter Stabilität über den Beobachtungszeitraum. Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes bestätigen das in den vergangenen Verfahren beschriebene Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel. Für das Gesamtüberleben sowie bei der Morbidität zeigt sich ein früher Wirkeintritt. Dabei stabilisieren sich die Ereignisraten früh (Plateaubildung) und bleiben über den Beobachtungszeitraum von nunmehr 5 Jahren weitgehend stabil. Es traten dabei keine neuen Sicherheitssignale auf. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel gut therapierbar, gut beherrschbar und reversibel.

Für die Patienten besteht ein kurativer Therapieansatz mit Chance auf eine langanhaltende Remission und eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. In der Gesamtschau erweist sich die Behandlung mit Tisagenlecleucel als wesentliche Verbesserung der Versorgung von

Patienten, für welche vorher keine kurative Therapieoption außer einer alloSZT (unter Inkaufnahme der damit assoziierten hohen Mortalitätsraten) verfügbar war. Der finale Datenschnitt der Studie JULIET bestätigt das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel: Dieser Erfolg als kurativer Behandlungsansatz wird, anders als bei einer Standard Salvage Chemotherapie gefolgt von anschließender autoSZT, nicht mit Verschlechterungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erkauft: Vielmehr zeigen sich durchgängig klinisch relevante Verbesserungen.

Auswertungen zur Sicherheit zeigen im Anwendungsgebiet erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind behandelnde Ärzte aufgrund der Erfahrung im Anwendungsgebiet vertraut. Für Tisagenlecleucel-spezifische Ereignisse wie das CRS, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie sowie schwerwiegende neurologische Ereignisse existieren klare Behandlungsvorgaben bzw. symptomorientierte Therapieoptionen [20].

Das Potenzial der CAR-T-Zell-Therapie für Patienten in der dritten und späteren Therapielinien mit primär kurativer Intention wird auch durch die aktuelle S3-Therapieleitlinie vom Oktober 2022 bestätigt [13]. Hervorgehoben werden dabei das auch aus den klinischen Daten zu Tisagenlecleucel erkennbare deutliche Therapieansprechen und das daraus resultierende Potenzial für eine langfristige Komplettremission. Des Weiteren konnte die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Real Word Setting bei besserer Verträglichkeit bestätigt werden [15].

Angesichts der erheblichen Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten und des potenziell kurativen Therapieansatzes ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel in der Gesamtschau für Patienten mit r/r DLBCL als **erheblich** einzustufen.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

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

Im hier vorliegenden Modul 4B wird das Anwendungsgebiet „Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL)“ betrachtet.

Die Novartis Pharma GmbH hat am 14. September 2018 gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 der VerfO beim G-BA fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel eingereicht. Auf Basis der eingereichten Unterlagen hat der G-BA mit seinem Beschluss vom 7. März 2019 den Zusatznutzen von Tisagenlecleucel als nicht quantifizierbar eingestuft. Dieser Beschluss wurde bis zum 15. März 2020 befristet [17]. Auf Grundlage des – gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit § 8 Abs. 1 Nr. 5 des 5. Kapitels der G-BA VerfO – nach Fristablauf eingereichten Dossiers wurde vom G-BA am 17. September 2020 ein der

„Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ bestätigt. Der G-BA Beschluss vom 17. September 2020 wurde bis zum 1. September 2023 befristet [9]. Das vorliegende Dossier wird entsprechend zum Ablauf dieser Frist vorgelegt.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist somit die erneute Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei der Behandlung erwachsener Patienten mit r/r DLBCL unter Berücksichtigung folgender Kriterien:

Patientenpopulation

Kymriah wird angewendet zur Behandlung von: erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie [1].

Intervention

Die Behandlung mit Kymriah besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion mit CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen zur autologen Infusion. Die Dosis liegt in einem Bereich von 0,6 bis 6×10^8 CAR-T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).

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

Patientenrelevante Endpunkte

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

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

Studientypen

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

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

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienselektion (Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel)

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Systematische Suche nach RCT mit Tisagenlecleucel

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

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

Systematische Suche nach weiteren Untersuchungen mit Tisagenlecleucel

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

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Für die in der bibliografischen oder Studienregistersuche identifizierten, im hier vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien mit Tisagenlecleucel erfolgte zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Das Suchportal der EMA wurde am 21.07.2023 mittels der „Advanced search“ nach dem zu bewertenden Arzneimittel bei „Product name“, „Active substance name /INN“ und

„Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) code“ durchsucht. AMice wurde am 21.07.2023 mit jeweils den bekannten Synonymen und Schreibweisen des zu bewertenden Arzneimittels in den Feldern „Arzneimittelname“, „Stoffname“, „Textfelder“ und „Zul. -Nr/Reg.-Nr“ durchsucht.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

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

Auf der Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[2]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Webseite des G-BA wurde am 21.07.2023 mittels des Suchfelds nach allen Namen und Nummern der bereits zuvor als relevant identifizierten Studien durchsucht. Hierbei wurden alle Treffer bei „Suchbegriffe gefunden in:“ auf Relevanz geprüft und gegebenenfalls im Volltext

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

gesichtet. Die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 sowie in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotentials

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist aufgrund des einarmigen Studiendesigns grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen. Dennoch wird von einer hohen Aussagekraft der Endpunkte, insbesondere zur Mortalität, ausgegangen: Ereignisse wie der Eintritt des Todes sind frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[3]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[4] bzw. STROBE-Statements[5] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Bewertung der Methodik der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der durch das Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement bzw. Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND) vorgegebenen Standards in Anhang 4-E dargestellten Bewertungsbögen. Informationen wurden jeweils dem Studienprotokoll und dessen Amendments bzw. dem Studienbericht und den relevanten Publikationen der eingeschlossenen Studien entnommen [10, 11, 15, 21-29].

[3] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[4] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[5] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Tabelle 4-7: Abschnitte zur Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Studie	Studientyp	Darstellung Methodik in Abschnitt	Referenz
Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel			
JULIET (CCTL019C2201; NCT02445248)	Einarmige, offene Studie (Zulassungsstudie)	4.3.2.3 Anhang 4-E	[10]
LTFU (A2205B) (CTL019A2205B; NCT02445222)	Nicht-interventionelle Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie	4.3.2.3 Anhang 4-E	[11, 21]
CCTL019**B2401**	Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie	Anhang 4-G	[14, 29]
GLA/DRST	Nicht-interventionelle Beobachtungsstudie	Anhang 4-G	[15]

Die Studie CCTL019**B2401** wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da es sich hierbei um Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt [14, 29]. Die Ergebnisse sowie die Studienbeschreibung sowie die Beschreibung der Patientencharakteristika sind Anhang 4-G zu entnehmen.

Die Studie **GLA/DRST** wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da es sich hierbei ebenso um Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt [15]. Es sind außerdem lediglich für den Tisagenlecleucel-Arm die Ergebnisse für das CRS und das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) verfügbar (siehe Tabelle 4-120). Ergebnisse des Vergleichs zwischen den beiden CAR-T- Zelltherapien sind nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung und können der Publikation entnommen werden [15]. Die Studienbeschreibung sowie die Beschreibung der Patientencharakteristika sind Anhang 4-G zu entnehmen.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

Auswertungspopulationen

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis der FAS-Population (Infused Set) [10]. Diese umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Analog zum Dossier vom März 2020, erfolgt auch im vorliegenden Dossier zusätzlich die Darstellung der Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (ITT-Population, Enrolled Set) [10]. Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgten auf Basis des Safety Set, das in der berichteten Studie mit der FAS-Population identisch ist. Das Auftreten unerwünschter Ereignisse vor Beginn der Behandlung wurde für alle eingeschlossenen Patienten (ITT-Population, Enrolled Set) erfasst.

Laut Studienprotokoll erfolgt die Auswertung der Studie **A2205B** auf Basis der FAS-Population [21]. Die Ergebnisdarstellung für Patienten der Studie **JULIET** unter Berücksichtigung der Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (**LTFU (A2205B))** aus der Studie **A2205B** erfolgt für die FAS-Population sowie für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set, ITT-Population). Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen erfolgen auf Basis des Safety Set, welche alle Patienten der Studie **JULIET** umfasst, die die Einschlusskriterien für die Studie **A2205B** erfüllten.

Patientencharakteristika

Sofern in den studienspezifischen Referenzen (z. B. Studienbericht, Publikation) verfügbar, werden die folgenden Patientencharakteristika dargestellt (siehe Tabelle 4-8):

Tabelle 4-8: Matrix der erhobenen Patientencharakteristika

Charakteristikum	JULIET	LTFU (A2205B)
Alter	Ja	Ja[1]
Alterskategorie	Ja	Nein
Geschlecht	Ja	Ja
Abstammung	Ja	Ja
Ethnie	Ja	Ja
ECOG PS	Ja	Nein
Karnofsky-Index	nein	Nein

Charakteristikum	JULIET	LTFU (A2205B)
Lokalisation des Primärtumors	Ja	Nein
Knochenmarksbeteiligung bei Diagnose und bei Studienbeginn	Ja	Nein
Vorherrschende Histologie/Zytologie	Ja	Nein
Krankheitsstadium bei Diagnose und bei Studienbeginn	Ja	Nein
IPI bei Diagnose und bei Studienbeginn	Ja	Nein
autoSZT vor Tisagenlecleucel-Infusion	Ja	Nein
Molekularer Subtyp	Ja	Nein
Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen (doppel/triple) bei Erstdiagnose	Ja	Nein
Krankheitsstatus	Ja	Ja[2]
Zeit seit letztem Rezidiv/Progression bis zur Tisagenlecleucel-Infusion	Ja	Nein
Anzahl vorheriger Therapielinien	Ja	Nein
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. 1: Alter bei erster Infusion. 2; Primärer Malignitätsstatus zu Studienbeginn		

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Eine Übersicht der im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte ist Tabelle 4-9 zu entnehmen:

Tabelle 4-9: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Verträglichkeit			
	Gesamt-überleben (OS)	Ansprech-rate (ORR)	Remissions-dauer (DOR)	Progressions-freies Überleben (PFS)	Ereignis-freies Überleben (EFS)	FACT-Lym	Short Form 36 (SF-36)	Uner-wünschte Ereignisse (UE)	Schwer-wiegende UE (SUE)	UE von besonderem Interesse (AESI)	Schwere UE von besonderem Interesse (SAESI)
JULIET	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
LTFU (A2205B)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quellen: [10, 11]

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden in der Studie **JULIET und LTFU (A2205B)*** erhoben und berichtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- Ansprechrate (ORR)
- Remissionsdauer (DOR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Ereignisfreies Überleben (EFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-Lym)
- 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

*Verträglichkeit**

- Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads
- UE der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grade 1, 2, 3, 4 und der Grade 3/4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE jeweils nach Organklassen (SOC) und Einzelereignissen (PT), falls
  - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
  - Schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie
  - Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
- UE von besonderem Interesse (AESI), jeweils gesamt sowie nach CTCAE-Grad 1, 2, 3 und 4 sowie schwerwiegende UE von besonderem Interesse (SAESI). Für AESI zusätzlich basierend auf potenziellen Risiken sowie nach CTCAE-Grad 3 und 4 und schwerwiegend.

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

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Bei der Mortalität handelt es sich um einen auf Basis des SGB V in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses definierten patientenrelevanten Endpunkt. Im vorliegenden Dossier wird das Gesamtüberleben berichtet. Das Gesamtüberleben gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt [30]. Auch das IQWiG beschreibt in seinem Rapid Report das OS als herausragendes Therapieziel in der Onkologie [31]. Aufgrund der unbeeinflussbaren Definition des Ereignisses wird das Gesamtüberleben als der zuverlässigste Endpunkt in der Onkologie beschrieben.

Für die Studie **JULIET** war das OS definiert als die Zeitspanne vom Studienbeginn bis zum Datum des Todes jedweder Ursache. Patienten, die zum Stichtag des Datenschnittes der Analyse am Leben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert.

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

Morbidität

Gemäß IQWiG-Methodenpapier [32] ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen zählt die Morbidität zu den patientenrelevanten Zielgrößen.

Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (B-NHL) und T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom (T-NHL) stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung […] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock' erlebt wird".[6] Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet [33]. Auch der G-BA

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

hat in mehreren Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V Rezidive im Falle eines kurativen Ansatzes als patientenrelevant angesehen. In der Nutzenbewertung von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs hat der G-BA festgestellt, dass „Rezidive […] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind).“[7] Bei der vorangegangenen Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel hat der G-BA gemeint: „Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, so können Rezidive patientenrelevant sein“ [34].

Das DLBCL zählt zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen. Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte vor Einführung der CAR-T-Zelltherapien keine Aussicht auf Heilung und ihre Lebenserwartung betrug nur wenige Monate. Mit Tisagenlecleucel liegt nun eine potenziell kurative Behandlungsoption vor. Die Studie **JULIET** zeigt für mit Tisagenlecleucel behandelte Patienten eine vor Einführung der CAR-T-Zelltherapien nicht erreichte Verlängerung des Überlebens bzw. ein anhaltendes, stabiles Plateau. Sowohl für die Überlebenswahrscheinlichkeit aller Patienten als auch für Patienten mit Komplettremission zeichnete sich für die FAS-Population bereits nach ca. 24 Monaten der Beginn einer dauerhaften Plateaubildung in der Überlebenskurve mit stabilen Überlebensraten ab Monat 36 ab (siehe Abbildung 4-5, Abbildung 4-7). Aufgrund der kurativen Intention der Therapie des r/r DLBCL mit Tisagenlecleucel werden die genannten progressions- bzw. rezidivbezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Klinische Daten unterstützen diese Einstufung, wie im Weiteren bei der Beschreibung der Endpunkte ausgeführt wird.

Ansprechrate

Das Erreichen einer Remission wird als Voraussetzung für eine mögliche Heilung gesehen [35]. Es besteht eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten, die refraktär auf die Behandlung waren [36].

Da ein Therapieansprechen, insbesondere ein tiefes Ansprechen (CR), mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert ist, wird die Gesamtansprechrate als patientenrelevanter Endpunkt eingestuft. Auch der G-BA beschreibt bei einem kurativen Therapieansatz eine mögliche Patientenrelevanz von Rezidiven [34]. Zur Ermittlung der Gesamtansprechrate wurden in der Studie **JULIET** die Kriterien der International Working Group (IWG) und die Lugano-Kriterien angewendet.

Tabelle 4-10: Bewertung des Therapieansprechens in der Studie **JULIET**

		PET-basiert	**CT-basiert**
CR	Index-Läsionen		Nodal: ≤ 1,5 cm im Ldi

[7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

		PET-basiert	**CT-basiert**
		Punktwert von 1; 2 oder 3 auf einer 5-Punkteskala mit oder ohne Resttumor	Extranodal: Keine
	Non-Index-Läsionen		Keine
	Milz		Verkleinerung auf Normalgröße (≤ 13 cm)
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine FDG-Anreicherung Normale Biopsie	Normale Biopsie
PR	Index-Läsionen	Punktwert von 3; 4 oder 5 mit reduzierter Aufnahme (SUV-Intensität oder -Ausmaß) im Vergleich zu Beginn. Dies kann eine spezifische Stelle oder aber den ganzen Körper betreffen oder es kann von einem Resttumor ausgegangen werden.	≥ 50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen
	Non-Index-Läsionen		Kein Anstieg
	Milz		> 50 % Verkleinerung des vergrößerten Anteils der Milz (> 13 cm)
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Restaufnahme höher als in normalem Knochenmark, aber geringer als zu Beginn Persistierende fokale Veränderungen im Knochenmark bei gleichzeitigem Ansprechen in Lymphknoten	Nicht zutreffend
SD	Index-Läsionen	Punktwert von 3; 4 oder 5 ohne signifikante Veränderung in der FDG-Aufnahme im Vergleich zu Beginn.	< 50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen PD-Kriterien nicht erfüllt
	Non-Index-Läsionen		Keine Progression
	Milz		Keine Progression
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine Veränderung der metabolischen Aktivität	Nicht zutreffend
PD	Index-Läsionen	Punktwert von 3, 4 oder 5 mit erhöhter Aufnahme im Vergleich zum visuell bestimmten Nadir (SUV-Intensität oder Ausmaß). Dies kann eine spezifische Stelle oder aber den ganzen Körper betreffen oder es kann von einem Resttumor ausgegangen werden. Und / oder ● Neue FDG-sensitive lymphom-typische Foci ● ggf. Biopsie oder Intervallscan bei unklarer Ätiologie neuer Läsionen	PPD-Progression: Ein einzelner abnormer Knoten/Läsion: ● Ldi > 1,5 cm UND ● Vergrößerung um mindestens 50 % vom niedrigsten PPD UND ● Vergrößerung von Ldi oder Sdi ausgehend vom Nadir: ● ≥ 0,5 cm bei Läsionen ≤ 2,0 cm ● ≥ 1,0 cm bei Läsionen > 2,0 cm
	Non-Index-Läsionen		Eindeutige Progression
	Milz		Progression einer bestehenden Splenomegalie ● Neue oder erneute Splenomegalie

		PET-basiert	CT-basiert
	Neue Läsionen		● Erneutes Wachstum zuvor verschwundener Läsionen ● Neue Knoten > 1,5 cm (unabhängig. Von der Achse) ● Neue extranodale Läsion > 1,0 cm (unabhängig von der Achse) ● Neue eindeutige lymphomtypische extranodale Läsion ≤ 1,0 cm in der längsten Achse ● Messbare eindeutig lymphom-typische Läsion jeder Größe
	Knochenmark	Neue/erneute FDG-sensitive Foci	Neue/erneute Beteiligung

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

PET-5-Punkteskala: 1: Nicht mehr als Basalaufnahme; 2, Aufnahme im Mediastinum; 3, Aufnahme auch außerhalb des Mediastinums außer der Leber; 4, Moderate Aufnahme über die Leber hinaus; 5, Aufnahme deutlich höher als Leber oder neue Läsionen.

Ansprechrate (ORR)

In der Studie **JULIET** war die ORR gemäß Bewertung durch ein unabhängiges Reviewkomitee (IRC) primärer Endpunkt der Studie Die ORR war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR bzw. PR zwischen dem Datum der CTL019 Infusion und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression (siehe Definition fortschreitende Erkrankung [Progressive Disease, PD], Tabelle 4-10) oder dem Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Weiterhin werden die ORR innerhalb von drei bzw. sechs Monaten berichtet sowie das beste Gesamtansprechen (BOR), das zwischen der Infusion und einer Krankheitsprogression bzw. dem Beginn einer neuen Behandlung erreicht wurde.

Remissionsdauer (DOR)

Die DOR stellt ebenso einen patientenrelevanten Endpunkt dar, weil es sich bei Tisagenlecleucel um eine potenziell kurative Therapie handelt und der Endpunkt Remissionsdauer im Zusammenhang mit einem Rezidiv (Progression der Erkrankung oder Tod aufgrund der Erkrankung) steht. Eine mögliche Patientenrelevanz von Rezidiven bei einem potentiell kurativen Ansatz wurde bereits vom G-BA anerkannt [34].

In der Studie **JULIET** war die DOR definiert als die Zeitspanne vom ersten dokumentierten Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression (siehe Definition PD, Tabelle 4-10) oder DLBCL-bedingtem Tod.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Eine Datenbankanalyse mit den Daten von 5.853 Patienten mit DLBCL konnte eine Korrelation des Endpunkts PFS mit dem OS demonstrieren. Ein längeres PFS war dabei signifikant mit einem längeren OS korreliert [37]. Der Endpunkt PFS wird daher als patientenrelevant erachtet.

In der Studie **JULIET** war das progressionsfreie Überleben definiert als die Zeitspanne zwischen der CTL019 Infusion und dem Datum der dokumentierten Krankheitsprogression (siehe Definition PD, Tabelle 4-10) oder Tod jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Datum der Transplantation zensiert.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das PFS wurde bereits als patientenrelevant eingestuft. Auch die weiteren zur Auswertung des EFS einbezogenen Ereignisse sind patientenrelevant: Das Auftreten eines Rezidivs ist mit einer schlechten Prognose assoziiert; das mediane Gesamtüberleben liegt bei Patienten mit Rezidiv nach Zweitlinientherapie bei nur 4,4 Monaten [38]. Eine neue Lymphom-Therapie ist mit therapiebedingten Nebenwirkungen assoziiert [39]. Der Endpunkt EFS wird daher als patientenrelevant eingestuft.

In der Studie **JULIET** war das EFS definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Progress oder zum Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder bis zum Tod jedweder Ursache. Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

In der Studie **JULIET** wurde der Fragebogen FACT-Lym zur Erfassung der Lebensqualität herangezogen, der bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) entwickelt und validiert wurde [40]. Der darin enthaltene generische Kernfragebogen FACT-G erfasst die wichtigsten Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/ familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). Im Fragebogen der Lymphom-Subskala (FACT-Lym Subscale) werden krankheitsspezifische Symptome wie Fieber, Nachtschweiß, Juckreiz und Gewichtsverlust erfasst. Die FACT-Lym Subscale kann Werte von 0 bis 60 annehmen, der FACT-G Werte von 0 bis 108. Die Zusammenfassung von FACT-Lym Subscale und FACT-G Gesamtscore ergibt den FACT-Lym Gesamtscore mit Werten von 0 bis 168. Der FACT-Lym TOI [40, 41] ist ein Summenindex der physischen, funktionalen und lymphomspezifischen Skalenergebnisse (Werte von 0 bis 116). Höhere Werte bedeuten jeweils höhere Lebensqualität [40]. In einer Übersicht von Webster und Kollegen wird für den Fragebogen FACT-G Gesamtscore eine MID zur Beurteilung des Therapieerfolgs präsentiert; diese liegt zwischen 3 und 7 [42]. Carter et al. Beschreiben außerdem die Ableitung einer MID für den FACT-Lym Gesamtscore (MID = 6,5 bis 11,2) und den FACT-Lym TOI (MID = 5,5 bis 11) [43]. Für die Auswertungen des FACT-Lym werden dabei jeweils in einem konservativen Ansatz die oberen Grenzen der publizierten MID-Spannen herangezogen [44]. Bei dem FACT-Lym handelt es

sich um ein etabliertes und validiertes Messinstrument, das die Lebensqualität der Patienten adäquat erfasst und klinisch relevante Änderungen darzustellen vermag.

Zudem wurde in der Studie **JULIET** der Fragebogen SF-36 herangezogen, mit dem die Symptomatik, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet wurde. Er besteht aus acht Skalen: den physischen Domänen (physische Funktionsfähigkeit, Rollenfunktionsfähigkeit, körperliche Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand) und psychischen (mentalen) Domänen (Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale und mentale Gesundheit). Die Antworten auf die einzelnen Fragen werden auf Basis einer Fünfpunkte-Likert-Skala gegeben und in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Aus den Antworten können Gesamtcores für die physische Gesundheit (PCS) und die psychische Gesundheit (MCS) abgeleitet werden. Nach den Empfehlungen des Nutzerhandbuchs werden für die Gesamtscores (PCS und MCS) die Rohwerte anschließend in T-Scores transformiert [45]. Der T-Score skaliert den Rohwert in einen standardisierten Score, so dass sich für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36) eine Verteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 ergibt. Werte unter 50 für PCS entsprechen einer unterdurchschnittlichen Gesundheit / Lebensqualität, Werte über 50 einer überdurchschnittlichen Gesundheit / Lebensqualität. Bei PCS und MCS handelt es sich nach Transformation somit um normierte Werte, die nicht mehr eine Skalenspannweite von 0-100 aufweisen. Der SF-36 wurde in verschiedenen Populationen validiert [46], eine Validierung für Patienten mit DLBCL liegt nicht vor. Die MID wird von den Entwicklern mit 3 Punkten angegeben [47]. Als MID zur Ermittlung des Anteils der Patienten mit klinisch relevanter Veränderung in der Auswertung der Studie **JULIET** wird daher eine MID von 3 Punkten herangezogen.

Dargestellt werden für den FACT-Lym sowie den SF-36 die mittleren Werte zu Studienbeginn sowie die mittleren Veränderungen mit den zugehörigen Standardabweichungen der einzelnen Skalen sowie der Gesamtscores nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten sowie (für den SF-36) nach 36, 48 und 60 Monaten. Außerdem wird im Dossier der Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung in den Gesamtwerten FACT-G Gesamtscore (MID = 7), FACT-Lym Gesamtscore (MID = 11,2) und FACT-Lym TOI (MID = 11) bzw. im PCS bzw. MCS des SF-36 (MID = 3) erreicht hatten [44, 45]. Als Responsekriterium wird außerdem jeweils eine MID von 15% der Skalenspannweite (17,4 Punkte für den FACT-Lym TOI, 25,2 Punkte für den FACT-Lym-Gesamtscore bzw. 16,2 Punkte für den FACT-G-Gesamtscore bzw. 9,4 Punkte für PCS bzw. 9,6 Punkte für MCS) gemäß der Version 6.1 der Allgemeinen Methoden des IQWiG herangezogen [32, 48]. Des Weiteren werden im Dossier für die Gesamtscores des FACT-Lym bzw. SF-36 die Veränderung zu Studienbeginn basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie eine grafische Darstellung der Werte im Studienverlauf vorgelegt.

Verträglichkeit (Unerwünschte Ereignisse)

Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter

Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert [32]. Gemäß IQWiG-Methodenpapier liegt dabei in der Nutzenbewertung das Augenmerk auf einer Auswahl unerwünschter Ereignisse, die sich aus bisherigen Erkenntnissen zum Arzneimittel ergeben [32].

UE sind in der Studie **JULIET** wie folgt definiert:

Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Anzeichen, 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.

Erfassung UE in Prä-Infusionsphase

Unerwünschte Ereignisse, die vor dem Verabreichen der Studienmedikation (einschließlich Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) auftreten, werden nur dann erfasst, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Alle Infektionen
- Alle klinischen UE Grad ≥ 3
- Alle klinisch signifikanten Laborwertveränderungen nach Einschätzung des Prüfarztes
- Alle durch den Studienablauf bedingten UE
- Alle UE, die zum Abbruch der Studie führen.

Erfassung UE nach Infusion bis Monat 12

Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle neuen und sich verschlechternden UE, inklusive Laborwertveränderungen, erfasst, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant waren, unabhängig von der Kausalität.

Erfassung UE von Monat 13 bis Monat 60 oder nach Ende der primären Nachbeobachtung

Von Monat 13 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Durch den Studienablauf bedingte UE
- Infektionen:

- Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - Bedürfen anti-infektiöser Behandlung
  - Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung
  - Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention

- Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung
- Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen
- Positives Testergebnis für replikationsfähige Lentiviren
- Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens
- Neue Malignität (T-Zell & Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Hepatitis-B-Reaktivierung

Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)

Als SUE wurden folgende UE definiert:

- Tödlich oder lebensbedrohend
- Resultiert in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit
- Führt zu einer angeborenen Fehlbildung oder einem Geburtsdefekt
- Erforderte eine medizinische Behandlung oder einen operativen Eingriff, um oben gelistete Folgen zu vermeiden
- Führt zu Hospitalisierung oder verlängert diese

Hospitalisierung aus folgenden Gründen sollte nicht als SUE berichtet werden:

  - Routine-Behandlung oder Kontrolle des DLBCL, welche nicht mit einer Verschlechterung assoziiert ist
  - Elektive oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits existierenden Erkrankung, welche nicht in Zusammenhang mit dem DLBCL steht und welche sich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat
  - Soziale Gründe und Kurzzeitpflege ohne Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten

- Kein SUE ist die Behandlung in einer Notfallambulanz, welche nicht zu einer stationären Aufnahme führt und wobei die oben genannten Kriterien für ein SUE nicht erfüllt werden.

Erfassung SUE in Prä-Infusionsphase

Alle SUE, die folgende Kriterien erfüllen:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Pulmonale oder kardiale Abnormalitäten
- Infektionen
- Durch den Studienablauf bedingte Ereignisse
- Alle UE, welche die Bedingungen für schwerwiegende UE erfüllen
- Veränderungen im Gesundheitszustand, die den Patienten von der weiteren Behandlung ausschließen
- Weitere Änderungen im Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des Prüfarztes einen potenziellen Einfluss auf die Lymphozytendepletion oder CAR-T-Zell-Behandlung haben

Erfassung SUE nach Infusion bis Monat 12

Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle SUE unabhängig von der Kausalität erfasst.

Erfassung SUE von Monat 13 bis Monat 60 oder Ende der primären Nachbeobachtung

Von Monat 13 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Durch den Studienablauf bedingte UE

- Infektionen:
    - Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
        - Bedürfen anti-infektiöser Behandlung ODER
        - Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung ODER
        - Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention
- Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung
- Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen
- Positive RCL-Testergebnisse
- Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens
- Neue Malignität (T-Zell & Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)
- Hepatitis-B-Reaktivierung

Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. bei vorzeitigem Ausscheiden

Die Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. der End-of-Treatment-Visite (bei frühzeitigem Ausscheiden aus der Studie) erfolgte nur, wenn der Prüfarzt einen kausalen Zusammenhang mit dem Prüfmedikament vermutete. Die halbjährige und jährliche Evaluierung erfolgt innerhalb einer separaten Studie zur Langzeit-Nachbeobachtung gemäß den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden für 15 Jahre.

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, der SUE sowie der UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3 und 4 dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.

Weiter werden UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE jeweils nach SOC und PT abgebildet, falls

- UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,

- UE der CTCAE-Grade 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie

- UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

Weiter wird für Tisagenlecleucel die Häufigkeit der AESI berichtet. Dabei werden – gemäß der im Risk Management Plan (RMP) spezifizierten Listung – sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken basierende AESI dargestellt. Für jedes AESI werden jeweils UE differenziert nach Schweregrad sowie schwerwiegende UE berichtet.

Folgende AESI basierend auf identifizierten Risiken wurden erfasst:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

- Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie

- Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien

- Infektionen

- Tumorlysesyndrom

- Schwerwiegende neurologische Ereignisse.

Als AESI basierend auf potenziellen Risiken wurden erfasst:

- Neuauftreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung

- Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion (GvHD)

- Sekundäre maligne Erkrankungen (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo/Monoklonalität)

- Hirnödem

- Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren

- Übertragung von Infektionserregern

- Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes.

UE sind in der Studie **LTFU (A2205B)** wie folgt definiert:

Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach Aufnahme in die Langzeit-Nachbeobachtung. Das unerwünschte Ereignis kann zeitlich oder kausal mit der Anwendung des Prüfpräparates verbunden sein, muss es aber nicht. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden und einer Therapie bedürfen.

Alle UE wurden nach der Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 5.0 vorgenommen.

Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, der SUE sowie der UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3 und 4 dargestellt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.

SUE sind Ereignisse mit folgender Definition:

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

Eine ambulante Notfallbehandlung, die nicht zu einer Hospitalisierung führt und bei der es sich um ein Ereignis handelt, das keine der oben genannten Definitionen für ein SUE erfüllt, ist kein SUE.

Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese einen der folgenden Gründe hat:

- Routinemäßige Behandlung oder Überwachung der untersuchten Grunderkrankung, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustands verbunden ist
- Elektive oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen
- Jede neue Krebsbehandlung für die Grunderkrankung nach einer CAR-T-Therapie oder ein Krankenhausaufenthalt aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung

- Soziale Gründe und Entlastungspflege, wenn sich der Allgemeinzustand des Patienten nicht verschlechtert hat.

Patienten mit AESI

Für diese Zwischenanalyse wurden die AESI auf der Grundlage wichtiger identifizierter Risiken und wichtiger potenzieller Risiken ermittelt. Der aggregierte PT, der zur Identifizierung der AESI verwendet wurde, basierte auf der benutzerdefinierten MedDRA-Abfrage (CMQ), der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) und PTs unter Verwendung von MedDRA Version 23.0. Die Suchstrategie ist in Appendix 16.2.7 aufgeführt [10]. Die Kausalitätsbeziehung wurde wie folgt definiert: im Zusammenhang mit der Prüfbehandlung (CTL019) oder einer anderen Studienbehandlung (andere Zelltherapien, andere Studienbehandlungen wie Hämatopoetischen Stammzelltransplantation [HSCT]) oder beides.

Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE

Folgende UE sollen unabhängig von der Kausalität und Studienphase gemeldet werden:

- UE, die zum Tod führten
- Schwerwiegende neurologische Störungen
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Schwere verlängerte B-Zell-Depletion/Agammaglobulinämie
- Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung
- Schwere hämatologische Störungen (einschließlich aplastischer Anämie und Knochenmarkversagen)
- Positives RCL-Testergebnis
- Neues sekundäres T-Zell- oder Nicht-T-Zell-Malignom, welches nicht das primäre zugrunde liegende Malignom ist
- Sequenzierungsergebnis der Vektor-Insertionsstelle mit einem Mono- oder Oligoklonalitätsmuster oder an einer Stelle in der Nähe eines bekannten menschlichen Onkogens

Zeit ab Einschluss in die Studie bis Monat 60 nach Beginn der Therapie

Alle schweren UE ≥ Grad 3 und alle SUE unabhängig vom Schweregrad mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. UE mit einem eindeutigen Kausalzusammenhang mit einer anderen nachfolgenden Behandlung (z.B. einer HSCT) und ohne kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt sind nicht meldepflichtig.

Monat 60 bis 15 Jahre nach Infusion

Jegliche SUEs mit einem möglichen Kausalzusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. UE mit einem eindeutigen Kausalzusammenhang mit einer anderen nachfolgenden Behandlung (z.B. einer HSCT) oder ohne kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt sind nicht meldepflichtig.

Statistische Analysen zur Studie JULIET

Die Daten der Studie JULIET wurden wie folgt analysiert:

Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt durch Prüfung der Nullhypothese, dass die ORR ≤ 20 % ist, gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5 %. Die ORR wurde mit dem zweiseitigen 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall dargestellt. Die Studie erreichte den primären Endpunkt, wenn die unteren Grenzen des zweiseitigen 95 %-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls für die ORR größer als 20 % waren.

Die Analyse der sekundären und explorativen Endpunkte war deskriptiv (z. B. Mittelwerte, Standardabweichungen). Kumulative Inzidenzfunktionen, Kaplan-Meier -Kurven und Zeit-Ereignis-Mediane wurden – sofern angemessen – für die Zeit-Ereignis-Variablen (DOR, EFS, Zeit bis zum Ansprechen [TTR] und OS) gezeigt.

Statistische Analysen zur LTFU (A2205B)

Für die Studie **LTFU (A2205B)** war keine formale statistische Hypothese geplant. Primäres Ziel der Studie ist die Beschreibung ausgewählter, verzögerter UE, welche vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CAR-T-Zell-Therapie stehen. Die Auswertung der erhobenen unerwünschten Ereignisse erfolgt deskriptiv.

Zusätzlich wird eine Analyse des Gesamtüberlebens durchgeführt, indem die Daten aus der Langzeit-Nachbeobachtung aus der Studie **LTFU (A2205B)** mit den Daten der jeweiligen Behandlungsstudie (im vorliegenden Fall: **JULIET**) kombiniert werden. Die Auswertung erfolgt wie oben für die Studie **JULIET** beschrieben, jedoch unter Berücksichtigung der längeren Nachbeobachtung von Patienten, die aus der Studie **JULIET** in die Studie **LTFU (A2205B)** übergingen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[8] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[9] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischen Maße auf Vorliegen von Heterogenität[10, 8] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

[8] Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015: 25-27.
[9] Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.
[10] Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sensitivitätsanalysen bei der Studie JULIET

Die Bewertung des Therapieansprechens erfolgte in der Studie **JULIET** durch ein unabhängiges Bewertungskomitee. Zusätzlich erfolgte die Bewertung auch lokal. Die Auswertung der Endpunkte, in welche die Bewertung zum Therapieansprechen gemäß der lokalen Bewertung einfließt, erfolgte daher in der Studie als Sensitivitätsanalyse [18]. Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Studien JULIET und LTFU (A2205B))

Für die einarmige Studie **JULIET** werden die Subgruppenanalysen im separaten Anhang 4-H dargestellt. Die geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen der Studie JULIET werden nachfolgend beschrieben.

In der Studie **LTFU (A2205B)** wurden keine Subgruppenanalysen geplant und durchgeführt.

4.2.5.5.1 Studie JULIET: A priori definierte Subgruppenanalysen

Für den primären Endpunkt Ansprechrate (ORR) wurden a priori geplante Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen durchgeführt [22]:

- Alter (<40 Jahre, ≥40 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (asiatisch, schwarz, kaukasisch, andere)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, andere)

- Erkrankungs- /Rezidivstatus (refraktär auf vorherige Therapielinie, rezidiviert)
- IPI zu Baseline (<2 Risikofaktoren, ≥2 Risikofaktoren)
- Anzahl vorheriger antineoplastischer Therapielinien (≤2 Linien, >2 Linien
- Krankheitsstadium zu Baseline (I/II, III/IV)
- Vorherige SZT (ja, nein)
- Molekularer Subtyp (Germinal Center-like [GC], Activated B-Cell [ABC], andere)
- Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen (doppel/triple, andere)
- Zeit zwischen letztem Rezidiv und CTL019 Infusion (≤Median, >Median)

Für die Endpunkte ORR, PFS, OS, EFS und DOR wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen a priori geplant und durchgeführt:

- Histologischer Subtyp (DLBCL, nicht spezifiziert, transformiertes Lymphom, andere)
- Molekularer Subtyp (GC, ABC, andere)

Für den Endpunkt Verträglichkeit wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen a priori geplant und durchgeführt:

- Alter (<40 Jahre, ≥40 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Abstammung (asiatisch, schwarz, kaukasisch, andere)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, andere)
- Vorherige SZT (ja, nein)
- Molekulare Subtyp (GC, ABC, andere)
- Krankheitsstadium zu Baseline (I/II, III/IV)
- Totales Tumorvolumen zu Baseline (≤Median, >Median)

4.2.5.5.2 Studie JULIET: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen

Um den Anforderungen des G-BA bezüglich der Untersuchung möglicher Effektmodifikationen durch Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere- bzw. stadium sowie Zentrum- und Ländereffekte gerecht zu werden, wurden für das vorliegende Dossier zusätzliche Subgruppenanalysen mit den folgenden Subgruppenmerkmalen post hoc durchgeführt:

Für den primären Endpunkt Ansprechrate (ORR) wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen, sofern nicht bereits a priori geplant, post hoc durchgeführt:

- Region (US, EU, Rest der Welt)
- Totales Tumorvolumen zu Baseline (≤Median, >Median)

Für die patientenrelevanten Endpunkte[11] Gesamtüberleben (OS), Verträglichkeit sowie FACT-Lym und SF-36 wurden Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen, sofern nicht bereits a priori geplant, post hoc durchgeführt:

- Alter (<40 Jahre, ≥40 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Region (US, EU, Rest der Welt)
- Abstammung (asiatisch, schwarz, kaukasisch, andere)
- Ethnie (hispanisch oder lateinamerikanisch, andere)
- Erkrankungs- /Rezidivstatus (refraktär auf vorherige Therapielinie, rezidiviert)
- IPI zu Baseline (<2 Risikofaktoren, ≥2 Risikofaktoren)
- Anzahl vorheriger antineoplastischer Therapielinien (≤2 Linien, >2 Linien)
- Krankheitsstadium zu Baseline (I/II, III/IV)
- Vorherige SZT (ja, nein)
- Molekularer Subtyp (GCB, ABC, andere)
- Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen (doppel/triple, andere)

[11] Die Auswahl der Endpunkte, für welche post hoc Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, beruht auf der Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte des G-BA [17, 49]. Es wurden daher nicht für alle ursprünglich dargestellten Mortalitäts- und Morbiditäts-Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt.

- Zeit zwischen letztem Rezidiv und CTL019 Infusion (≤Median, >Median)
- Totales Tumorvolumen zu Baseline (≤Median, >Median)
- Histologischer Subtyp (DLBCL, nicht spezifiziert, transformiertes Lymphom, andere)

Die Auswahl der dargestellten Subgruppenmerkmale basiert auf den a-priori geplanten Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte: die a-priori geplanten Subgruppenmerkmale wurden nun für die Subgruppenanalysen für alle betrachteten patientenrelevanten Endpunkte herangezogen; zusätzlich wurden die Subgruppenanalysen für ORR als ein nach Meinung von Novartis wichtiger und patientenrelevanter Endpunkt (s. Abschnitt 4.2.5.2) durchgeführt.

Da es sich bei **JULIET** um eine einarmige Studie handelt, wurden keine Interaktionstests berechnet.

Tabelle 4-11: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen[12]

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Abstammung**	**Ethnie**	**Erkrankungs-/ Rezidivstatus**	**International Prognostic Index (IPI) zu Baseline**	**Anzahl vorheriger antineoplastischer Therapielinien**	**Krankheitsstadium zu Baseline**	**Vorherige SZT**	**Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen**	**Histologischer Subtyp**	**Molekularer Subtyp**	**Zeit zwischen letztem Rezidiv und CTL019 Infusion**	**Totales Tumorvolumen zu Baseline**
JULIET															
Mortalität															
Gesamtüberleben (OS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	○	○
Morbidität															
Ansprechrate (ORR)	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
Remissionsdauer (DOR)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
Progressionsfreies Überleben (PFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
Ereignisfreies Überleben (EFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
FACT-Lym	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit															
Verträglichkeit	●	●	○	●	●	○	○	○	●	●	○	○	●	○	●

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

[12] Die Auswahl der Endpunkte, für welche post hoc Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, beruht auf der Einschätzung der Patientenrelevanz der Endpunkte des G-BA [17, 34, 49]. Es wurden daher nicht für alle ursprünglich dargestellten Mortalitäts- und Morbiditäts-Endpunkte Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[13]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[14] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[15] und Rücker (2012)[16] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[17].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

[13] Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.
[14] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.
[15] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[16] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[17] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[18, 19, 20]

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

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

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

Im Versuch, die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Vergleich zu in der Vergangenheit verwendeten Therapien im Anwendungsgebiet im deutschen Versorgungskontext zu untersuchen, wurde von Novartis ein Chart Review an neun Einrichtungen in Deutschland initiiert. Die gesammelten Daten von Patienten aus der deutschen Routineversorgung sollten als externe Kontrolle für die **JULIET**-Patienten in einem nicht-randomisierten Vergleich

[18] Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.
[19] Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909
[20] Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

dienen. Die Studie wurde von einer dritten Partei unter bestmöglicher Berücksichtigung der methodischen Vorgaben gemäß IQWiG Rapid Report [16] konzipiert und durchgeführt.

Da es sich um einen nicht-randomisierten Vergleich handelt, sollten geeignete Adjustierungsverfahren eine strukturelle Gleichheit der Behandlungsarme hinsichtlich präspezifizierter Confounder gewährleisten. Bereits vor Adjustierung zeigte sich bei den Patientenkollektiven eine starke Heterogenität in den Baselinecharakteristika bzw. den Confoundern, gemessen am Absolutwert der standardisierten mittleren Differenz (SMD) als Maß für die Balanziertheit zwischen JULIET-Patienten und der externen Kontrolle (Absolutwerte der SMD ≥ 0,2 stellen starke Heterogenität dar).

Für die hier vorliegende Situation eines indirekten Vergleichs ohne Brückenkomparator zwischen den JULIET-Patienten und der externen Kontrolle wäre eine Adjustierung über ein Propensity Score Modell erforderlich gewesen.

Aufgrund zu hohem Anteil an fehlenden Daten in wichtigen Confoundervariablen im externen Kontrollarm konvergierte das logistische Regressionsmodell, das für die Schätzung der Propensity Score Schätzung vorgesehen war, nicht. Bei Herauslassen der drei Confounder mit Fehlwerten aus dem Modell (Bulky disease, Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen (dopple/triple, andere), Molekularer Subtyp) zeigte sich, dass eine Konvergenz des Modells zwar stattfindet, eine Adjustierung aufgrund fehlender Überlappung der Patientenkollektive aber weiterhin nicht möglich war. Dies deutet somit auf eine weiterhin bestehende Heterogenität in den Charakteristika hin. Der vorgesehene indirekte Vergleich mit adjustiertem Kontrollarm konnte demzufolge nicht durchgeführt werden.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.					
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine RCT identifiziert (Stand: 09.06.2023).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

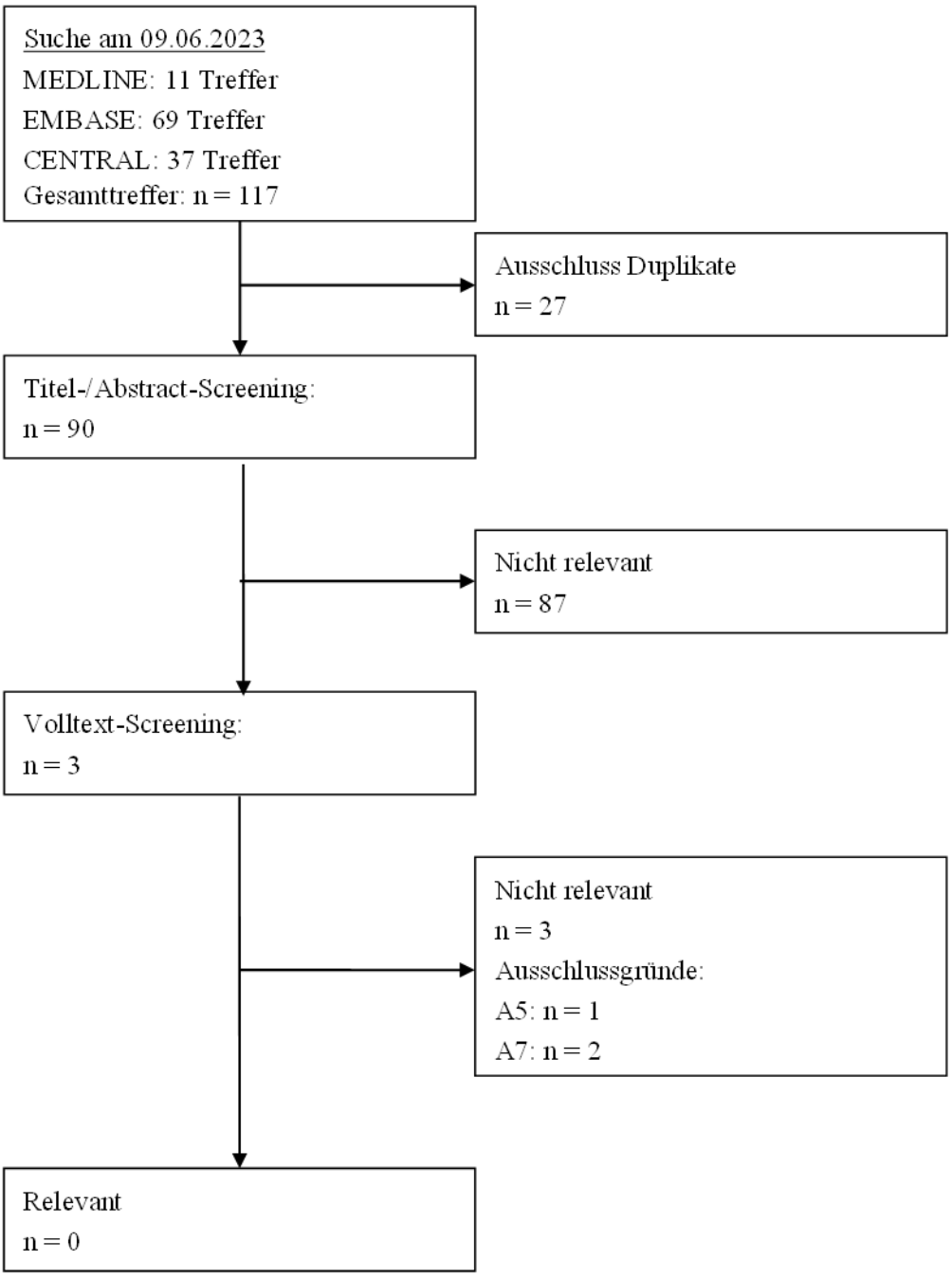


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche erfolgte am 09.06.2023.

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

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

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Es konnte keine RCT identifiziert werden.				

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Im hier relevanten Anwendungsgebiet wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.						

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Website des G-BA.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend. Es konnte keine RCT identifiziert werden.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es konnte keine RCT identifiziert werden.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

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

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

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

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

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

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

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

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines

gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.[21]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[21] unbesetzt

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

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

Tabelle 4-25 Matrix der durchgeführte Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-26 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante (p < 0,05) Interaktionsterme.

Tabelle 4-26: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

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

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-28: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-31: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.2.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.2.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
JULIET CCTL019C2201	Ja	Ja	Abgeschlossen	Juli 2015 bis Dezember 2022 Datenschnitte: 20. Dezember 2016 08. März 2017 06. September 2017 08. Dezember 2017 21. Mai 2018 11. Dezember 2018 01. Juli 2019 20. Februar 2020 22. Dezember 2022	Tisagenlecleucel
LTFU (A2205B) CCTL019A2205B	Nein	Ja	Laufend	11/2015 bis voraussichtlich 02/2036 Datenschnitte: Jährlich	Tisagenlecleucel
CCTL019**B2401***	Nein	Ja	Laufend	Beobachtungsdauer: 15 Jahre Datenschnitte: CIBMTR: Jährlich EBMT: Halbjährlich	Nicht-inter-ventionelle Studie
*Bei der CCTL019B2401 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Spezifisch in der Publikation von Pasquini et al. werden die Registerdaten zu Tisagenlecleucel-Patienten des CIBMTR dargestellt, welche ebenfalls Gegenstand der Studie B2401 und damit durch deren Annual Safety Report [14] für das vorliegende Dossier erfasst sind. Da es sich hierbei um Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt, werden die Ergebnisse ausschließlich im Anhang 4-G gezeigt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.					

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

Die Tabelle gibt den Stand zum 09.06.2023 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-36 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

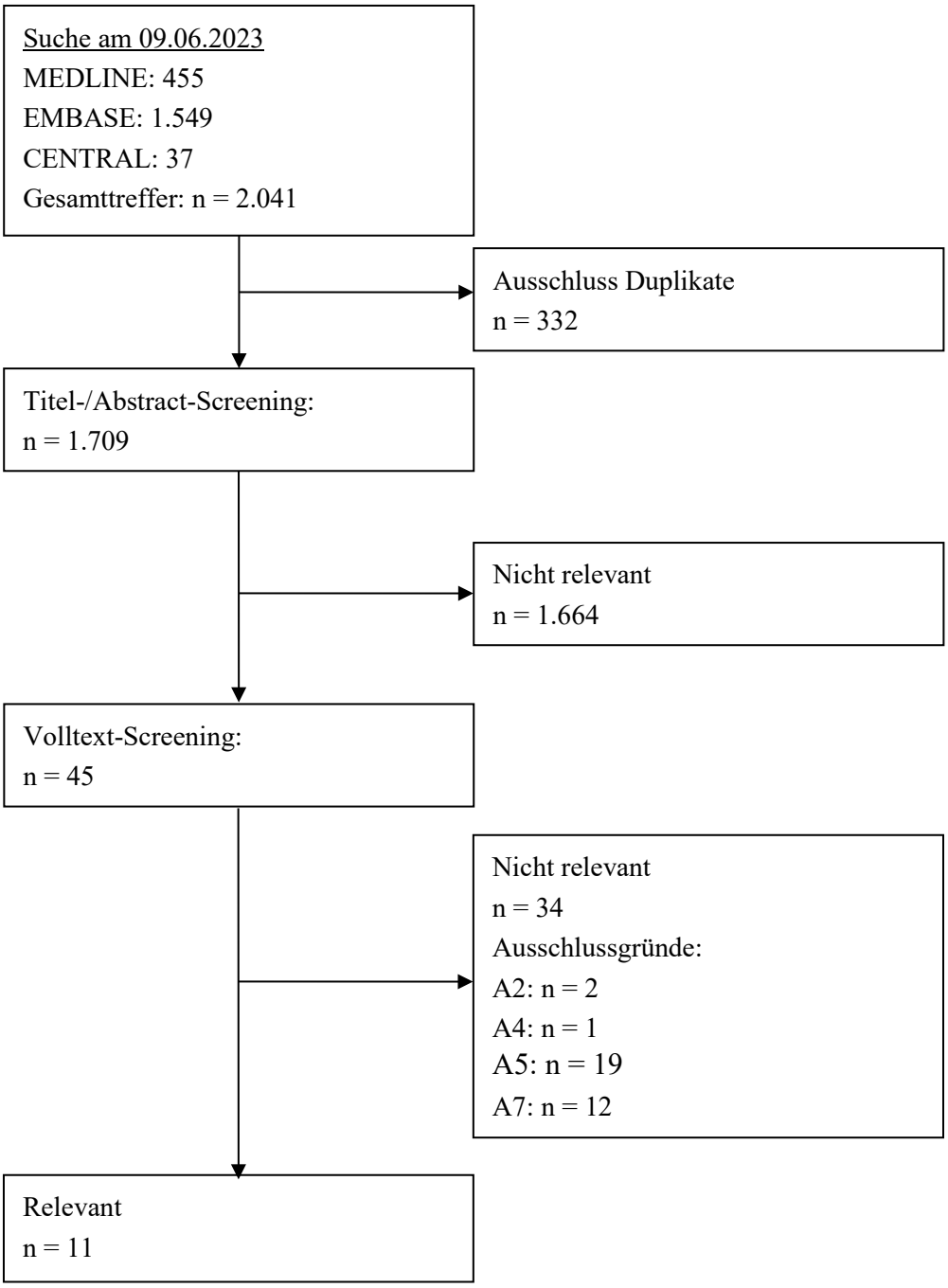


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Rahmen der am 09.06.2023 durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche wurden 11 Publikationen anhand der Ein- und Ausschlusskriterien als potenziell relevant identifiziert. Hierbei handelt es sich um 6 Publikationen zur JULIET-Studie [23-28], eine Publikation,

welche Daten aus CCTL019B2401 und JULIET zeigt (Pasquini et al. [29]), sowie Real World Daten zu Tisagenlecleucel (Bethge et al. [15], Studie GLA/DRST).

Zusätzlich wurden drei weitere Publikationen zu prospektiven Studien mit Tisagenlecleucel im Versorgungsalltag in einzelnen Zentren identifiziert [50-52]. Aufgrund der geringen Patientenzahl und dem individuellen Versorgungskontext in den einzelnen Zentren werden diese Studien jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle *4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

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

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

Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Studien mit Tisagenlecleucel				
JULIET	*Clinicaltrials.gov:* NCT02445248 [53] *ICTRP:* NCT02445248 [54] *EU- CTR:* 2014-003060-20 [55]	Ja	Ja	Abgeschlossen
LTFU (A2205B)	*Clinicaltrials.gov:* NCT02445222 [56] ICTRP: NCT02445222 [57] *EU-CTR:* 2014-001673-14 [58]	Ja	Nein	Laufend

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle gibt den Stand zum 09.06.2023 wieder.

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

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-36) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-39: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
JULIET (CCTL019C 2201)	Dossier, Modul 4B (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375) [59] (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530) [12] Nutzenbewertung G-BA (Vorgangsnummer 2018-09-15-D-375) [17, 49] (Vorgangsnummer 2020-03-15-D-530) [9, 34] Amendment zur Nutzenbewertung des G-BA [60]	ja	ja	ja
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-39 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA am 21.07.2023 ergab keine Studienergebnisse oder zusätzlichen Dokumente für den hier im Dossier **bewertungsrelevanten Datenschnitt** der zuvor als relevant identifizierten Studie (**JULIET**). Bei den identifizierten Unterlagen auf der G-BA Webseite handelt es sich um Studienergebnisse bzw. Unterlagen zu früheren Datenschnitten der Studie **JULIET**, welche im vorliegenden Dossier nicht mehr thematisiert werden.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-40: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
JULIET	Ja	Ja	Nein	Ja [10]	Ja [53-55]	Ja [9, 12, 17, 23-28, 34, 49, 59, 60]
LTFU (A2205B)	Nein	Ja	Nein	Ja [11]	Ja [56-58]	nein
CCTL019B2401*	Nein	Ja	Nein	Ja [14]	Nein	Ja [29]
GLA/DRST*	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja [15]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Bei der CCTL019B2401 handelt es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie. Spezifisch in der Publikation von Pasquini et al. werden die Registerdaten zu Tisagenlecleucel-Patienten des CIBMTR dargestellt, welche ebenfalls Gegenstand der Studie B2401 und damit durch deren Annual Safety Report [14] für das vorliegende Dossier erfasst sind. Da es sich hierbei um Evidenz einer niedrigeren Stufe handelt, werden die Ergebnisse ausschließlich im Anhang 4-G gezeigt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die GLA/DRST-Studie ist eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Es handelt sich hierbei ebenfalls um Evidenz einer niedrigeren Stufe,

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen (ja/nein [Zitat])
die relevanten Ergebnisse zur Verträglichkeit werden daher ebenfalls im Anhang 4-G dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
JULIET CCTL019C2201	Offene, multizentrische, einarmige Phase II Studie	Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach mindestens zwei Chemotherapielinien (inkl. Rituximab und Anthrazyklinen), die entweder auf eine autoSZT nicht angesprochen hatten, dafür nicht geeignet waren oder dafür kein Einverständnis gaben	Tisagenlecleucel N = 167 (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	Geplante Studiendauer: 60 Monate. Geplante Datenschnitte: 1. Interimsanalyse: sobald die ersten mit Tisagenlecleucel behandelten 51 Patienten der Hauptkohorte mindestens 3 Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen (Datenschnitt 20.12.2016) 2. Interimsanalyse: sobald die ersten mit Tisagenlecleucel behandelten 81 Patienten der Hauptkohorte mindestens 3 Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen (Datenschnitt 08.03.2017) 3. Finale Analyse: sobald alle Patienten für 60 Monate	USA, Kanada, Europa, Japan, Australien Juli 2015 – Dezember 2022	Gesamtansprechrate Remissionsdauer Gesamtüberleben PFS, EFS Gesundheitsbezogene Lebensqualität Unerwünschte Ereignisse

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				nachbeobachtet worden waren oder vorher abbrachen (finaler Datenschnitt 22.12.2022).		
LTFU (A2205B) CCTL019A2205B	Einarmig	Pädiatrische und erwachsene Patienten, die im Rahmen einer früheren klinischen Studie (u.a. JULIET) eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten.	Tisagenlecleucel[a] N = 414	15 Jahre (Studienbeginn 02.11.2015)	Europa, USA, Kanada 11/2015 – voraussichtlich 02/2036	Sicherheit Gesamtüberleben

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Keine Intervention im Rahmen der Studie **LTFU (A2205B)**. Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgte im Rahmen einer früheren klinischen Studie (hier JULIET) und war Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie **LTFU (A2205B)**.

Quellen: [10, 11, 15, 21, 22]

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen

Studie	Intervention	Kontrollgruppe	Vorbehandlung
JULIET CCTL019C2201	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion vor Infusion
LTFU (A2205B) CCTL019A2205B	Tisagenlecleucel i.v., einmalig [a]	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion vor Infusion

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Keine Intervention im Rahmen der Studie **LTFU (A2205B)**. Die Behandlung mit Tisagenlecleucel erfolgte im Rahmen einer früheren klinischen Studie (hier JULIET) und war Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie **LTFU (A2205B)**.

Tabelle 4-43: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **JULIET** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Alter (Jahre)		
n	115	167
Mittelwert (SD)	53,8 (13,07)	55,8 (12,84)
Median (Min; Max)	56,0 (22,0; 76,0)	58,0 (22,0; 76,0)
Alterskategorie – n (%)		
<40 Jahre	17 (14,8)	21 (12,6)
≥40 bis <65 Jahre	72 (62,6)	99 (59,3)
≥65 Jahre	26 (22,6)	47 (28,1)
Geschlecht – n (%)		
Männlich	71 (61,7)	105 (62,9)
Weiblich	44 (38,3)	62 (37,1)
Abstammung – n (%)		
Weiß	98 (85,2)	137 (82,0)
Asiatisch	10 (8,7)	18 (10,8)
Afro-amerikanisch	4 (3,5)	8 (4,8)
Sonstige	3 (2,6)	4 (2,4)
Ethnie – n (%)		
Hispano oder Latino	1 (0,9)	2 (1,2)
Sonstige	114 (99,1)	165 (98,8)
ECOG-PS – n (%)		
0	65 (56,5)	79 (47,3)
1	50 (43,5)	88 (52,7)
Lokalisation des Primärtumors – n (%)		
Non-Hodgkin-Lymphom	115 (100)	167 (100)
Knochenmarksbeteiligung bei Diagnose– n (%)		
Nein	90 (78,3)	130 (77,8)
Ja	20 (17,4)	28 (16,8)
Unbekannt	5 (4,3)	9 (5,4)
Knochenmarksbeteiligung bei Studienbeginn – n (%)		
Nein	107 (93,0)	153 (91,6)
Ja	8 (7,0)	14 (8,4)
Vorherrschende Histologie/Zytologie – n (%)		
DLBCL	92 (80,0)	129 (77,2)
Transformiertes follikuläres Lymphom	21 (18,3)	34 (20,4)
Andere transformierte Lymphome	1 (0,9)	3 (1,8)
Andere	1 (0,9)	1 (0,6)

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Krankheitsstadium bei Diagnose – n (%)		
I	9 (7,8)	10 (6,0)
II	24 (20,9)	32 (19,2)
III	19 (16,5)	38 (22,8)
IV	58 (50,4)	80 (47,9)
Unbekannt	3 (2,6)	3 (1,8)
Fehlt	2 (1,7)	4 (2,4)
Krankheitsstadium bei Studienbeginn – n (%)		
I	9 (7,8)	10 (6,0)
II	18 (15,7)	26 (15,6)
III	23 (20,0)	37 (22,2)
IV	65 (56,5)	94 (56,3)
IPI bei Diagnose – n (%)		
<2 Risikofaktoren	27 (23,5)	35 (21,0)
≥2 Risikofaktoren	67 (58,3)	104 (62,3)
Unbekannt	21 (18,3)	28 (16,8)
IPI bei Studienbeginn – n (%)		
<2 Risikofaktoren	31 (27,0)	34 (20,4)
≥2 Risikofaktoren	84 (73,0)	133 (79,6)
autoSZT vor Tisagenlecleucel-Infusion – n (%)		
Ja	56 (48,7)	74 (44,3)
Nein	59 (51,3)	93 (55,7)
Molekularer Subtyp – n (%)		
Keimzentrums-B-Zell-Typ (GC)	63 (54,8)	94 (56,3)
Aktivierter B-Zelltyp (ABC)	49 (42,6)	66 (39,5)
Unbekannt	3 (2,6)	5 (3,0)
Nicht bestimmbar	0	2 (1,2)
Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen (doppel/triple) – n (%)		
CMYC+BCL2	10 (8,7)	16 (9,6)
CMYC+BCL6	5 (4,3)	5 (3,0)
CMYC+BCL2+BCL6	5 (4,3)	8 (4,8)
Negativ	52 (45,2)	71 (42,5)
Nicht bestimmt	39 (33,9)	57 (34,1)
Unbekannt	4 (3,5)	10 (6,0)
Krankheitsstatus – n (%)		
Refraktär auf alle Linien (inkl. SZT)	6 (5,2)	8 (4,8)
Refraktär auf alle Linien (ohne SZT)	16 (13,9)	22 (13,2)
Refraktär auf letzte Linie, aber nicht auf alle Linien (inkl. SZT)	19 (16,5)	27 (16,2)
Refraktär auf letzte Linie, aber nicht auf alle Linien (ohne SZT)	22 (19,1)	41 (24,6)
Rezidiviert auf letzte Linie (inkl. SZT)	31 (27,0)	39 (23,4)
Rezidiviert auf letzte Linie (ohne SZT)	21 (18,3)	30 (18,0)

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Zeit seit dem letzten Rezidiv/Progression bis zur Tisagenlecleucel-Infusion (Monate)		
n	115	115
MW (SD)	5,9 (2,93)	5,9 (2,93)
Median (Min; Max)	5,4 (1,6; 21,5)	5,4 (1,6; 21,5)
Anzahl vorheriger Therapielinien – n (%)		
1	5 (4,3)	6 (3,6)
2	51 (44,3)	73 (43,7)
3	36 (31,3)	52 (31,1)
4	14 (12,2)	20 (12,0)
5	8 (7,0)	11 (6,6)
6	1 (0,9)	2 (1,2)
7	0	2 (1,2)
8	0	1 (0,6)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [10] Tabelle 14.1-4.1, Tabelle 14.1-5.1

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **LTFU (A2205B)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**
LTFU A2205B **Datenschnitt: 03. Mai 2022**	**JULIET = 31**
Alter bei der ersten Infusion (Jahre)	
n	20
Mittelwert (SD)	56,0 (12,10)
Median (Min; Max)	55,5 (22-75)
Geschlecht – n (%)	
Weiblich	7 (35,0)
Männlich	13 (65,0)
Abstammung – n (%)	
Weiß	18 (90,0)
Asiatisch	1 (5,0)
Schwarz oder Afroamerikanisch	0
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	0
Sonstige	0
Unbekannt	1 (5,0)
Ethnie – n (%)	
Hispano oder Latino	0
Nicht Hispano oder Latino	12 (60,0)
Nicht gemeldet	7 (35,0)
Sonstige	1 (5,0)
Krankheitsstatus zu Studienbeginn	
In Remission	17 (85,0)
Keine Remission/Keine Progression	1 (5,0)
Rezidiv/Progression	0
Unbekannt	2 (10,0)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die Tabelle zeigt ausschließlich die Werte zu Studienbeginn von Patienten, welche eine CTL019 Infusion erhalten haben.

Studienbeginn war das Datum der Aufnahme in die **LTFU (A2205B)** Studie.

Quelle: [61] Tabelle 13, Tabelle 14

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

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

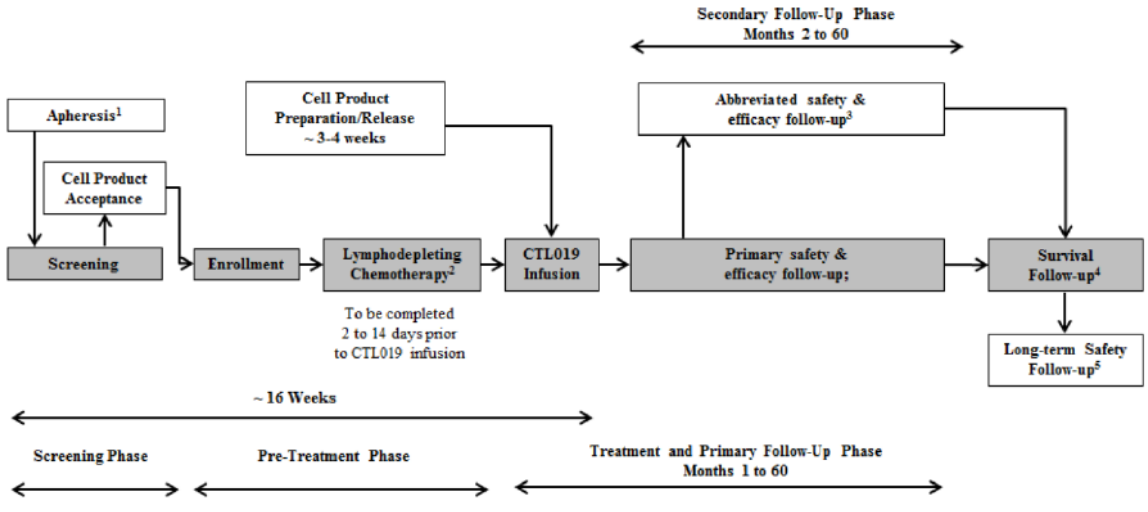
Studiendesign und Durchführung

4.3.2.3.2.1.1 JULIET

Studiendesign:

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit rezidivierendem oder refraktären (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL).

Die Studie wurde in 26 Zentren in zehn Ländern in den USA, Kanada, Europa (einschließlich Deutschland), Australien und Japan durchgeführt. Der erste Patient wurde im Juli 2015 in die Studie eingeschlossen. Die Studie wurde mit dem finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022, der Grundlage der vorliegenden Bewertung ist, protokollgemäß beendet.



1 Performed prior to Study Entry
2 As indicated per protocol
3 Only for patients who drop out of the Primary Follow-up before Month 60.
4 Patients will be followed for survival until the end of trial, or until they are enrolled in the long-term follow-up.
5 Long term safety follow-up conducted per health authority guidance under a separate protocol

Abbildung 4-3: Studiendesign der Studie **JULIET**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Die Studie **JULIET** besteht aus den aufeinander folgenden Phasen: Screening mit Apherese, Studienaufnahme nach Akzeptanz des Aphereseproduktes (Enrollment), Pre-Treatment-Phase mit der lymphozytendepletierenden Therapie und eventueller Bridging-Chemotherapie, Infusion von Tisagenlecleucel (Treatment), primäre Nachbeobachtung (Primary Follow-up) von Monat 1 bis 60, ggf. sekundäre Nachbeobachtung (Secondary Follow-up) von Monat 2 bis 60 und Überlebensnachbeobachtung (Survival Follow-up).

Patienten, die nach Studieneinschluss die primäre Nachbeobachtung aufgrund eines UE oder Krankheitsprogression abbrachen oder aus einem anderen Grund vor Monat 60 aus der primären Nachbeobachtung ausschieden, gingen mit ihrer Zustimmung in die sekundäre Nachbeobachtung über, in der längere Zeitintervalle zwischen den Erhebungen lagen. Bei (vorzeitiger) Beendigung von sowohl primärer als auch sekundärer Nachbeobachtung erfolgte die weitere Nachbeobachtung im Rahmen des Survival Follow-up bis zum Ende der Studie (d.h. bis alle Patienten für 60 Monate nachbeobachtet worden waren oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten) bzw. dem Übergang in die separate Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (**LTFU (A2205B)**, siehe unten).

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL nach mindestens zwei Chemotherapielinien (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen), die entweder auf eine autoSZT nicht angesprochen hatten, dafür nicht geeignet waren oder dafür keine Einverständniserklärung gaben.

Interventionen:

Nach der Beurteilung der Eignung sollten die für die Studie geeignete Patienten aufgenommen werden und einige Tage vor der Tisagenlecleucel-Infusion mit lymphozytendepletierender Chemotherapie beginnen, gefolgt von einer Einzeldosis von Tisagenlecleucel-transduzierten Zellen. Die Gabe einer zusätzlichen Chemotherapie vor der empfohlenen lymphozytendepletierenden Chemotherapie, um die Patienten in der Wartephase auf die Infusion von Tisagenlecleucel zu stabilisieren ("Bridging Chemotherapie“), lag im Ermessen des behandelnden Arztes und war abhängig vom Status des Patienten.

Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung wurden dem Patienten mononukleäre Zellen inkl. T-Zellen mittels Apherese entnommen. Der Einschluss der Patienten erfolgte unabhängig und unbeeinflusst vom Herstellungszeitpunkt. Mitunter kam es zwischen Studieneinschluss und Infusion zu Wartezeiten bis zur Herstellung. Im Median lag die Wartezeit für die Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten (Safety-Population), zwischen Studieneinschluss und Infusion bei 1,8 Monaten. Bei Bezug auf alle eingeschlossenen Patienten (ITT) ergibt sich ebenfalls ein Median von 1,8 Monaten zwischen Studieneinschluss und erfolgter Infusion oder Abbruch bei den nicht-infundierten Patienten. Während der Warte-bzw. Herstellungsdauer konnten die Patienten eine Chemotherapie zur Überbrückung erhalten (Bridging-Chemotherapie).

Eine Bridging-Chemotherapie erhielten 146 der 167 (87,4 %) eingeschlossenen Patienten bzw. 103 der 115 (89,6 %) infundierten Patienten (siehe Tabelle 4-45).

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

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Bridging-Chemotherapie, n (%)	103 (89,6)	146 (87,4)
LD-Chemotherapie, n (%)	107 (93,0)	109 (65,3)
Bridging-Chemotherapie und/oder LD-Chemotherapie, n (%)	115 (100)	158 (94,6)
Art LD-Chemotherapie, n (%)		
Fludarabin-basiert	85 (73,9)	86 (51,5)
Nicht-Fludarabin-basiert	22 (19,1)	23 (13,8)
Keine LD-Chemotherapie	8 (7,0)	58 (34,7)
Antineoplastische Wirkstoffe zur LD-Chemotherapie, n (%)		
Cyclophosphamid	85 (73,9)	86 (51,5)
Fludarabin	59 (51,3)	59 (35,3)
Fludarabin Phosphat	26 (22,6)	27 (16,2)
Bendamustin	22 (19,1)	22 (13,2)
Bendamustin Hydrochlorid	0	1 (0,6)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [10] Tabelle 14.3-3.1; [62] Tabelle 19, Tabelle 77, Tabelle 189

Wenige Tage vor Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte bei 109 der 167 eingeschlossenen Patienten bzw. 107 der 115 infundierten Patienten, eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion [18]. Diese lymphodepletierende Chemotherapie war in 51,5 % bzw. 73,9 % der Fälle Fludarabin-basiert. Von den Tisagenlecleucel-infundierten Patienten erhielten 8 der 115 Patienten (7,0 %) vor Infusion keine lymphodepletierende Chemotherapie.

Andere Begleittherapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 114 der 115 Patienten (99,1 %) in Form von Begleitmedikationen, darunter Paracetamol (65,2 %), Kombinationen von Penicillinen inklusive BetaLactamase-Inhibitoren (50,4 %) oder natürliche Opium-Alkaloide (36,5 %). Von 66 Patienten mit Zytokinfreisetzungssyndrom erhielten 19 (28,8 %) mindestens eine Art anti-Zytokintherapie.

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion:

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 52 der 115 Patienten (45,2 %) (siehe Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion der Studie **JULIET**

Studie	Tisagenlecleucel
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**
Patienten mit antineoplastischer Therapie nach Tisagenlecleucel-Infusion (n, %) **ATC-Klasse**	**52 (45,2)**
Alkylsulfonate	2 (1,7)
Busulfan	1 (0,9)
Treosulfan	1 (0,9)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	**3 (2,6)**
Doxorubicin	1 (0,9)
Doxorubicin hydrochlorid	1 (0,9)
Mitoxantron hydrochlorid	1 (0,9)
Kombinationen antineoplastischer Agentien	**1 (0,9)**
Gemcitabin mit Oxaliplatin	1 (0,9)
Ethylenimine	**1 (0,9)**
Thiotepa	1 (0,9)
Prüfmedikament	**7 (6,1)**
Monoklonale Antikörper	**36 (31,3)**
Nivolumab	19 (16,5)
Rituximab	18 (15,7)
Pembrolizumab	7 (6,1)
Blinatumomab	1 (0,9)
Obinutuzumab	1 (0,9)
Ofatumumab	1 (0,9)
Polatuzumab Vedotin	1 (0,9)
Verschiedene	**17 (14,8)**
Dexamethason	9 (7,8)
Prednisolon	3 (2,6)
Dexamethason natriumphosphat	2 (1,7)
Methotrexat	2 (1,7)
Alemtuzumab	1 (0,9)

Studie	Tisagenlecleucel
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten FAS (infused) N = 115**
Antineoplastische Prüfmedikamente	1 (0,9)
Methylprednisolon natriumsuccinat	1 (0,9)
Prednisolon natriumsuccinat	1 (0,9)
Stickstoff-Senfgas Analoga	**17 (14,8)**
Cyclophosphamid	6 (5,2)
Melphalan	5 (4,3)
Ifosfamid	4 (3,5)
Trofosfamid	3 (2,6)
Bendamustin	3 (2,6)
Nitrosoharnstoffe	**1 (0,9)**
Carmustin	1 (0,9)
Andere antineoplastische Agentien	**7 (6,1)**
Venetoclax	3 (2,6)
Amsacrin	1 (0,9)
Bortezomib	1 (0,9)
Idelalisib	1 (0,9)
Selinexor	1 (0,9)
Tazemetostat	1 (0,9)
Andere Immunsuppressiva	**9 (7,8)**
Lenalidomid	9 (7,8)
Platinverbindungen	**10 (8,7)**
Cisplatin	4 (3,5)
Carboplatin	3 (2,6)
Oxaliplatin	3 (2,6)
Podophyllotoxin Derivate	**10 (8,7)**
Etoposid	9 (7,8)
Etoposid phosphat	1 (0,9)
Proteinkinaseinhibitoren	**6 (5,2)**
Ibrutinib	5 (4,3)
Ruxolitinib	1 (0,9)
Purinanaloga	**8 (7,0)**
Fludarabin phosphat	5 (4,3)
Fludarabin	3 (2,6)

Studie	Tisagenlecleucel
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten FAS (infused) N = 115**
Pyrimidinanaloga	**14 (12,2)**
Gemcitabin	7 (6,1)
Cytarabin	6 (5,2)
Gemcitabin hydrochlorid	2 (1,7)
Decitabin	1 (0,9)
Selektive Immunsuppresiva	**2 (1,7)**
Antithymozyten-Immunglobulin	1 (0,9)
Antithymozyten-Immunglobulin (Kaninchen)	1 (0,9)
Vincaalkaloide und Analoga	**7 (6,1)**
Vinorelbin	3 (2,6)
Vinorelbin tartrat	2 (1,7)
Vinblastin sulfat	1 (0,9)
Vincristin	1 (0,9)
Vincristin sulfat	1 (0,9)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
ATC-Klassen sind alphabetisch geordnet; die Wirkstoffe innerhalb einer ATC-Klasse sind in absteigender Häufigkeit dargestellt.
Eine antineoplastische Therapie kann bei einem Patienten mehr als eine ATC-Klasse einschließen.
Quelle: [10] Tabelle 14.3-3.4

Bei über 30 % der Patienten wurde eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern durchgeführt. Dabei wurden Nivolumab (16,5 %) und Rituximab (15,7 %) am häufigsten eingesetzt.

7 von 115 Patienten (6,1 %) erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion eine SZT mit einer vorangegangenen Konditionierung.

Antineoplastische Therapien nach Tisagenlecleucel-Infusion wurden bei der Analyse der Wirksamkeitsendpunkte DOR und PFS im Rahmen der statistischen Modelle berücksichtigt.

Beobachtungszeit- und Beobachtungsdauer:

Für die Studie wurden mehrere Datenschnitte analysiert. Per Protokoll spezifiziert waren der erste (20. Dezember 2016) und zweite Datenschnitt (08. März 2017) sowie der finale Datenschnitt (22. Dezember 2022). Der erste bzw. zweite Datenschnitt erfolgte, nachdem die ersten 51 bzw. 81 Patienten, die eine CTL019-Behandlung erhalten hatten, mindestens 3 Monate nachbeobachtet worden waren oder die Studie früher abgebrochen hatten. Die Analyse des zweiten Datenschnittes wurde an die Zulassungsbehörden (FDA [ergänzender Zulassungsantrag für Biologika, sBLA], EMA und japanische Behörde für Arzneimittel und

Medizinprodukte [PDMA]) übermittelt. Der finale Datenschnitt fand statt, nachdem alle Patienten 60 Monate nachbeobachtet worden waren oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Weitere fünf Datenschnitte wurden aufgrund der Anforderung verschiedener Behörden analysiert.

Eine Übersicht aller bisherigen Datenschnitte inkl. Begründung ist Tabelle 4-47 zu entnehmen:

Tabelle 4-47: Übersicht der Datenschnitte der Studie **JULIET**

Zeitpunkt des Datenschnitts	**Begründung des Datenschnitts**
20. Dezember 2016*	Interims Analyse Nachdem die ersten 51 Patienten, welche eine CTL019 Infusion erhielten, mindestens 3 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studie früher abgebrochen haben
08. März 2017*	Primäre Analyse Nachdem die ersten 81 Patienten, welche eine CTL019 Infusion erhielten, mindestens 3 Monate nachbeobachtet wurden oder die Studie früher abgebrochen haben Eingereicht bei FDA (sBLA), EMA und PDMA
06. September 2017	Follow-Up nach 9 Monaten Eingereicht bei FDA, (als 30 Tage Update der sBLA), EU CO Addendum
08. Dezember 2017	Follow Up nach 12 Monaten Eingebreicht bei FDA (als 120 Tage Update der sBLA), EU second CO Addendum
21. Mai 2018	Follow-Up nach 17 Monaten Eingereicht bei PDMA (als Unterstützung des 30 Tage Update der NDA Einreichung)
11. Dezember 2018	Follow-Up nach 24 Monaten Eingereicht bei allen anderen Gesundheitsbehörden
01. Juli 2019	Follow-Up nach 30 Monaten Anforderung des G-BA
20. Februar 2020	Follow-Up nach 36 Monaten Anforderung der EMA
22. Dezember 2022*	Finale Analyse Nachdem alle Patienten 60 Monate nachbeobachtet wurden oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. *Per Protokoll präspezifiziert	

Im vorliegenden Nutzendossier werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.

Klinische Studienberichte liegen für die a priori definierten Datenschnitte sowie für die Datenschnitte, die die Auflage der EMA erfüllen, vor. Zusätzlich wurden Berichte für den vom G-BA geforderten Datenschnitt und Zusatzanalysen zur Erfüllung der Auflage des G-BA erstellt [18, 62, 63].

Vor dem Hintergrund des Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 betrug die mediane Dauer zwischen Studieneinschluss und letzter Patientenvisite für die FAS-Population (FAS, N = 115) 74,32 Monate [Q1: 71,85; Q3: 77,80] bzw. für die ITT-Population (Enrolled Set, N = 167) 74,28 Monate [Q1: 2,60; Q3: 78,26] (Tabelle 4-48). In der Studie JULIET gingen alle 115 infundierten Patienten in die primäre Follow-up-Phase über und die mediane Beobachtungsdauer betrug 3,2 Monate (Min: 0,4; Max: 61,0). In die sekundäre Follow-up Phase traten 57 Patienten über und die mediane Beobachtungsdauer betrug 3,9 Monate (Min: 0,1; Max: 57,7). Weitere Details zur Dauer der Nachbeobachtung in den einzelnen Studienphasen sowie zur endpunktspezifischen Beobachtungsdauer finden sich in Tabelle 4-48.

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

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET* **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten ITT (enrolled)** **N = 167**
Mediane Dauer…		
… zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Therapieabbruch	115,0 Tage*	112,0 Tage
… zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Therapieabbruch	54,0 Tage*	54,0 Tage
… zwischen Tisagenlecleucel-Infusion bzw. Studieneinschluss bis zur letzten Patientenvisite[a]	74,32 Monate	74,28 Monate
… der Behandlung und der primären Nachbeobachtung	3,19 Monate	n. b.
… der sekundären Nachbeobachtung	N = 57 3,88 Monate	n. b.
Endpunktspezifische mediane Beobachtungsdauer des/der…		
… Gesamtüberlebens	9,43 Monate	5,88 Monate
… Remissionsdauer	14,55 Monate	n. b.
… Progressionsfreien Überlebens	2,63 Monate	3,45 Monate
… Ereignisfreien Überlebens	2,76 Monate	3,42 Monate

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Für infundierte Patienten entspricht das Datum der letzten Patientenvisite dem Datum des Datenschnitts, für nicht infundierte Patienten entspricht es dem Zeitpunkt des Austritts aus der Studie.

*: Safety-Set (N = 115); = Full Analysis Set (FAS) = Alle Patienten die eine Infusion mit CTL019 erhalten haben

Quelle: [10] Tabelle 14.3-1.2, Tabelle 14.2-7.1, Tabelle 14.2-9.5, Tabelle 11-6, Tabelle 11-7, Tabelle 11-8, Tabelle 11-9; [62] Tabelle 7, Tabelle 7a, Tabelle 7b, Tabelle 9, Tabelle 10, Tabelle 31, Tabelle 33

Endpunkte:

Die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel wurde anhand des primären Endpunkts der Ansprechrate durch IRC-Bewertung auf Grundlage der Lugano-Klassifikation (einschließlich CR und PR) bis zur Progression oder Rezidiv innerhalb von 5 Jahren bewertet. Eine Bewertung durch CT/MRT/PET-CT erfolgte zu Monat 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 nach Tisagenlecleucel-Infusion. Eine PET-CT Untersuchung war vorgeschrieben bei Studienbeginn und Monat 3 nach Tisagenlecleucel-Infusion. Eine Knochenmarkspunktion / Biopsie war vorgeschrieben bei Monat 3 nach Tisagenlecleucel-Infusion und beim Eintreten einer radiologischen Komplettremission bei Patienten, die bei Studienbeginn eine Knochenmarks-erkrankung aufwiesen.

Wesentliche patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren die DOR, das PFS, das EFS, das OS sowie Sicherheit. Patientenberichtete Zielgrößen wurden mittels FACT-Lym und SF-36 als explorative Endpunkte erhoben.

Die Verträglichkeit wird während der gesamten Studie überwacht. Gemäß den Richtlinien der Gesundheitsbehörden (FDA, EMA) für Gentherapeutika oder Arzneimittel für neuartige Therapien, die integrierende Vektoren (z.B. lentivirale Vektoren) beinhalten, werden alle mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten unabhängig von deren Ansprechen auf Tisagen-lecleucel bis zu einer Dauer von insgesamt 15 Jahre nachbeobachtet. Im Anschluss an die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie **JULIET** gehen die Patienten dabei in eine separate Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie über (**LTFU (A2205B)**, siehe unten).

In der Studie **JULIET** wurde eine, mit Behörden abgestimmte differenzierte UE-Erhebung für die primäre und die sekundäre Phase definiert. Es wurde der Leitfaden zur Nachverfolgung von Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie zum Risikomanagement von ATMP der EMA gefolgt [64].

Das Vorgehen zielt darauf ab, alle UE und SUE während der akuten Phase nach Tisagenlecleucel-Gabe zu erfassen, gefolgt von weiteren Phasen (innerhalb von 8 Wochen nach Infusion, 8 Wochen bis 12 Monate nach Infusion und länger als 12 Monate nach Infusion). Der jeweilige Fokus liegt auf der Erfassung von UE, die als medizinisch relevant und im Zusammenhang mit Tisagenlecleucel angesehen werden, um das Sicherheitsprofil von Tisagenlecleucel und die Langzeit-Effekte weiter zu charakterisieren.

Für Patienten, die in die sekundäre Follow-up-Phase übergingen, wurden neu auftretende oder sich verschlechternde ausgewählte UE berichtet (siehe Tabelle 4-49).

Tabelle 4-49: Gegenüberstellung der erfassten unerwünschten Ereignisse und Begleitmedikationen sowie der geplanten Visiten während der primären bzw. sekundären Follow-up Phase der **JULIET** Studie

	Primäre Follow-up Phase		**Sekundäre Follow-up Phase**
	<12 Monate	**≥12 - 60 Monate nach Infusion**	**bis 60 Monate nach Infusion**
UE	Jedes neue oder sich verschlechternden UE aller Grade	Jedes SUE (darunter jedes UE mit Todesfolge) Jedes UE in Zusammenhang mit Studienbehandlung Jede Infektion (darunter schwerwiegende Infektionen und Infektionen durch opportunistische Erreger) Neuauftreten / Verschlechterung: existierende Neurologische Ereignisse existierende rheumatoide oder andere Autoimmunerkrankungen Hämatologische Erkrankungen UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus Vektorinsertion nahe Onkogen Neue Tumorerkrankung Progressive multifokale Leukoenzephalopathie HBV Reaktivierung	Neuauftreten / Verschlechterung: existierende Neurologische Ereignisse existierende rheumatoide oder andere Autoimmunerkrankungen Hämatologische Erkrankungen Unerwartetes UE ≥ Grad 3 oder UE in Zusammenhang mit Tisagenlecleucel Positiv auf replikationskompetentes Lentivirus Vektorinsertion nahe Onkogen Neue Tumorerkrankung Progressive multifokale Leukoenzephalopathie HBV Reaktivierung
Begleit-medikation	Jede Medikation	Medikation in Zusammenhang zu den definierten UE und SUE Erbgutverändernde Medikamente Bestrahlung und antineoplastische Therapien Immunoglobulintherapien Immunosuppresive Medikamente Investigative Therapien	Intravenöse Immunoglobulintherapie
Patienten-berichtete Lebensqualität	M3, M6	M12, M18, M24, M36, M48, M60	-
Geplante Visiten	D1, D2, D4, D7, D11, D14, D17, D21, D28, M2, M3, M4, M5, M6, M9	M12, M18, M24, M30, M36, M48, M60	M2, M3, M6, M9, M12, M18, M24, M30, M36, M48, M54, M60
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Die während der primären Follow-up-Phase berichteten unerwünschten Ereignisse bis 12 Monate nach Tisagenlecleucel-Infusion schließen jedes neuauftretende oder sich verschlechternde UE aller Grade ein, wie in Tabelle 4-49 dargestellt. Ab Monat 13 nach Infusion wird jedes schwerwiegende UE, darunter UE mit Todesfolge, jedes UE in Zusammenhang mit der Studienbehandlung und jedes UE aufgrund von Infektionen sowie neuauftretende oder sich verschlechternde ausgewählte UE berichtet. Es werden dadurch alle UE und SUE während der akuten Phase nach Gabe als auch medizinisch relevante Langzeit-Effekte erfasst.

Protokollamendments und Protokollverletzungen:

Insgesamt gab es 72 (62,6 %) Patienten mit Protokollverletzung in der FAS-Population und 88 (52,7 %) in der ITT-Population. Davon hatte 1 Patient (FAS) bzw. 3 Patienten (ITT) schwere Protokollverletzungen und 72 bzw. 88 Patienten minderschwere Protokollverletzungen. Unter den minderschweren Protokollverletzungen wurden am häufigsten „Good Clinical Practice“ nicht befolgt oder das Ansprechen wurde nicht gemäß Protokoll erhoben [18, 63]. Die schweren Protokollverletzungen waren eine fehlende Bestätigung eines histologisch bestätigten DLBCL gemäß Einschlusskriterien (FAS: n=1; ITT: n=2) bzw. fehlende oder unvollständige Krankheitsdokumentation zu Baseline (ITT: n=1).

Die Protokollamendments sind detailliert in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten, zu Patientencharakteristika und zum Patientenfluss werden für folgende Studienpopulationen dargestellt:

- ITT-Population (Enrolled Set): Umfasst alle Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden. Einschlussdatum ist der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Einschlusskriterien erfüllte und das Leukapherese-Produkt des Patienten durch die Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde. Im Falle einer Protokollabweichung, etwa wenn Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, werden die Patienten im „Enrolled Set“ berücksichtigt, wenn das Leukapherese-Produkt des Patienten von den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde.

- FAS-Population (Infused Set): Umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.

- Safety-Population (Safety Set): Umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten und ist mit der FAS-Population identisch.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie JULIET ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Abstammung deuteten keinen

Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.2.1.2 LTFU (A2205B)

Studiendesign:

Die Studie **CCTL019A2205B** (**LTFU (A2205B)**) wird in 11 Ländern (Österreich, Belgien, Kanada, Frankreich, Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Norwegen, Spanien und USA) durchgeführt. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Studie. Die Studie ist als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung (LTFU) der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder der University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Die Studie steht im Einklang mit den Richtlinien der Gesundheitsbehörden (FDA, EMA), zur Bewertung der Langzeitsicherheit und Wirksamkeit aller mit einer CAR-T-Therapie behandelten Patienten. Patienten nehmen nach Abschluss oder vorzeitigem Ausscheiden aus einem von mehreren CD19-CAR-T Behandlungsprotokollen und Managed-Access-Programmen an der Studie **LTFU (A2205B)** teil. Im Rahmen dieser Studie wird den Patienten keine Studienbehandlung verabreicht.

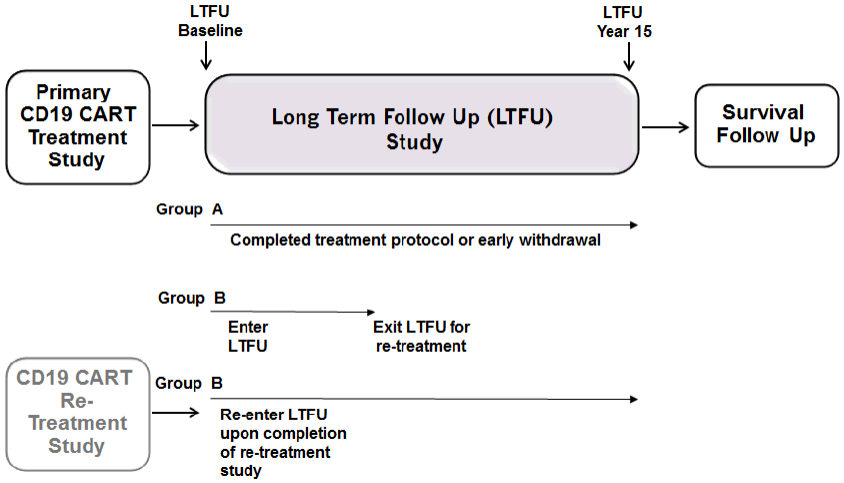


Abbildung 4-4: Studiendesign der Studie **LTFU (A2205B)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Alle Patienten wurden nach Abschluss oder vorzeitigem Abbruch einer anderen Behandlungsstudie in diese Studie aufgenommen. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe A zugeordnet. Nach der Aufnahme in **LTFU (A2205B)** wurden einige Patienten im Rahmen einer anderen von Novartis oder der University of Pennsylvania gesponserten klinischen Studie mit einer zusätzlichen CAR-T-Therapie re-infundiert und kamen für eine Langzeit-Nachbeobachtung in **LTFU (A2205B)** in Frage. Diese Patienten erhalten bis zum Abschluss der Wiederbehandlungsstudie für die Studie **LTFU (A2205B)** einen inaktiven

Status. Dieser Status wird nach Abschluss der Wiederbehandlungsstudie sowie erneuter Baselinevisite wieder in einen aktiven Status geändert. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe B zugeordnet. Dieser Studienteil ist für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant.

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

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

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

Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien für die Studie.

Beobachtungszeit und Beobachtungsdauer

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

Bisher gab es für die Studie **LTFU (A2205B)** drei Datenschnitte zu den Zeitpunkten 04. Februar 2019, 05. Mai 2020 und 03. Mai 2022. Vor dem Hintergrund des aktuellen Datenschnitts vom 03. Mai 2022 werden insgesamt 414 Patienten in der Studie beobachtet. Bedingt durch das Basketprotokolldesign der Studie umfasst die Patientenpopulation Patienten verschiedener Indikationen (u.a. NHL, ALL und Chronische Lymphatische Leukämie [CLL]). Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom 03. Mai 2022 für Patienten der im vorliegenden Nutzendossier betrachteten Behandlungsstudie **JULIET** dargestellt. Aus dieser gingen insgesamt 20 Patienten in die LTFU über.

Im Folgenden wird hinsichtlich der Formulierungen grundsätzlich unterschieden zwischen:

- **„LTFU (A2205B)“:** Auswertung der Patienten ab Studienbeginn der gezeigten Studie (**JULIET**) bis zum genannten Datenschnitt, und

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

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

Endpunkte

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

Zu den sekundären Zielen gehört die Überwachung von:

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

Die Wirksamkeit wurde bei allen Patienten, die sich bei Studieneintritt nicht in einem Rezidiv befanden, durch den primären Malignitätsstatus gemessen. Dieser sollte im ersten Jahr alle 3 Monate, von Jahr 2 bis Jahr 5 alle 6 Monate und von Jahr 6 bis Jahr 15 jährlich oder bis zum ersten Rezidiv beurteilt werden. Die Verträglichkeit wird gemäß den Richtlinien der Gesundheitsbehörden für Gentherapeutika oder Arzneimittel, die integrierende Vektoren beinhalten, während der gesamten Studie überwacht, unabhängig von deren Ansprechen auf Tisagenlecleucel [66].

Im vorliegenden Dossier werden Ergebnisse für die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse berichtet. Eine Übersicht der Endpunkte ist Tabelle 4-52 zu entnehmen.

Protokoll Amendments und Protokollverletzungen

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

wurde eine Bewertung bzw. ein Verfahren aufgrund von COVID-19 geändert und 3 Patienten (0,7 %) versäumten eine Visite aufgrund von COVID-19.

Die Protokoll Amendments sind detailliert in Tabelle 4-114 dargestellt.

Auswertungspopulationen

In der Studie **LTFU (A2205B)** wurden die in Tabelle 4-50 genannten Analysepopulationen definiert.

Tabelle 4-50: Übersicht über die Analysepopulationen der **LTFU (A2205B)**-Studie

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
JULIET	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	ja	ja	hoch
LTFU A2205B	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.	ja	ja	hoch
n.z.: nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität		Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Verträglichkeit			
	Gesamt-überleben (OS)	Ansprechrate (ORR)	Remissions-dauer (DOR)	Progressions-freies Überleben (PFS)	Ereignis-freies Überleben (EFS)	FACT-Lym	Short Form 36 (SF-36)	Uner wünschte Ereignisse (UE)	Schwer-wiegende UE (SUE)	UE von besonderem Interesse (AESI)	Schwere UE von besonderem Interesse (SAESI)
JULIET	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
LTFU (A2205B)	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.											

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von **Gesamtüberleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Analyse des Gesamtüberlebens (OS): FAS-Population: Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. ITT-Population: In der ITT-Population war das OS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Zensierung: Patienten, die bei letztem Kontakt vor oder zum Datenschnitt nicht verstorben waren, wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Patienten, bei denen keine Nachbeobachtung möglich war (Lost to Follow-Up), wurden ebenfalls zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Erhebungszeitpunkte: Das OS wurde bis zum Ende der Studie alle 3 Monate ab Infusion sowohl in der primären und sekundären Nachbeobachtung als auch in der Überlebens-Nachbeobachtung erfasst. Sollte der Studienteilnehmer eine Visite mit Erhebung des Überlebensstatus versäumen, so konnte der Überlebensstatus telefonisch erfragt werden. Analysepopulationen: Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population, die ITT-Population sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben, berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten. Dargestellte Analysen: Im Dossier dargestellt wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das Überleben alle 3 Monate sowie die mediane Überlebenszeit in Monaten für alle Patienten der FAS, ITT sowie für Patienten, die eine Komplettremission erreicht haben. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
LTFU (A2205B)	Analyse des Gesamtüberlebens (OS): FAS-Population: Das OS war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der jeweils betrachteten Behandlungsstudie (im vorliegenden Fall: JULIET) bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. ITT-Population: In der ITT-Population war das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die jeweils betrachtete Behandlungsstudie (im vorliegenden Fall: JULIET) bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

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

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

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

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Ereignisse – n (%)	76 (66,1)	107 (64,1)
Zensierungen – n (%)	39 (33,9)	60 (35,9)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	81,3	83,61
Median*	9,43	5,88
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]
Gesamtüberleben zu … – KM-Schätzer [95 %-KI][a]		
Monat 3	82,6 [74,3; 88,4]	79,0 [71,6; 84,6]
Monat 6	61,2 [51,6; 69,5]	56,8 [48,4; 64,4]
Monat 9	54,8 [45,1; 63,4]	46,2 [37,9; 54,0]
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]
Monat 15	45,3 [35,8; 54,3]	37,2 [29,3; 45,1]
Monat 18	44,3 [34,9; 53,3]	36,4 [28,5; 44,3]
Monat 21	42,4 [33,1; 51,4]	34,9 [27,1; 42,7]
Monat 24	40,5 [31,2; 49,5]	33,3 [25,6; 41,2]
Monat 27	40,5 [31,2; 49,5]	32,5 [24,9; 40,4]
Monat 30	37,6 [28,5; 46,6]	32,5 [24,9; 40,4]
Monat 33	37,6 [28,5; 46,6]	31,0 [23,5; 38,8]
Monat 36	36,6 [27,6; 45,6]	29,4 [22,1; 37,2]
Monat 39	35,7 [26,8; 44,7]	29,4 [22,1; 37,2]
Monat 42	35,7 [26,8; 44,7]	28,7 [21,4; 36,4]
Monat 45	35,7 [26,8; 44,7]	28,7 [21,4; 36,4]
Monat 48	34,7 [25,9; 43,7]	27,9 [20,7; 35,6]
Monat 51	34,7 [25,9; 43,7]	27,9 [20,7; 35,6]
Monat 54	33,7 [25,0; 42,7]	27,9 [20,7; 35,6]
Monat 57	32,7 [24,1; 41,6]	26,3 [19,2; 33,9]
Monat 60	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]
Monat 63	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]
Monat 66	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]
Monat 69	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]
Monat 72	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten ITT (enrolled)** **N = 167**
Monat 75	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]
Monat 78	15,8 [1,9; 42,5]	12,7 [1,7; 35,5]
Monat 81	15,8 [1,9; 42,5]	12,7 [1,7; 35,5]
Monat 84	n.b.	n.b.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung, d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.
* Mediane Beobachtungszeit von Studieneinschluss/ Infusion bis zum letzten Kontakt bzw. Zeitpunkt der Zensierung.
Quelle: [10] Tabelle 14.2-7.5, Tabelle 14.2-9.5

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **JULIET** (22. Dezember 2022) waren unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten (Infused Set [**FAS**]; N = 115), insgesamt 76 Todesfälle aufgetreten (66,1 %; siehe Tabelle 4-54).

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug 48,2 % [38,6; 57,1]. Nach 24 Monaten lag sie bei 40,5 % [31,2; 49,5] und nach 48 Monaten bei 34,7 % [25,9; 43,7]. Auffällig ist dabei der nurmehr geringe Abfall der Kaplan-Meier-Kurve ab dem dritten Jahr mit der Ausbildung eines stabilen Plateaus im Bereich von 30 % (Abbildung 4-5). Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens beträgt 11,1 Monate [6,6; 23,9].

Die Auswertung aller in die Studie **JULIET** eingeschlossenen Patienten (Enrolled Set [**ITT**] N = 167) ergab zum Datenschnitt (22. Dezember 2022) insgesamt 107 Todesfälle (64,1 %; siehe Tabelle 4-54).

Die geschätzten Überlebensraten nach 12, 24 bzw. 48 Monaten betrugen 41,0 % [32,9; 48,9], 33,3 % [25,6; 41,2] bzw. 27,9 % [20,7; 35,6]. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens beträgt 8,2 Monate.

Für die Überlebenswahrscheinlichkeit der ITT-Population zeichnet sich eine Plateaubildung ebenfalls ab dem dritten Jahr ab (siehe Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6). Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population.

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

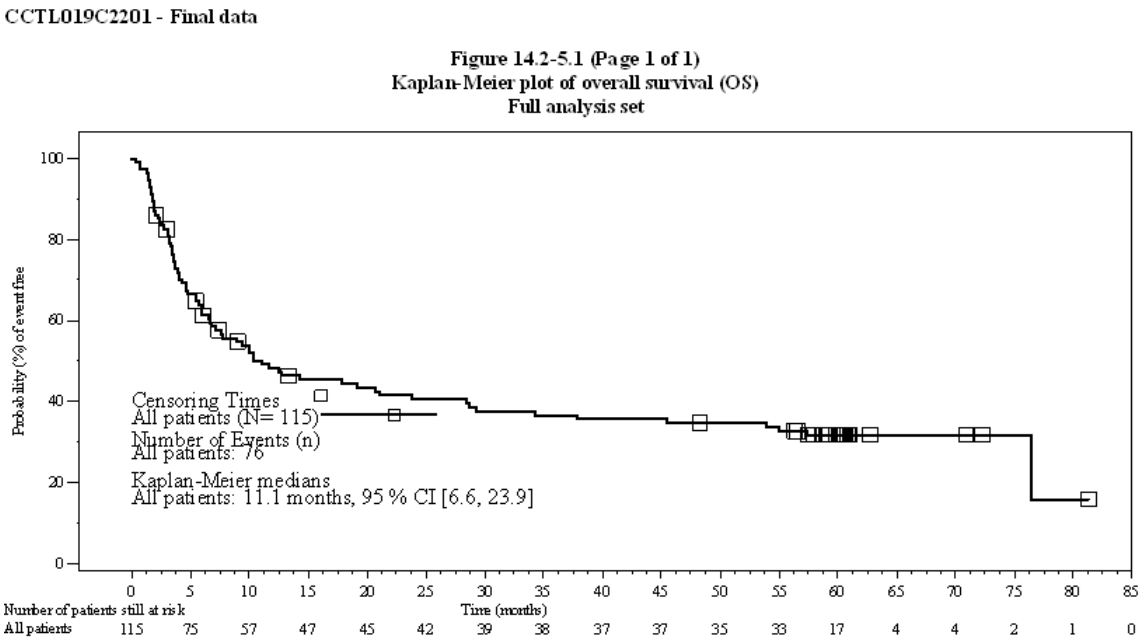


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused).**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

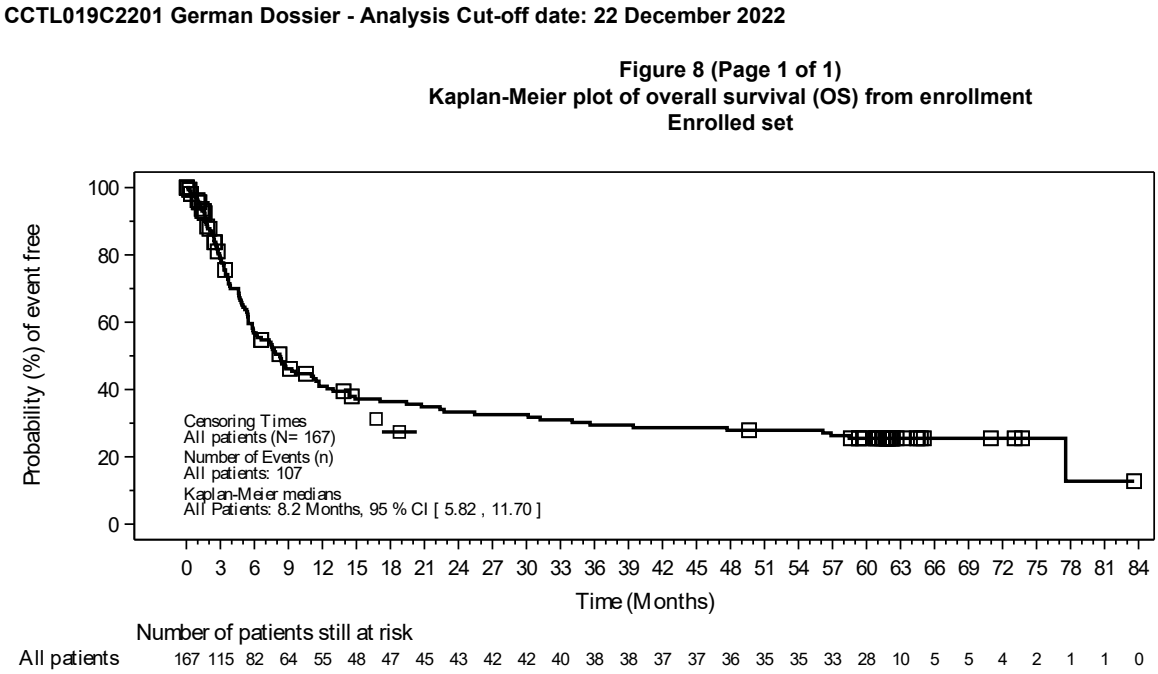


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled).**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben (Patienten mit Komplettremission)** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR** **FAS (infused)** **N' = 45**	**Patienten mit CR** **ITT (enrolled)** **N' = 45**
Ereignisse – n (%)[a]	16 (35,6)	16 (35,6)
Zensierungen – n (%)	29 (64,4)	29 (64,4)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	81,3	83,6
Median *	58,97	60,75
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	76,5 [57,4; n. b.]	77,6 [58,5; n. b.]
Gesamtüberleben zu… – KM-Schätzer [95 %-KI][b]		
Monat 3	100 [100; 100]	100 [100; 100]
Monat 6	97,8 [85,3; 99,7]	100 [100; 100]
Monat 9	95,5 [83,2; 98,9]	97,8 [85,3; 99,7]
Monat 12	90,8 [77,4; 96,5]	93,1 [80,2; 97,7]
Monat 15	86,2 [71,8; 93,5]	88,5 [74,5; 95,0]
Monat 18	83,9 [69,1; 92,0]	86,1 [71,7; 93,5]
Monat 21	79,2 [63,8; 88,6]	81,5 [66,4; 90,3]
Monat 24	76,9 [61,3; 86,8]	76,8 [61,2; 86,8]
Monat 27	76,9 [61,3; 86,8]	76,8 [61,2; 86,8]
Monat 30	76,9 [61,3; 86,8]	76,8 [61,2; 86,8]
Monat 33	76,9 [61,3; 86,8]	76,8 [61,2; 86,8]
Monat 36	74,5 [58,7; 85,0]	74,5 [58,7; 85,0]
Monat 39	72,2 [56,3; 83,2]	74,5 [58,7; 85,0]
Monat 42	72,2 [56,3; 83,2]	72,2 [56,2; 83,1]
Monat 45	72,2 [56,3; 83,2]	72,2 [56,2; 83,1]
Monat 48	69,9 [53,8; 81,3]	69,8 [53,8; 81,2]
Monat 51	69,9 [53,8; 81,3]	69,8 [53,8; 81,2]
Monat 54	69,9 [53,8; 81,3]	69,8 [53,8; 81,2]
Monat 57	67,5 [51,3; 79,3]	67,4 [51,3; 79,3]
Monat 60	64,9 [48,6; 77,2]	65,0 [48,8; 77,2]
Monat 63	64,9 [48,6; 77,2]	65,0 [48,8; 77,2]
Monat 66	64,9 [48,6; 77,2]	65,0 [48,8; 77,2]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR** **FAS (infused)** **N' = 45**	**Patienten mit CR** **ITT (enrolled)** **N' = 45**
Monat 69	64,9 [48,6; 77,2]	65,0 [48,8; 77,2]
Monat 72	64,9 [48,6; 77,2]	65,0 [48,8; 77,2]
Monat 75	64,9 [48,6; 77,2]	65,0 [48,8; 77,2]
Monat 78	32,4 [2,0; 72,4]	32,5 [2,0; 72,5]
Monat 81	32,4 [2,0; 72,4]	32,5 [2,0; 72,5]
Monat 84	n. b. [n. b.; n. b.]	n. b. [n. b.; n. b.]

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR.

b: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung, d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.

* Mediane Nachbeobachtungszeit von Studieneinschluss bis zum frühesten Abbruch der primären oder sekundären Nachbeobachtungsphase oder dem Zeitpunkt des Datenschnitts.

Quelle: [62] Tabelle 35, Tabelle 37

Bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **JULIET** (22. Dezember 2022) waren unter den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten und eine komplette Remission erreicht hatten (**FAS-Population** mit CR, N‘ = 45), 16 Todesfälle aufgetreten (35,6 %; siehe Tabelle 4-54).

Die geschätzte 1-Jahres-Überlebensrate betrug 90,8 % [77,4; 96,5]. Nach 24 Monaten betrug die geschätzte Überlebensrate 76,9 % [61,3; 86,8] und nach 54 Monaten 69,9 % [53,8; 81,3]. Auffällig ist das nur noch geringfügige Absinken der Überlebenskurve ab dem dritten Jahr mit der Ausbildung eines stabilen Plateaus. Die Dauer des medianen Gesamtüberlebens bei Patienten der FAS-Population mit Komplettremission lag bei 76,5 Monaten [57,4; n. b.].

Die Anzahl an Patienten mit erreichter Komplettremission in der FAS- und in der ITT-Population ist aufgrund der Operationalisierung identisch (N' = 45; siehe Tabelle 4-55). Die Auswertung der ITT-Population stützt die Daten der FAS-Population und es zeichnete sich analog ein Plateau ab dem dritten Jahr ab.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben von Patienten der FAS- und der ITT-Population mit CR sind nachfolgend dargestellt.

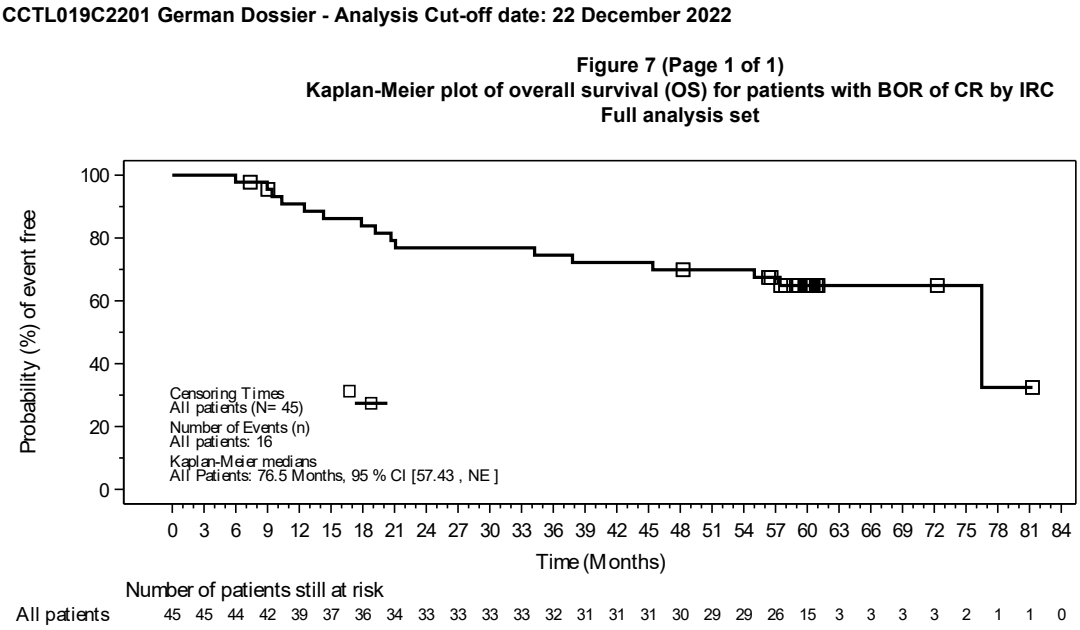


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**, **Patienten mit Komplettremission**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

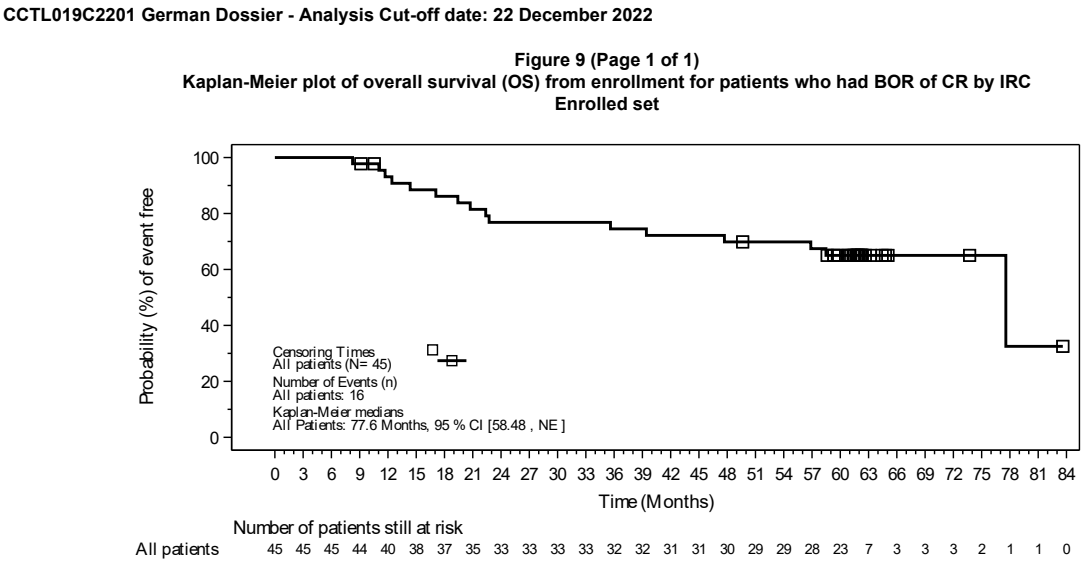


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**, **Patienten mit Komplettremission**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die **JULIET**-Studie unter Berücksichtigung der 20 Patienten dargestellt, welche in die Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie (LTFU) eingingen.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt: 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Ereignisse – n (%)	77 (67,0)	108 (64,7)
Zensierungen – n (%)	38 (33,0)	59 (35,3)
Patienten in JULIET – n (%)	19 (20,0)	40 (27,2)
Patienten in LTFU – n (%)	19 (95,0)	19 (95,0)
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	81,3	83,6
Median	9,43	5,88
Gesamtüberleben – Monate [95 %-KI]		
Median	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]
Gesamtüberleben zu … – KM-Schätzer [95 %-KI]		
Monat 3	82,6 [74,3; 88,4]	79,0 [71,6; 84,6]
Monat 6	61,2 [51,6; 69,5]	56,8 [48,4; 64,4]
Monat 9	54,8 [45,1; 63,4]	46,2 [37,9; 54,0]
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]
Monat 15	45,3 [35,8; 54,3]	37,2 [29,3; 45,1]
Monat 18	44,3 [34,9; 53,3]	36,4 [28,5; 44,3]
Monat 21	42,4 [33,1; 51,4]	34,9 [27,1; 42,7]
Monat 24	40,5 [31,2; 49,5]	33,3 [25,6; 41,2]
Monat 27	40,5 [31,2; 49,5]	32,5 [24,9; 40,4]
Monat 30	37,6 [28,5; 46,6]	32,5 [24,9; 40,4]
Monat 33	37,6 [28,5; 46,6]	31,0 [23,5; 38,8]
Monat 36	36,6 [27,6; 45,6]	29,4 [22,1; 37,2]
Monat 39	35,7 [26,8; 44,7]	29,4 [22,1; 37,2]
Monat 42	35,7 [26,8; 44,7]	28,7 [21,4; 36,4]
Monat 45	35,7 [26,8; 44,7]	28,7 [21,4; 36,4]
Monat 48	34,7 [25,9; 43,7]	27,9 [20,7; 35,6]
Monat 51	34,7 [25,9; 43,7]	27,9 [20,7; 35,6]
Monat 54	33,7 [25,0; 42,7]	27,9 [20,7; 35,6]
Monat 57	32,7 [24,1; 41,6]	26,3 [19,2; 33,9]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt: 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Monat 60	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]
Monat 63	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]
Monat 66	28,5 [19,1; 38,6]	23,2 [15,7; 31,5]
Monat 69	28,5 [19,1; 38,6]	23,2 [15,7; 31,5]
Monat 72	28,5 [19,1; 38,6]	23,2 [15,7; 31,5]
Monat 75	28,5 [19,1; 38,6]	23,2 [15,7; 31,5]
Monat 78	14,3 [1,7; 39,3]	11,6 [1,5; 32,9]
Monat 81	14,3 [1,7; 39,3]	11,6 [1,5; 32,9]
Monat 84	n. b.	n. b.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [61] Tabelle 2d, Tabelle 3d

In der FAS-Population lag die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 bzw. 24 Monaten bei 48,2 % [38,6; 57,1] bzw. 40,5 % [31,2; 49,5]. Bereits ab dem dritten Jahr war dabei die Ausbildung eines stabilen Plateaus zu beobachten, das bis Monat 75 im Bereich von 30 % stabil blieb (Tabelle 4-56). In der ITT-Population liegen die KM-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 41,0 % [32,9; 48,9] zu Monat 12 bzw. 33,3 % [25,6; 41,2] zu Monat 24. Auch hier zeigte sich eine Plateaubildung ab dem dritten Jahr (Tabelle 4-56).

Die vorgelegten Daten der Studie **JULIET (LTFU (A2205B))** bestätigen somit auch bei längerer Nachbeobachtung die hohe Überlebensrate der mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten nach mehreren Jahren. Dabei sind die Ergebnisse für beide Populationen (ITT & FAS) konsistent**.** Die KM-Kurven für das Gesamtüberleben für Patienten der FAS-Population bzw. der ITT sind in Abbildung 4-9 und Abbildung 4-10 nachfolgend dargestellt.

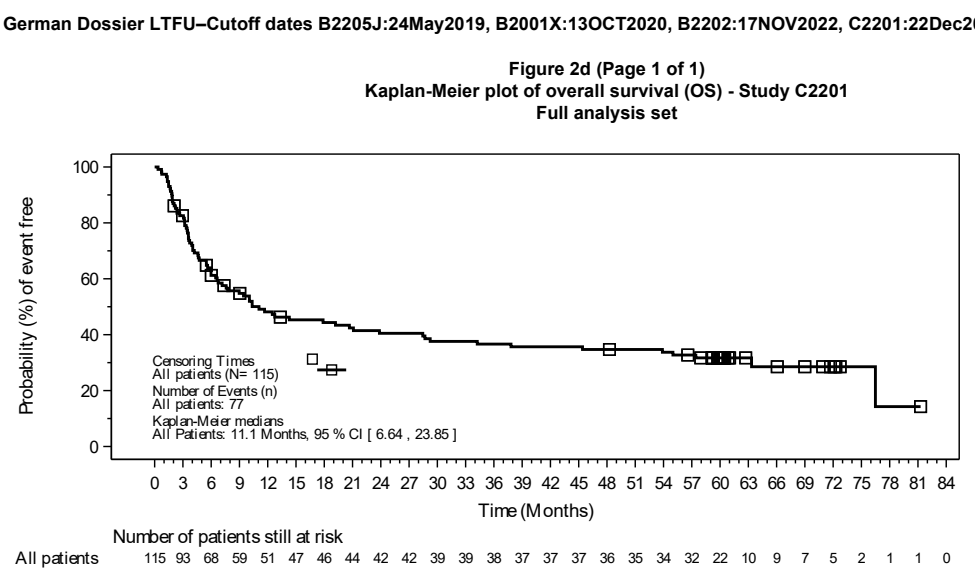


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)** Datenschnitt 3. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis

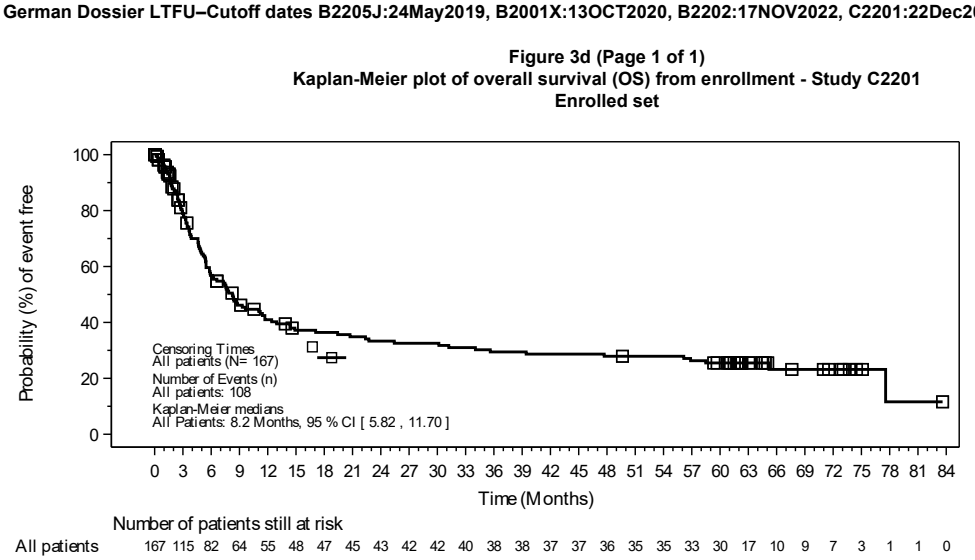


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Gesamtüberleben** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 3. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel: **ITT (enrolled)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

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

4.3.2.3.3.2 Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Ansprechrate – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-57: Operationalisierung von **Ansprechrate** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
C2201, **JULIET**	Analyse der Ansprechrate: Der primäre Endpunkt der Studie war die Ansprechrate (Overall Response Rate, ORR) nach IRC-Bewertung gemäß der Lugano-Kriterien (siehe auch 4.2.5.2). FAS-Population: Die ORR war definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR (Komplettremission) oder PR (Teilremission) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Zusätzlich wird das beste Gesamtansprechen (BOR) berichtet, das zwischen der Infusion und einer PD bzw. dem Beginn einer neuen Behandlung erreicht wurde (zur Klassifizierung des Therapie-ansprechens siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Bewertung erfolgte auf Grundlage einer PET-CT (oder FDG-PET, wenn PET-CT nicht verfügbar) bzw. einer CT. Zur Bestätigung einer CR war eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Für Zeitpunkte, zu denen FDG-PET und CT verfügbar waren, wurde die FDG-PET bewertet. ITT-Population: Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population. Erhebungszeitpunkte: Vor der Infusion: • Screening (CT/MRT) • innerhalb von 4 Wochen vor Infusion (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT) Nach der Infusion (Zeitpunkt ab Infusion): • 28 Tage (CT/MRT) • 3 Monate (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT) • 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 Monate (jeweils anhand CT/MRT) bzw. am Ende der primären Nachbeobachtung • zusätzliche Untersuchungen konnten vom Prüfarzt jederzeit durchgeführt werden. Ein Progress sollte durch ein PET-CT verifiziert werden. Analysepopulationen: Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und für die ITT-Population berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.

Studie	Operationalisierung
	Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten. Dargestellte Analysen: Dargestellt werden die ORR sowie das beste Gesamtansprechen jeweils für die gesamte Beobachtungsdauer, zu Monat 3 sowie zu Monat 6. Dabei werden jeweils die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent berichtet. Zusätzlich wird für die ORR das 95 %-KI angegeben. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

Bei der eingeschlossenen Studie (**JULIET)** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotentials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv auf Grundlage validierter Messmethoden feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein IRC.

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt **Ansprechrate** (IRC-Bewertung) aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Gesamte Beobachtungsdauer		
ORR (CR + PR), n (%)	61 (53,0)	61 (36,5)
[95%-KI]	[43,5; 62,4]	[29,2; 44,3]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	45 (39,1)	45 (26,9)
PR, n (%)	16 (13,9)	16 (9,6)
SD, n (%)	15 (13,0)	15 (9,0)
PD, n (%)	30 (26,1)	30 (18,0)
Unbekannt, n (%)	9 (7,8)	61 (36,5)
Ansprechen zu Monat 3		
ORR (CR + PR), n (%);	44 (38,3)	44 (26,3)
[95%-KI]	[29,4; 47,8]	[19,8; 33,7]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	37 (32,2)	37 (22,2)
PR, n (%)	7 (6,1)	7 (4,2)
SD, n (%)	1 (0,9)	1 (0,6)
PD, n (%)	54 (47,0)	54 (32,3)
Unbekannt, n (%)	16 (13,9)	68 (40,7)
Ansprechen zu Monat 6		
ORR (CR + PR), n (%);	38 (33,0)	38 (22,8)
[95%-KI]	[24,6; 42,4]	[16,6; 29,9]
Bestes Gesamtansprechen		
CR, n (%)	34 (29,6)	34 (20,4)
PR, n (%)	4 (3,5)	4 (2,4)
SD, n (%)	0	0
PD, n (%)	58 (50,4)	58 (34,7)
Unbekannt, n (%)	19 (16,5)	71 (42,5)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [62] Tabelle 26, Tabelle 28b

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes der Studie **JULIET** (22. Dezember 2022) betrug die Ansprechrate (CR + PR) zu **Monat 3** bei den Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatten (**FAS** N = 115), 38,3 % [29,4; 47,8] (44 Patienten)**.** 37 der 44 Patienten mit Ansprechen (32,2 % bezogen auf die FAS-Population) wiesen eine CR auf und 7 Patienten

(6,1 %) eine PR. Als „unbekannt“ wurde das Ansprechen von 16 Patienten (13,9 %) bewertet (siehe Tabelle 4-58).

Zu **Monat 6** betrug die Ansprechrate 33,0 % [24,6; 42,4] (38 Patienten). 34 der 38 Patienten mit Ansprechen (29,6 % bezogen auf die FAS-Population) wiesen eine CR auf und 4 Patienten (3,5 %) eine PR. Als „unbekannt“ wurde das Ansprechen von 19 Patienten (16,5 %) bewertet.

Über die **gesamte Beobachtungsdauer** betrug die Ansprechrate der Patienten 53,0 % [43,5; 62,4] (61 Patienten). 45 der 61 Patienten mit Ansprechen (39,1 % bezogen auf die FAS-Population) wiesen eine CR auf und 16 Patienten (13,9 %) eine PR. Als „unbekannt“ wurde das Ansprechen von 9 Patienten (7,8 %) bewertet.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhalten hatten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.2.2 Remissionsdauer – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von **Remissionsdauer** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Analyse der Remissionsdauer: FAS-Population: Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder bis zum DLBCL-bedingtem Tod (Definition Progression [PD] in Abschnitt 4.2.5.2). ITT-Population: Bei Patienten der ITT-Population wurde das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben und dementsprechend die Remissionsdauer für die ITT-Population nicht dargestellt. Zensierung: Patienten, die weder einen Progress hatten noch an DLBCL verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung bei oder vor Auftreten eines der folgenden Zensierungsgründe zensiert: • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten • Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, wurden zum Datum der SZT zensiert. • Patienten, die aus einer anderen Ursache als DLBCL verstarben, wurden im Rahmen der Kaplan-Meier-Analyse zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Erhebungszeitpunkte: Die Bewertung zum Auftreten eines Rezidivs erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Analysepopulationen: Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Dargestellte Analysen: Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für die Remissionsdauer alle 3 Monate sowie die mediane Remissionsdauer in Monaten. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

Bei der eingeschlossenen Studie **(JULIET)** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein IRC.

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT)

Studie	**Tisagenlecleucel**
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR / PR** **FAS (infused)** **N' = 61**
Ereignisse – n (%)[a]	22 (36,1)[a]
Zensierungen – n (%)	39 (63,9)[b]
Beobachtungsdauer – Monate	
Maximum	60,1
Median	14,55
Remissionsdauer – Monate [95 %-KI]	
Median	n. b. [10,0; n. b.]
KM-Schätzer [95 %-KI][c]	
Monat 3	75,8 [62,6; 84,9]
Monat 6	66,6 [52,8; 77,3]
Monat 9	66,6 [52,8; 77,3]
Monat 12	62,7 [48,7; 73,9]
Monat 15	62,7 [48,7; 73,9]
Monat 18	62,7 [48,7; 73,9]
Monat 21	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 24	60,5 [46,3; 72,0]

Studie	Tisagenlecleucel
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR / PR** **FAS (infused)** **N' = 61**
Monat 27	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 30	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 33	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 36	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 39	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 42	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 45	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 48	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 51	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 54	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 57	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 60	60,5 [46,3; 72,0]
Monat 63	n.b. [n.b.; n.b.]

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Die prozentualen Anteile beziehen sich auf die Anzahl der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen in Form einer CR oder PR.

b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 19; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 5; Tod unabhängig von zugrundeliegender Krebserkrankung n = 4; Antineoplastische Therapie (ohne SZT) n = 10.

c: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung, d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.

Quelle: [10] Tabelle 11-6, Tabelle 14.2-7.5

Die mediane Remissionsdauer wurde auch beim finalen Datenschnitt (22. Dezember 2022) der Studie **JULIET** in der FAS-Population (**FAS**) nicht erreicht. Bei 22 der 61 Patienten die eine Komplett- oder Teilremission (CR / PR) erreicht hatten, kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis (Progression oder DLBCL-bedingter Tod (siehe Tabelle 4-60)).

Die Wahrscheinlichkeit, eine erreichte Remission für mindestens 12 Monate beizubehalten, lag bei 62,7 % [48,7; 73,9]. Die Wahrscheinlichkeit, nach 21 Monaten noch in Remission zu verbleiben, betrug 60,5 % [46,3; 72,0] und blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit nach 60 Monaten stabil (Abbildung 4-11).

Die KM-Kurve für die Remissionsdauer der Patienten mit CR / PR der FAS-Population ist nachfolgend dargestellt.

CCTL019C2201 German Dossier - Analysis Cut-off date: 22 December 2022

Figure 1 (Page 1 of 2)
Kaplan-Meier plot of duration of response (DOR) censoring HSCT by independent review committee (IRC) and local investigator's assessment
Full analysis set

Assessment: IRC

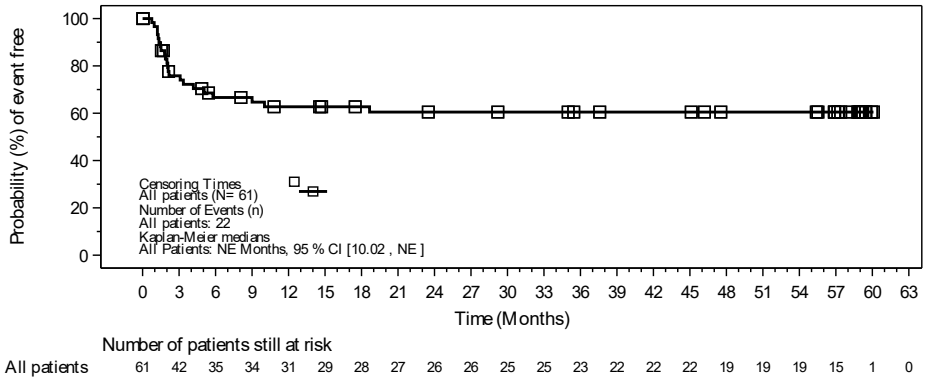


Abbildung 4-1112: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Remissionsdauer** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**, alle **Patienten, die eine Komplett- oder Teilremission erreichten**.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.2.3 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Operationalisierung von **Progressionsfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Analyse des progressionsfreien Überlebens: FAS-Population: Das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) war definiert als die Zeit von Tisagenlecleucel-Infusion bis zur Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (Definition Progression/Rezidiv [PD], in Abschnitt 4.2.5.2). ITT-Population: In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zur Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache Rezidiv und Tod sind in der ITT-Population folgendermaßen definiert: Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod. Alle anderen Patienten, die weder die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, noch aufgrund von „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert. Zensierung: Patienten, die keine Progression/kein Rezidiv erlitten hatten und nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung bei oder vor Auftreten eines der folgenden Zensierungsgründe zensiert: • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, wurden zum Datum der SZT zensiert. Erhebungszeitpunkte: Die Bewertung zum PFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.1). Analysepopulationen: Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und die ITT-Population berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.

Studie	Operationalisierung
	Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten Dargestellte Analysen: Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das progressionsfreie Überleben alle 3 Monate sowie die mediane progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

Bei der eingeschlossenen Studie (**JULIET**) handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT)

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Ereignisse – n (%)	73 (63,5)	102 (61,1)
Zensierungen – n (%)	42 (36,5)[a]	65 (38,9)[b]
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	61,0	65,1
Median	2,63	3,45
Progressionsfreies Überleben – Monate [95 %-KI]		
Median	2,9 [2,3; 5,2]	4,8 [3,7; 5,3]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
KM-Schätzer [95 %-KI][c]		
Monat 3	46,7 [36,9; 55,8]	68,1 [60,0; 75,0]
Monat 6	39,6 [30,1; 48,8]	35,6 [27,6; 43,8]
Monat 9	38,5 [29,2; 47,8]	33,1 [25,2; 41,2]
Monat 12	35,2 [26,0; 44,4]	32,2 [24,4; 40,3]
Monat 15	35,2 [26,0; 44,4]	29,4 [21,7; 37,5]
Monat 18	35,2 [26,0; 44,4]	29,4 [21,7; 37,5]
Monat 21	32,8 [23,7; 42,0]	29,4 [21,7; 37,5]
Monat 24	32,8 [23,7; 42,0]	27,4 [19,8; 35,4]
Monat 27	32,8 [23,7; 42,0]	27,4 [19,8; 35,4]
Monat 30	32,8 [23,7; 42,0]	27,4 [19,8; 35,4]
Monat 33	32,8 [23,7; 42,0]	27,4 [19,8; 35,4]
Monat 36	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]
Monat 39	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]
Monat 42	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]
Monat 45	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]
Monat 48	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]
Monat 51	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]
Monat 54	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]
Monat 57	30,0 [21,1; 39,4]	25,1 [17,7; 33,2]
Monat 60	28,3 [19,5; 37,8]	23,8 [16,5; 32,0]
Monat 63	n. b.	23,8 [16,5; 32,0]
Monat 66	n. b.	n. b.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 19; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 4; Antineoplastische Therapie (ohne SZT) n = 17; Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten n = 1

b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 19; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 4; Antineoplastische Therapie (ohne SZT) n = 17; Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten n = 1; Abbruch vor Tisagenlecleucel-Infusion n = 23

c: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung, d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.

Quelle: [10] Tabelle 11-7, Tabelle 14.2-7.5; [62] Tabelle 33, Tabelle 39

Zum Datenschnitt am 22. Dezember 2022 betrug das progressionsfreie Überleben (**PFS**) in der Studie **JULIET** bei der FAS-Population [**FAS**] im Median 2,9 Monate [2,3; 5,2]. Bei 73 der

115 Patienten (63,5 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form von Rezidiv/Progression oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens 12 Monate nach Infusion lag bei 35,2 % [26,0; 44,4]. Nach 36 Monaten lag sie bei 31,5 % [22,6; 40,8] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil (siehe Tabelle 4-62).

Das progressionsfreie Überleben (**PFS**) betrug in der Studie **JULIET** (Enrolled Set [**ITT**]) im Median 4,8 Monate [3,7; 5,3]. Bei 102 der 167 Patienten (61,1 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form von Rezidiv/Progression oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Wahrscheinlichkeit des progressionsfreien Überlebens lag 12 Monate nach Einschluss in die Studie bei 32,2 % [24,4; 40,3]. Nach 36 Monaten lag sie bei 26,3 % [18,9; 34,2] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil (siehe Tabelle 4-62).

Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population und es zeichnet sich analog die Ausbildung eines Plateaus bereits ab dem zweiten Jahr ab.

Die Kaplan-Meier-Kurven für das progressionsfreie Überleben der FAS- und der ITT-Population sind nachfolgend dargestellt.

Figure 11-2 Kaplan-Meier plot of PFS censoring HSCT by IRC assessment (FAS)

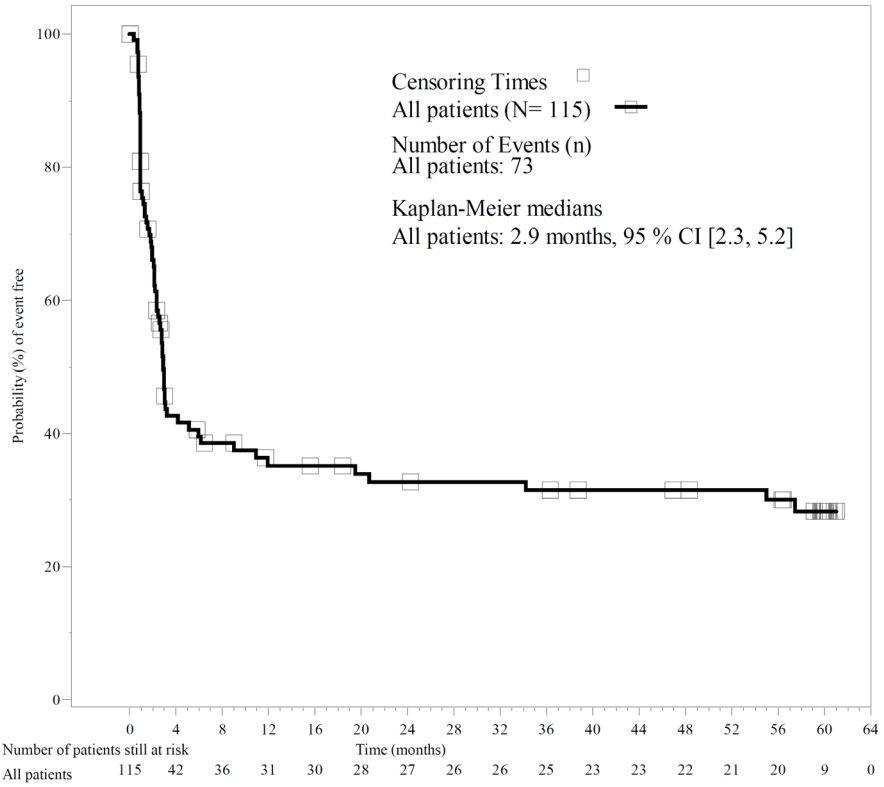


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CCTL019C2201 German Dossier - Analysis Cut-off date: 22 December 2022

Figure 5 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of Progression-free survival (PFS) censoring HSCT from enrollment by IRC
Enrolled set

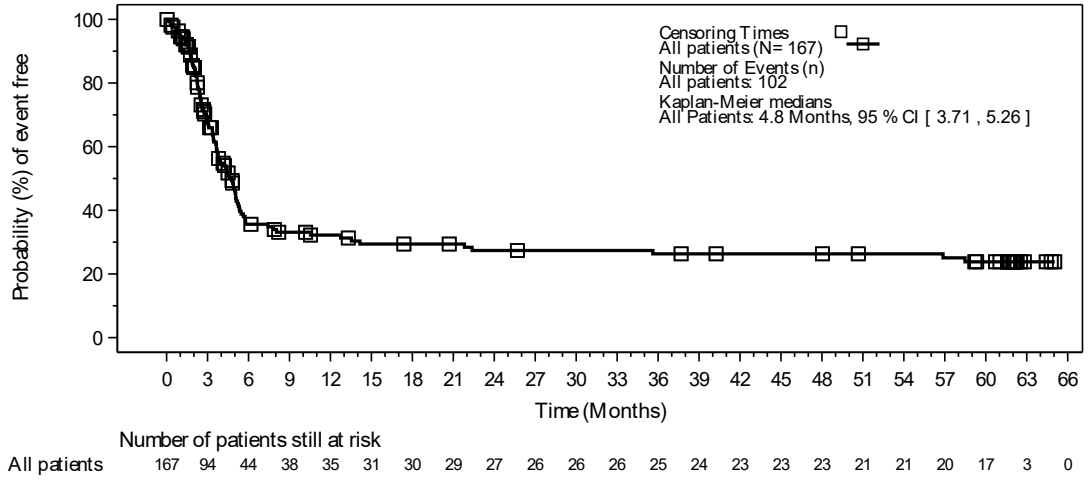


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Progressionsfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **ITT (enrolled)**.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.2.4 Ereignisfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Operationalisierung von **Ereignisfreies Überleben** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Analyse des ereignisfreien Überlebens (EFS): FAS-Population: Das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS) war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zur Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder bis zum Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache (Definition einer Progression [PD] in Abschnitt 4.2.5.2). ITT-Population: In der ITT-Population war das ereignisfreie Überleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Rezidiv, bis zum Tod jedweder Ursache oder bis zur Einleitung einer neuen Lymphom-Therapie. Rezidiv, Tod und Einleitung einer neuen Therapie sind bei Patienten, die keine Infusion erhielten, folgendermaßen definiert: Rezidiv: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression Tod: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Therapieabbruch aufgrund von Tod. Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der neuen Lymphom-Therapie. Alle anderen Patienten, die weder eine neue Lymphom-Therapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“, und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert. Zensierung: Patienten, die keine Progression bzw. kein Rezidiv erlitten hatten, nicht verstorben waren und keine neue Lymphom-Therapie begonnen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung bei oder vor Auftreten eines der folgenden Zensierungsgründe zensiert: • Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts • Lost to Follow-Up • Rückzug der Einverständniserklärung • Keine Bewertung verfügbar • Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten Patienten, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, wurden zum Datum der SZT zensiert. Erhebungszeitpunkte: Die Bewertung zum EFS erfolgte im Rahmen der Bewertung des Ansprechens (siehe Abschnitt 4.3.2.3.5.2). Analysepopulationen: Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population und die ITT-Population berichtet. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten.

Studie	Operationalisierung
	Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten Dargestellt Analysen: Angegeben wird der Kaplan-Meier-Schätzer (KM) für das ereignisfreie Überleben alle 3 Monate sowie die mediane ereignisfreie Überlebenszeit in Monaten. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

Bei der eingeschlossenen Studie (JULIET) handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT)

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
Ereignisse – n (%)	90 (78,3)	128 (76,6)
Zensierungen – n (%)	25 (21,7)[a]	39 (23,4)[b]
Beobachtungsdauer – Monate		
Maximum	61,0	65,1
Median	2,76	3,42
Ereignisfreies Überleben – Monate [95 %-KI]		
Median	2,8 [2,1; 3,1]	3,7 [3,1; 4,6]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**
KM-Schätzer [95 %-KI][c]		
Monat 3	42,6 [33,5; 51,4]	58,7 [50,7; 65,9]
Monat 6	34,6 [26,1; 43,3]	30,3 [23,2; 37,6]
Monat 9	32,8 [24,4; 41,5]	26,8 [20,0; 34,0]
Monat 12	29,2 [21,1; 37,7]	25,4 [18,7; 32,5]
Monat 15	28,3 [20,3; 36,7]	22,5 [16,1; 29,5]
Monat 18	27,4 [19,5; 35,8]	21,7 [15,5; 28,7]
Monat 21	25,5 [17,9; 33,8]	21,7 [15,5; 28,7]
Monat 24	24,6 [17,1; 32,9]	20,3 [14,2; 27,1]
Monat 27	24,6 [17,1; 32,9]	19,6 [13,6; 26,3]
Monat 30	24,6 [17,1; 32,9]	19,6 [13,6; 26,3]
Monat 33	24,6 [17,1; 32,9]	19,6 [13,6; 26,3]
Monat 36	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]
Monat 39	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]
Monat 42	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]
Monat 45	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]
Monat 48	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]
Monat 51	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]
Monat 54	22,6 [15,3; 30,7]	18,8 [13,0; 25,5]
Monat 57	21,5 [14,4; 29,6]	17,1 [11,4; 23,7]
Monat 60	20,3 [13,3; 28,4]	16,3 [10,7; 22,8]
Monat 63	n. b.	16,3 [10,7; 22,8]
Monat 66	n. b.	n. b.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

a: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 19; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 4; Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten n = 1

b: Gründe für Zensierungen: kein Ereignis n = 19; Einverständnis zurückgezogen n = 1; keine Bewertung verfügbar n = 4; Ereignis nach mindestens zwei verpassten Visiten n = 1; Abbruch vor Tisagenlecleucel-Infusion n = 14

c: % KM-Schätzer (Kaplan-Meier Schätzer): Ereignisfreie Wahrscheinlichkeitsschätzung, d.h. die geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient bis zum angegebenen Zeitpunkt ereignisfrei bleibt.

Quelle: [10] Tabelle 11-8, Tabelle 14.2-7.5; [62] Tabelle 31, Tabelle 39

Zum Datenschnitt am 22. Dezember 2022 betrug das ereignisfreie Überleben (**EFS**) in der Studie **JULIET** (Infused Set [**FAS**]) im Median 2,8 Monate [2,1; 3,1]. Bei 90 der 115 Patienten (78,3 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form einer Progression oder eines

Rezidivs, des Beginns einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder des Tods jedweder Ursache. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens lag 12 Monate nach Infusion bei 29,2 % [21,1; 37,7]. Nach 36 Monaten lag sie bei 23,7 % [16,3; 31,9] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil (siehe Tabelle 4-64).

Das ereignisfreie Überleben (**EFS**) betrug in der Studie **JULIET** (Enrolled Set [**ITT**]) im Median 3,7 Monate [3,1; 4,6]. Bei 128 der 167 Patienten (76,6 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form einer Progression bzw. eines Rezidivs, des Beginns einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder des Tods jedweder Ursache. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens lag 12 Monate nach Einschluss in die Studie bei 25,4 % [18,7; 32,5]. Nach 36 Monaten lag sie bei 18,8 % [13,0; 25,5] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil (siehe Tabelle 4-64).

Insgesamt stützt die Auswertung der ITT-Population die Daten der FAS-Population und es zeichnete sich analog der FAS-Population die Ausbildung eines Plateaus ab dem zweiten Jahr ab.

Die KM-Kurven für das ereignisfreie Überleben der FAS- bzw. der ITT-Population sind nachfolgend dargestellt.

Figure 11-3 Kaplan-Meier plot of EFS censoring HSCT by IRC assessment (FAS)

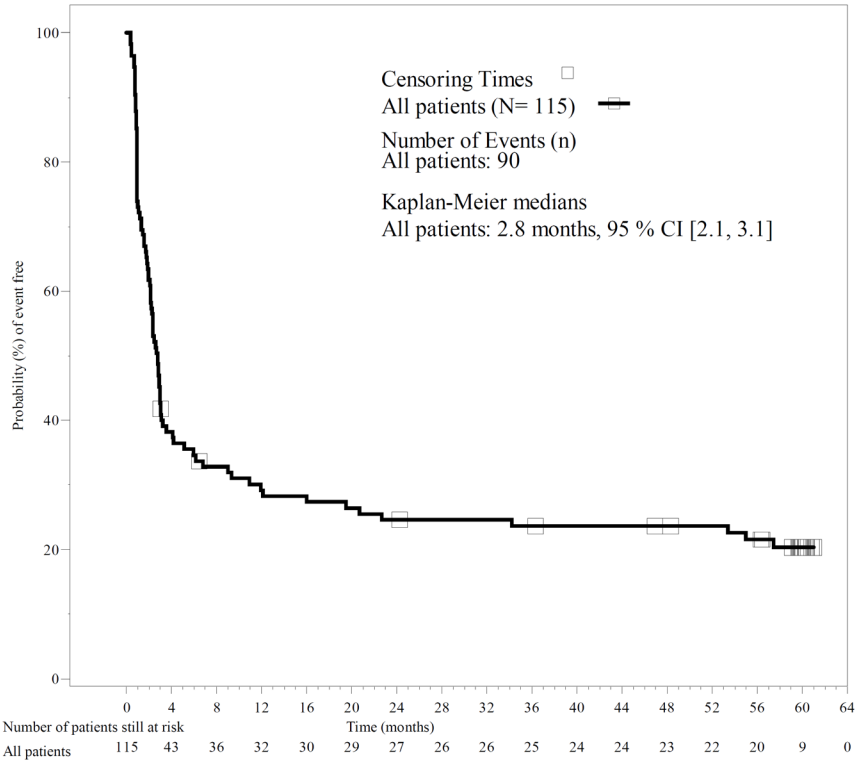


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

CCTL019C2201 German Dossier - Analysis Cut-off date: 22 December 2022

Figure 3 (Page 1 of 1)
Kaplan-Meier plot of event-free survival (EFS) censoring HSCT from enrollment by IRC
Enrolled set

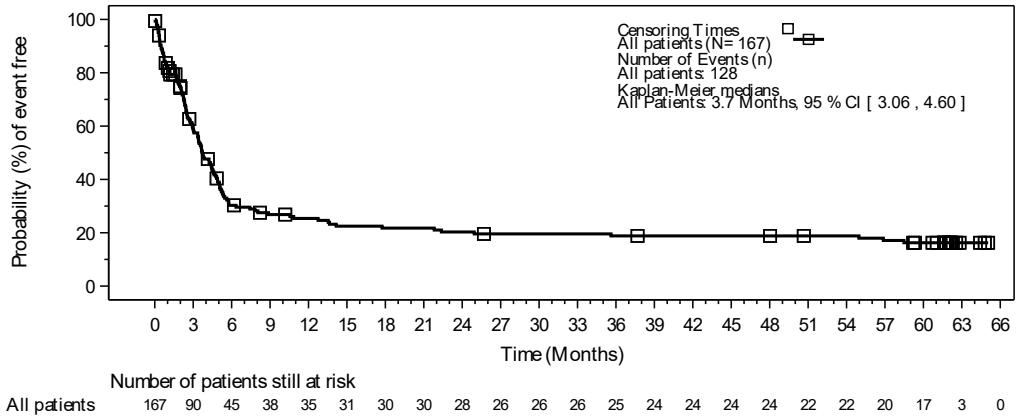


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Darstellung für den Endpunkt **Ereignisfreies Überleben** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (IRC-Bewertung; mit Zensierung bei SZT): **ITT (enrolled)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 FACT-Lym – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von **FACT-Lym** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	FACT-Lym: Der Fragebogen FACT-Lym Version 4 (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) wurde zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom entwickelt und validiert [40]. Der FACT-Lym ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Lymphom-Patienten – daneben auch bei Neoplasmen, Immunsystemerkrankungen und hämatologischen Erkrankungen. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt. Der FACT-Lym beinhaltet neben dem generischen Kernfragebogen FACT-G (FACT-General), der die wichtigsten Dimensionen der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Krebspatienten erhebt, zusätzliche Lymphom-spezifische Aspekte in der FACT-Lym-Subskala (FACT-LymS). Der FACT-Lym umfasst folgende Subskalen: 1. Körperliches Wohlbefinden (PWB, physical well-being): 7 Items (0-28 Punkte) 2. Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB, social/family well-being): 7 Items (0-28 Punkte) 3. Emotionales Wohlbefinden (EWB, emotional well-being): 6 Items (0-24 Punkte) 4. Funktionelles Wohlbefinden (FWB, functional well-being): 7 Items (0-28 Punkte) 5. Lymphom-spezifische Subskala (FACT-LymS): 15 Items (0-60 Punkte) – Schmerzen, Schwellungen, Fieber, Nachtschweiß, Jucken, Einschlafschwierigkeiten, Gewichtsverlust, fehlender Appetit, Konzentrationsschwierigkeiten, Furcht vor Infektionen und neuen Symptomen, Isolation aufgrund der Erkrankung, emotionale Instabilität und Schwierigkeiten, Zukunftsplanung. Insgesamt werden 42 Items erhoben (FACT-G: 27 Items; FACT-LymS: 15 Items). Darüber hinaus lassen sich die folgenden Gesamtscores berechnen: • FACT–General (FACT-G) Gesamtscore = PWB + SWB + EWB + FWB; Skalenrange: 0–108 Punkte • FACT–Lymphoma Trial Outcome Index (FACT-Lym TOI) = PWB + FWB + LymS; Skalenrange: 0–116 Punkte • FACT–Lymphoma (FACT-Lym) Gesamtscore = FACT-LymS + FACT-G; Skalenrange 0–168 Punkte Patienten bewerten die Items hinsichtlich der Beeinträchtigung während der letzten 7 Tage auf einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = gar nicht; 4 = sehr stark). Die Items werden ungewichtet addiert, um einen Score zu bilden. Ein höherer Wert verweist auf eine bessere Lebensqualität. Bei fehlenden Werten einer Subskala wird der Skalenwert anhand des Scoring guides oder anhand folgender Formel berechnet: anteiliger Subskalen-Score = [Summe der Item-Scores] x [Anzahl an Items der Subskala] / [Anzahl der beantworteten Items]]. Eine anteilige Berechnung war möglich, wenn mehr als 50 % der Items beantwortet wurden. Der Gesamtscore wird anhand der ungewichteten Subskalen Scores berechnet.

Studie	Operationalisierung
	Erhebungszeitpunkte: Die Erhebung erfolgte zum Screening sowie jeweils 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach der Infusion. Analysepopulationen: Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population sowie für Patienten des FAS, die eine komplette (CR) oder partielle Remission (PR) erreicht haben, berichtet. Für nicht infundierte Patienten der ITT-Population werden außerdem die mittleren Werte zu Studienbeginn dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten Dargestellte Analysen: *FAS-Population* Vorgelegt werden neben den mittleren Werten zu Studienbeginn sowie den mittleren Veränderungen der Gesamtscores sowie der einzelnen Subskalen gegenüber Studienbeginn zu den verschiedenen Zeitpunkten mittels deskriptiver Statistik auch die Veränderung gegenüber Studienbeginn basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf. Außerdem wird für die Gesamtscores jeweils eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben. Zur Anwendung kommen dabei die oben beschriebenen Responsekriterien aus der Literatur (11 Punkte für den FACT-Lym TOI, 11,2 Punkte für den FACT-Lym-Gesamtscore bzw. 7 Punkte für den FACT-G-Gesamtscore [44]) sowie das Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (17,4 Punkte für den FACT-Lym TOI, 25,2 Punkte für den FACT-Lym-Gesamtscore bzw. 16,2 Punkte für den FACT-G-Gesamtscore [32]). *ITT-Population* Für nicht infundierte Patienten der ITT-Population werden die mittleren Werte zu Studienbeginn dargestellt. Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in der ITT-Population nicht erfasst, da bei nicht infundierten Patienten der FACT-Lym nur zum Screening erhoben wurde. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

Tabelle 4-66: **Rücklaufquoten** für **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
Visite	**Patienten in der Studie*** **(N)**	**Rücklaufquote** **n (%)**
Studienbeginn	115	107 (93,0)
Monat 3	108	50 (46,3)
Monat 6	84	38 (45,2)
Monat 12	53	34 (64,2)
Monat 18	46	31 (67,4)
Monat 24	42	26 (61,9)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. *alle Patienten, die nicht verstorben sind oder die Studie verlassen haben Quelle: [62] Tabelle 51		

Tabelle 4-67: **Rücklaufquoten** für **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR)

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**	
Visite	**Patienten in der Studie*** **(N)**	**Rücklaufquote** **n (%)**
Studienbeginn	61	57 (93,4)
Monat 3	60	42 (70,0)
Monat 6	55	38 (69,1)
Monat 12	49	34 (69,4)
Monat 18	43	31 (72,1)
Monat 24	39	26 (66,7)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. *alle Patienten, die nicht verstorben sind oder die Studie verlassen haben Quelle: [62] Tabelle 52		

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)**

Studie	**Tisagenlecleucel**		
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten FAS (Infused) N = 115**		
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym-Gesamtscore**	**FACT-G-Gesamtscore**
Studienbeginn[1]			
n[2]	107	107	108
MW (SD)	82,0 (19,02)	121,2 (23,98)	77,0 (16,14)
Monat 3			
n[2]	51	50	50
MW (SD)	91,1 (16,03)	133,6 (21,15)	85,1 (14,63)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3			
n[3]	47	46	47
MW (SD)	4,0 (15,91)	6,4 (19,10)	4,3 (12,51)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	14/47 (29,8) [17,3; 44,9]	16/46 (34,8) [21,4; 50,2]	19/47 (40,4) [26,4; 55,7]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	6/47 (12,8) [4,8; 25,7]	7/46 (15,2) [6,3; 28,9]	7/47 (14,9) [6,2; 28,3]
Monat 6			
n[2]	38	38	38
MW (SD)	93,6 (15,69)	135,6 (21,14)	86,0 (15,89)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6			
n[3]	36	36	37
MW (SD)	5,9 (14,85)	7,3 (20,18)	4,7 (14,05)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	11/36 (30,6) [16,3; 48,1]	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	16/37 (43,2) [27,1; 60,5]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	6/37 (16,2) [6,2; 32,0]
Monat 12			
n[2]	34	34	34
MW (SD)	94,0 (16,54)	137,3 (21,58)	87,2 (15,59)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12			
n[3]	33	33	33

Studie	**Tisagenlecleucel**		
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022		**Alle Patienten FAS (Infused) N = 115**	
MW (SD)	6,0 (15,64)	8,3 (17,94)	5,2 (12,66)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	12/33 (36,4) [20,4; 54,9]	14/33 (42,4) [25,5; 60,8]	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	6/33 (18,2) [7,0; 35,5]	5/33 (15,2) [5,1; 31,9]	5/33 (15,2) [5,1; 31,9]
Monat 18			
n[2]	31	31	31
MW (SD)	92,0 (19,05)	135,4 (23,81)	87,4 (16,08)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18			
n[3]	30	30	30
MW (SD)	6,0 (16,08)	8,9 (18,79)	7,0 (13,66)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	10/30 (33,3) [17,3; 52,8]	14/30 (46,7) [28,3; 65,7]	16/30 (53,3) [34,3; 71,7]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]
Monat 24			
n[2]	26	26	26
MW (SD)	90,3 (19,14)	132,7 (24,50)	84,7 (16,86)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24			
n[3]	25	25	25
MW (SD)	5,4 (16,10)	7,7 (19,71)	5,3 (13,74)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	9/25 (36,0) [18,0; 57,5]	12/25 (48,0) [27,8; 68,7]	13/25 (52,0) [31,3; 72,2]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	4/25 (16,0) [4,5; 36,1]	3/25 (12,0) [2,5; 31,2]	3/25 (12,0) [2,5; 31,2]

Studie	Tisagenlecleucel
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (Infused)** **N = 115**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	
[1]: Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.	
[2]: n ist für jeden Zeitpunkt die Anzahl der Patienten mit nicht fehlendem Score zu diesem Zeitpunkt.	
[3]: n ist für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.	
N‘: Zahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.	
a: FACT-Lym TOI: MID = 11 Punkte; FACT-Lym-Gesamtscore: MID = 11,2 Punkte; FACT-G-Gesamtscore: MID = 7 Punkte [44]	
b: FACT-Lym TOI: MID = 17,4 Punkte; FACT-Lym-Gesamtscore: MID = 25,2 Punkte; FACT-G-Gesamtscore: MID = 16,2 Punkte [32]	
Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.1; [62]Tabelle 43, Tabelle 45, Tabelle 47, Tabelle 271, Tabelle 273, Tabelle 275	

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)**

Studie	Tisagenlecleucel		
JULIET **Datenschnitt:** **22. Dezember 2022**		**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym-Gesamtscore**	**FACT-G-Gesamtscore**
Monat 3			
n[1]	47	46	47
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	4,09 (1,981)	6,33 (2,548)	4,29 (1,800)
[95%-KI]	[0,18; 8,00]	[1,30; 11,36]	[0,74; 7,85]
p-Wert	0,040	0,014	0,018
Monat 6			
n[1]	36	36	37
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	6,12 (2,263)	7,48 (2,881)	4,82 (2,029)
[95%-KI]	[1,65; 10,59]	[1,79; 13,17]	[0,82; 8,83]
p-Wert	0,008	0,010	0,019
Monat 12			
n[1]	33	33	33
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	6,59 (2,365)	9,11 (3,011)	5,61 (2,150)

Studie	**Tisagenlecleucel**		
JULIET **Datenschnitt:** **22. Dezember 2022**		**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym-Gesamtscore**	**FACT-G-Gesamtscore**
[95%-KI]	[1,92; 11,26]	[3,16; 15,05]	[1,37; 9,86]
p-Wert	0,006	0,003	0,010
Monat 18			
n[1]	30	30	30
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	5,67 (2,479)	8,77 (3,156)	6,89 (2,253)
[95%-KI]	[0,78; 10,57]	[2,54; 15,00]	[2,44; 11,34]
p-Wert	0,023	0,006	0,003
Monat 24			
n[1]	25	25	25
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	4,48 (2,718)	6,77 (3,460)	4,68 (2,471)
[95%-KI]	[-0,88; 9,85]	[-0,06; 13,61]	[-0,19; 9,56]
p-Wert	0,101	0,052	0,060

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

[1]: Nur Patienten mit Baselinewert und Post-Baselinewerten

Quelle: [62] Tabelle 53, Tabelle 55, Tabelle 57

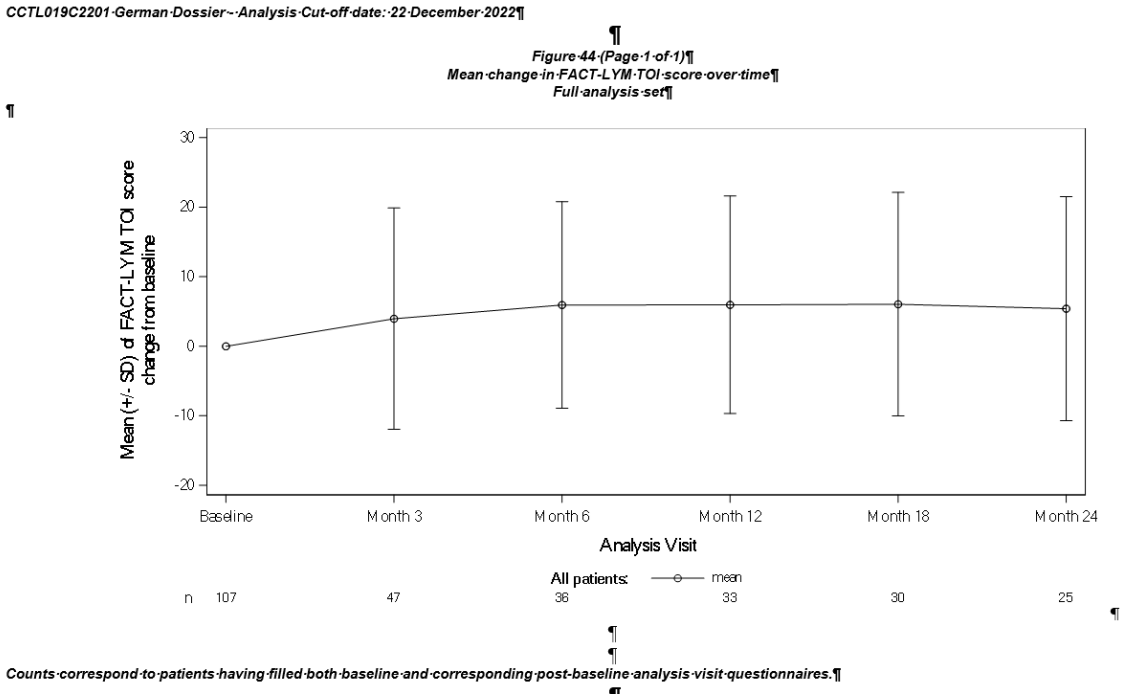


Abbildung 4-17: Veränderung des **FACT-Lym TOI** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

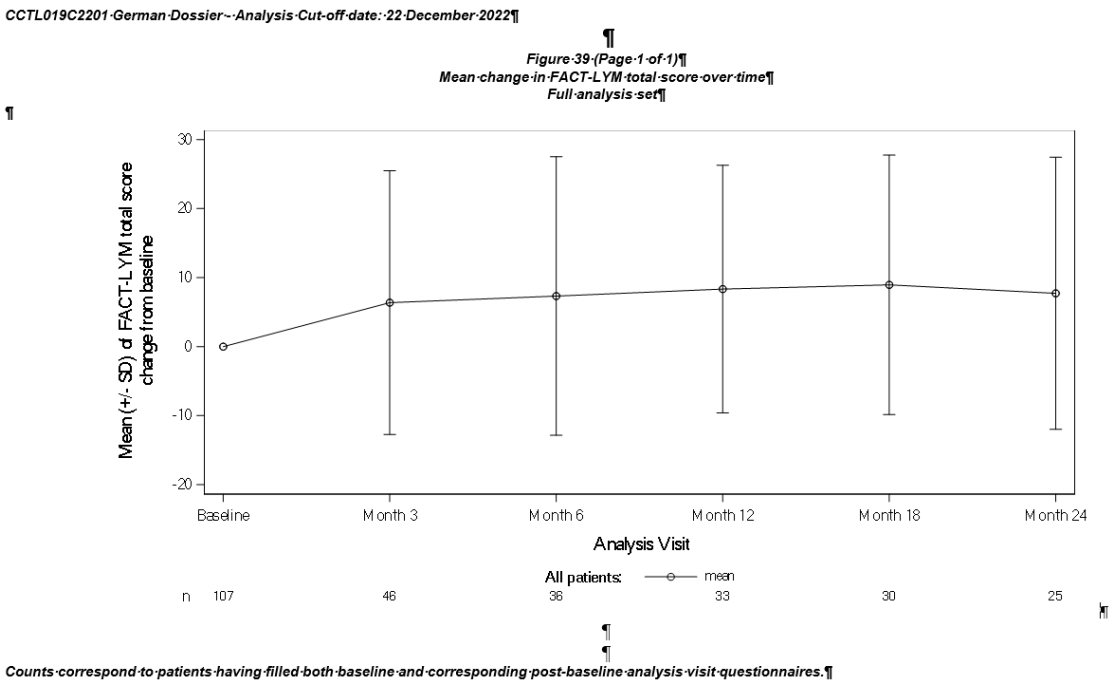


Abbildung 4-18: Veränderung des **FACT-Lym-Gesamtscores** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)**

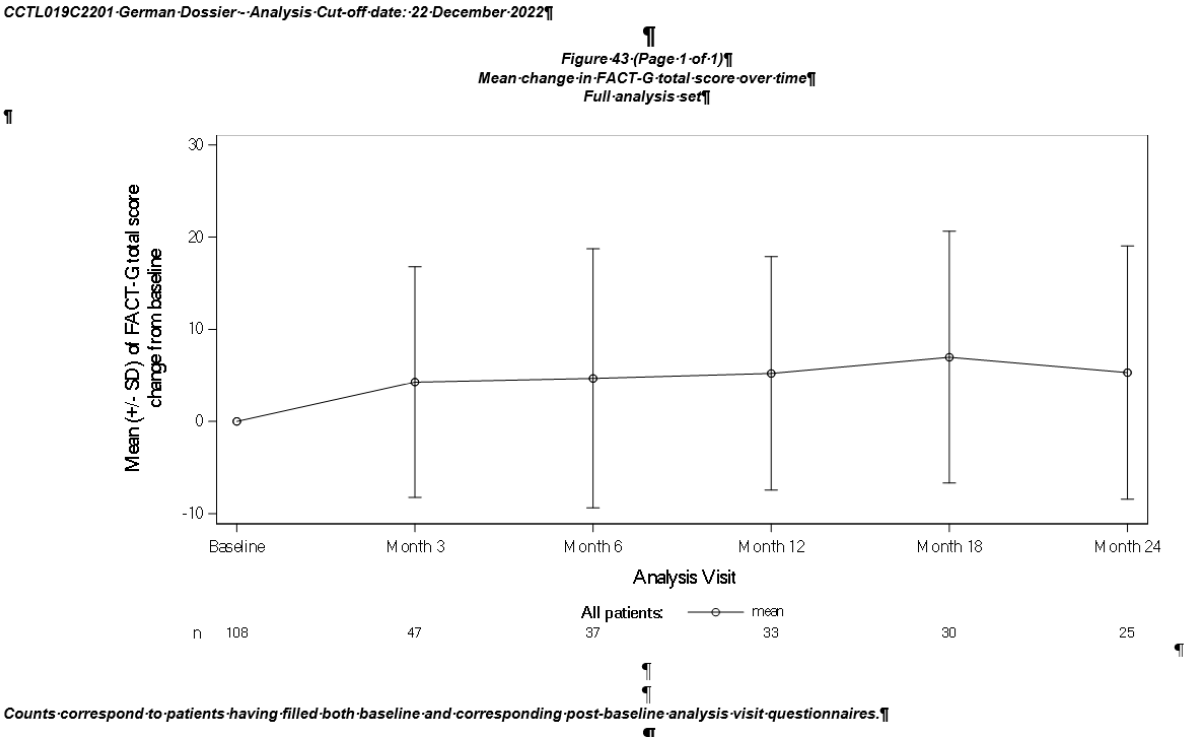


Abbildung 4-19: Veränderung des **FACT-G-Gesamtscores** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22.Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)**

Studie	**Tisagenlecleucel**				
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten; FAS (Infused) N = 115**				
	Emotionales Wohlbefinden (EWB)	**Funktionelles Wohlbefinden (FWB)**	**Körperliches Wohlbefinden (PWB)**	**Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)**	**Lymphom-spezifische Subskala (FACT-LymS)**
Studienbeginn[1]					
n[2]	108	108	109	109	108
MW (SD)	17,0 (4,61)	16,8 (6,33)	20,8 (5,89)	22,3 (4,49)	44,4 (9,14)
Monat 3					
n[2]	51	51	51	50	51
MW (SD)	19,0 (4,36)	19,6 (6,16)	23,3 (4,39)	22,9 (5,23)	48,2 (8,25)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3					
n[3]	48	48	48	47	47
MW (SD)	1,3 (4,37)	1,3 (5,94)	1,2 (5,33)	0,4 (3,91)	1,9 (8,55)
Monat 6					
n[2]	38	38	39	38	39
MW (SD)	19,8 (3,64)	20,3 (6,07)	23,7 (4,48)	22,2 (6,83)	49,4 (7,08)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6					
n[3]	37	37	38	37	37
MW (SD)	1,8 (3,71)	1,8 (5,04)	1,7 (5,75)	-0,3 (5,50)	2,9 (7,47)
Monat 12					
n[2]	34	34	34	34	34
MW (SD)	20,5 (3,36)	21,2 (5,86)	22,8 (5,09)	22,7 (5,44)	50,0 (6,98)

Studie	**Tisagenlecleucel**				
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten; FAS (Infused) N = 115**				
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12					
n[3]	33	33	33	33	33
MW (SD)	2,4 (3,01)	2,5 (6,00)	0,7 (5,39)	0,1 (4,04)	3,4 (6,38)
Monat 18					
n[2]	31	31	31	31	31
MW (SD)	20,1 (2,83)	20,9 (6,24)	23,1 (5,17)	23,3 (5,92)	48,0 (9,16)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18					
n[3]	30	30	30	30	30
MW (SD)	2,1 (2,86)	2,9 (7,14)	1,6 (4,83)	1,0 (5,31)	2,3 (6,84)
Monat 24					
n[2]	26	26	26	26	26
MW (SD)	20,2 (2,72)	20,7 (5,91)	21,7 (5,91)	22,2 (6,54)	48,0 (8,99)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24					
n[3]	25	25	25	25	25
MW (SD)	2,2 (3,66)	2,9 (6,01)	0,6 (6,03)	0,3 (5,13)	2,8 (7,38)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

[1]: Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.

[2]: n ist für jeden Zeitpunkt die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.

[3]: n ist für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.1

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)**, Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR).

Studie	**Tisagenlecleucel**		
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**		
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym Gesamtscore**	**FACT-G Gesamtscore**
Studienbeginn[1]			
n[2]	57	57	58
MW (SD)	84,7 (18,16)	124,2 (22,59)	79,2 (15,07)
Monat 3			
n[2]	43	42	42
MW (SD)	93,1 (15,75)	136,0 (21,20)	86,3 (14,93)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3			
n[3]	40	39	40
MW (SD)	5,0 (15,34)	8,0 (18,69)	5,1 (12,52)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	12/40 (30,0) [16,6; 46,5]	15/39 (38,5) [23,4; 55,4]	18/40 (45,0) [29,3; 61,5]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	5/40 (12,5) [4,2; 26,8]	6/39 (15,4) [5,9; 30,5]	6/40 (15,0) [5,7; 29,8]
Monat 6			
n[2]	38	38	38
MW (SD)	93,6 (15,69)	135,6 (21,14)	86,0 (15,89)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6			
n[3]	36	36	37
MW (SD)	5,9 (14,85)	7,3 (20,18)	4,7 (14,05)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	11/36 (30,6) [16,3; 48,1]	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	16/37 (43,2) [27,1; 60,5]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	6/37 (16,2) [6,2; 32,0]
Monat 12			
n[2]	34	34	34
MW (SD)	94,0 (16,54)	137,3 (21,58)	87,2 (15,59)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12			
n[3]	33	33	33

Studie	**Tisagenlecleucel**		
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**		**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**	
MW (SD)	6,0 (15,64)	8,3 (17,94)	5,2 (12,66)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	12/33 (36,4) [20,4; 54,9]	14/33 (42,4) [25,5; 60,8]	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	6/33 (18,2) [7,0; 35,5]	5/33 (15,2) [5,1; 31,9]	5/33 (15,2) [5,1; 31,9]
Monat 18			
n[2]	31	31	31
MW (SD)	92,0 (19,05)	135,4 (23,81)	87,4 (16,08)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18			
n[3]	30	30	30
MW (SD)	6,0 (16,08)	8,9 (18,79)	7,0 (13,66)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	10/30 (33,3) [17,3; 52,8]	14/30 (46,7) [28,3; 65,7]	16/30 (53,3) [34,3; 71,7]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]
Monat 24			
n[2]	26	26	26
MW (SD)	90,3 (19,14)	132,7 (24,50)	84,7 (16,86)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24			
n[3]	25	25	25
MW (SD)	5,4 (16,10)	7,7 (19,71)	5,3 (13,74)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	9/25 (36,0) [18,0; 57,5]	12/25 (48,0) [27,8; 68,7]	13/25 (52,0) [31,3; 72,2]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95% KI]	4/25 (16,0) [4,5; 36,1]	3/25 (12,0) [2,5; 31,2]	3/25 (12,0) [2,5; 31,2]

Studie	Tisagenlecleucel
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. [1]Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion. [2]n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt. [3]n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite. N‘: Zahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite. a: FACT-Lym TOI: MID = 11 Punkte; FACT-Lym-Gesamtscore: MID = 11,2 Punkte; FACT-G-Gesamtscore: MID = 7 Punkte [44] b: FACT-Lym TOI: MID = 17,4 Punkte; FACT-Lym-Gesamtscore: MID = 25,2 Punkte; FACT-G-Gesamtscore: MID = 16,2 Punkte [32] Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.4; [62] Tabelle 44, Tabelle 46, Tabelle 48, Tabelle 272, Tabelle 274, Tabelle 276	

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)**, Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).

Studie	**Tisagenlecleucel**		
JULIET **Datenschnitt:** **22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**		
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym-Gesamtscore**	**FACT-G-Gesamtscore**
Monat 3			
n[1]	40	39	40
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	5,39 (2,130)	8,14 (2,762)	5,18 (1,961)
[95%-KI]	[1,19; 9,60]	[2,68; 13,59]	[1,31; 9,05]
p-Wert	0,012	0,004	0,009
Monat 6			
n[1]	36	36	37
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	6,04 (2,244)	7,43 (2,875)	4,79 (2,038)
[95%-KI]	[1,61; 10,48]	[1,76; 13,11]	[0,76; 8,82]
p-Wert	0,008	0,011	0,020
Monat 12			
n[1]	33	33	33
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	6,51 (2,345)	9,05 (3,005)	5,58 (2,160)
[95%-KI]	[1,87; 11,14]	[3,11; 14,98]	[1,31; 9,84]
p-Wert	0,006	0,003	0,011
Monat 18			
n[1]	30	30	30
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	5,60 (2,459)	8,73 (3,150)	6,86 (2,264)
[95%-KI]	[0,74; 10,46]	[2,51; 14,95]	[2,38; 11,33]
p-Wert	0,024	0,006	0,003
Monat 24			
n[1]	25	25	25
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	4,42 (2,696)	6,74 (3,454)	4,66 (2,483)
[95%-KI]	[-0,91; 9,74]	[-0,08; 13,57]	[-0,25; 9,56]
p-Wert	0,103	0,053	0,062

Studie	Tisagenlecleucel		
JULIET **Datenschnitt:** **22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**		
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym-Gesamtscore**	**FACT-G-Gesamtscore**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. [1]: Nur Patienten mit Baselinewert und Post-Baselinewerten Quelle: [62] Tabelle 54, Tabelle 56, Tabelle 58			

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)**, Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR)

Studie	**Tisagenlecleucel**				
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**				
	Emotionales Wohlbefinden (EWB)	**Funktionelles Wohlbefinden (FWB)**	**Körperliches Wohlbefinden (PWB)**	**Soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB)**	**Lymphom-spezifische Subskala (FACT-LymS)**
Studienbeginn[1]					
n[2]	58	58	58	58	57
MW (SD)	17,4 (4,37)	17,5 (6,21)	21,8 (5,63)	22,2 (5,12)	45,2 (9,20)
Monat 3					
n[2]	43	43	43	42	43
MW (SD)	19,6 (3,87)	19,9 (6,15)	23,8 (4,07)	22,6 (5,53)	49,3 (7,84)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3					
n[3]	41	41	41	40	40
MW (SD)	1,6 (4,45)	1,5 (5,75)	1,4 (5,36)	0,5 (4,07)	2,7 (8,14)
Monat 6					
n[2]	38	38	39	38	39
MW (SD)	19,8 (3,64)	20,3 (6,07)	23,7 (4,48)	22,2 (6,83)	49,4 (7,08)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6					
n[3]	37	37	38	37	37
MW (SD)	1,8 (3,71)	1,8 (5,04)	1,7 (5,75)	-0,3 (5,50)	2,9 (7,47)
Monat 12					
n[2]	34	34	34	34	34

Studie			**Tisagenlecleucel**		
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**			**Patienten mit CR/PR** **FAS (infused)** **N = 61**		
MW (SD)	20,5 (3,36)	21,2 (5,86)	22,8 (5,09)	22,7 (5,44)	50,0 (6,98)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12					
n[3]	33	33	33	33	33
MW (SD)	2,4 (3,01)	2,5 (6,00)	0,7 (5,39)	0,1 (4,04)	3,4 (6,38)
Monat 18					
n[2]	31	31	31	31	31
MW (SD)	20,1 (2,83)	20,9 (6,24)	23,1 (5,17)	23,3 (5,92)	48,0 (9,16)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18					
n[3]	30	30	30	30	30
MW (SD)	2,1 (2,86)	2,9 (7,14)	1,6 (4,83)	1,0 (5,31)	2,3 (6,84)
Monat 24					
n[2]	26	26	26	26	26
MW (SD)	20,2 (2,72)	20,7 (5,91)	21,7 (5,91)	22,2 (6,54)	48,0 (8,99)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24					
n[3]	25	25	25	25	25
MW (SD)	2,2 (3,66)	2,9 (6,01)	0,6 (6,03)	0,3 (5,13)	2,8 (7,38)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

[2]n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.

[3]n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.4

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **ITT (enrolled)** – non-infused

Studie	**Tisagenlecleucel**		
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**N = 52**		
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym-Gesamtscore**	**FACT-G-Gesamtscore**
Screening			
n[a]	41	41	41
MW (SD)	77,7 (16,95)	117,7 (22,13)	74,7 (15,95)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: n ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.
Quelle: [62] Tabelle 42

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt **FACT-Lym** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **ITT (enrolled)** – non infused

Studie	**Tisagenlecleucel**				
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**N = 52**				
	Emotionales Wohlbefinden (EWB)	**Funktionelles Wohlbefinden (FWB)**	**Körperliches Wohlbefinden (PWB)**	**Soziales/ familiäres Wohlbefinden (SWB)**	**Lymphom-spezifische Subskala (FACT-LymS)**
Screening					
n[a]	41	41	41	41	41
MW (SD)	17,6 (4,44)	15,5 (6,21)	19,2 (5,55)	22,4 (4,58)	43,0 (7,96)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: n ist Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.
Quelle: [62] Tabelle 42

Der FACT-Lym-Fragebogen wurde zu Studienbeginn von 107 Patienten (93,0 %) ausgefüllt. Nach 3 Monaten betrug die Rücklaufquote bezogen auf die Zahl der Patienten, für die eine Erhebung zu erwarten war, 46,3 %, nach 18 Monaten 67,4 % und nach 24 Monaten 61,9 % (Tabelle 4-66). Unter den Patienten mit CR oder PR lagen die Rücklaufquoten noch höher, nämlich zu Studienbeginn bei 93,4 %, nach 3 Monaten bei 70,0 %, nach 18 Monaten bei 72,1 % und nach 24 Monaten bei 66,7 % (Tabelle 4-67). Die Rücklaufquoten liegen somit auch zum Ende der Beobachtungszeit nach 18 bzw. 24 Monaten noch über oder im Bereich von 70 % und

sind somit ausreichend hoch, um valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel treffen zu können.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt für Patienten der FAS-Population (Tabelle 4-68 bis Tabelle 4-70) sowie für Patienten, die eine CR oder PR erreicht haben (Tabelle 4-71 bis Tabelle 4-73). Da der FACT-Lym-Fragebogen bei nicht infundierten Patienten nur zum Screening erhoben wurde, wurden Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn für die ITT-Population nicht erfasst. Die Mittelwerte zu Studienbeginn für FACT-Lym TOI, FACT-Lym-Gesamtscore und FACT-G-Gesamtscore lagen in der FAS-Population bei 82,0, 121,2 bzw. 77,0 Punkten (Tabelle 4-68) und bei nicht infundierten Patienten der ITT-Population bei 77,7, 117,7 bzw. 74,7 Punkten (Tabelle 4-74). Für die FAS-Population ergab die Auswertung der Veränderung gegenüber Studienbeginn für FACT-Lym TOI, FACT-Lym-Gesamtscore und FACT-G-Gesamtscore zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn (siehe auch Tabelle 4-69 und Tabelle 4-72). Positive Veränderungen gegenüber Studienbeginn zeigten sich dabei nicht nur für die Gesamtscores, sondern auch für alle 5 betrachteten Subskalen.

Eine klinisch relevante Verbesserung, beurteilt jeweils anhand der präspezifizierten, validierten MID basierend auf der Publikation von Harrison et al. 2013 [44], erreichten 3 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion 29,8 %, 34,8 % bzw. 40,4 % der Patienten (Tabelle 4-68, Angaben jeweils für FACT-Lym TOI, FACT-Lym-Gesamtscore bzw. FACT-G-Gesamtscore). Im weiteren Verlauf erhöhte sich der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung noch weiter. Nach 12 Monaten lag er bei 36,4 %, 42,4 % bzw. 54,5 % und nach 24 Monaten bei 36,0 %, 48,0 % bzw. 52,0 %. Auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite zeigten im Zeitverlauf zwischen 12,0 % und 20,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Vergleichbare oder teilweise sogar bessere Ergebnisse waren auch für Patienten mit kompletter oder partieller Remission (N = 61) zu beobachten. Für FACT-Lym TOI, FACT-Lym-Gesamtscore und FACT-G-Gesamtscore lag der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung zu den verschiedenen Zeitpunkten zwischen 30,0 % und 54,5 % bei Betrachtung der präspezifizierten MID [44] bzw. zwischen 12,0 % und 20,0 % bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen 15 %-Kriteriums (Tabelle 4-71). Auch im zeitlichen Verlauf der Änderungen gegenüber Studienbeginn zeigten sich für alle drei betrachteten Gesamtscores sowie für alle Subskalen nahezu durchgehend positive Veränderungen.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.3.2 SF-36 – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von **SF-36** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	SF-36: Mit dem Fragebogen SF-36 (Version 2) werden die Symptome, die Funktionsfähigkeit und die Lebensqualität der Patienten bewertet. Er umfasst acht Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden sowie zwei Gesamtscores (körperlicher Gesamtscore (PCS) und mentaler Gesamtscore (MCS)). Die PCS schließt die Domänen-Skalen für körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen und allgemeine Gesundheitswahrnehmung ein. In die MCS gehen die Domänen-Skalen für Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden ein. Es können Werte von 0 bis 100 angenommen werden, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand bzw. eine bessere Lebensqualität widerspiegelt. Nach den Empfehlungen des Nutzerhandbuchs werden für die Gesamtscores (PCS und MCS) die Rohwerte anschließend in T-Scores transformiert [45]. Der T-Wert skaliert den Rohwert in einen standardisierten Score, so dass sich für eine Normalbevölkerung (repräsentiert durch die Normstichprobe des SF-36) eine Verteilung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 ergibt. Für PCS und MCS wird von den Entwicklern des Fragebogens ein Wert von 3 als Schwellenwert für eine klinisch relevante Veränderung (minimal important difference, MID) angegeben [47]. Im Dossier wird dementsprechend eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um 3 Punkte dargestellt. Des Weiteren erfolgt eine Analyse der klinisch relevanten Veränderung mit einer MID von 15 % der Skalenspannweite (9,4 Punkte für PCS bzw. 9,6 Punkte für MCS) [48, 67]. Erhebungszeitpunkte: Die Erhebung erfolgte zum Screening sowie jeweils 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monate nach der Infusion. Analysepopulationen: Im Dossier werden die Analysen für die FAS-Population sowie für Patienten des FAS, die eine komplette (CR) oder partielle Remission (PR) erreicht haben, berichtet. Für nicht infundierte Patienten der ITT-Population werden außerdem die mittleren Werte zu Studienbeginn dargestellt. Die FAS-Population umfasst alle Patienten, die eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten hatten. Die ITT-Population umfasst alle eingeschlossenen Patienten Dargestellte Analysen: *FAS-Population*

Studie	Operationalisierung
	Vorgelegt werden neben den mittleren Werten zu Studienbeginn sowie den mittleren Veränderungen der Gesamtscores sowie der einzelnen Subskalen gegenüber Studienbeginn zu den verschiedenen Zeitpunkten mittels deskriptiver Statistik auch die Veränderung gegenüber Studienbeginn basierend auf einem gemischten Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie eine grafische Darstellung der Veränderung der Werte im Studienverlauf. Außerdem wird für die Gesamtscores jeweils eine Responderanalyse zum Anteil der Patienten dargestellt, die eine klinisch relevante Verbesserung erreicht haben. Zur Anwendung kommt dabei das oben beschriebene Responsekriterium aus der Literatur von jeweils 3 Punkten für PCS und MCS [45] sowie das Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite (9,4 Punkte für PCS bzw. 9,6 Punkte für MCS [32, 48]). *ITT-Population* Für nicht infundierte Patienten der ITT-Population werden die mittleren Werte zu Studienbeginn dargestellt. Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn wurden in der ITT-Population nicht erfasst, da bei nicht infundierten Patienten der SF-36 nur zum Screening erhoben wurden. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

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

Bei der Studie **JULIET** handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

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

Tabelle 4-77: **Rücklaufquoten** für **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
Visite	**Patienten in der Studie*** **(N)**	**Rücklaufquote** **n (%)**
Studienbeginn	115	110 (95,7)
Monat 3	108	70 (64,8)
Monat 6	84	42 (50,0)
Monat 12	55	35 (63,6)
Monat 18	46	32 (69,6)
Monat 24	42	27 (64,3)
Monat 36	39	24 (61,5)
Monat 48	36	15 (41,7)
Monat 60	34	18 (52,9)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
*alle Patienten, die nicht verstorben sind oder die Studie verlassen haben
Quelle: [62] Tabelle 71

Tabelle 4-78: **Rücklaufquoten** für **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel **Patienten mit kompletter (CR) oder mit partieller Remission (PR)**

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR / PR** **FAS (infused)** **N = 61**	
Visite	**Patienten in der Studie[a]** **(N)**	**Rücklaufquote** **n (%)**
Studienbeginn	61	58 (95,1)
Monat 3	60	46 (76,7)
Monat 6	55	42 (76,4)
Monat 12	49	35 (74,5)
Monat 18	43	32 (78,0)
Monat 24	39	27 (73,0)
Monat 36	37	24 (64,9)
Monat 48	34	15 (44,1)
Monat 60	32	18 (56,3)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: alle Patienten die nicht verstorben sind oder die Studie verlassen haben
Quelle: [62] Tabelle 72

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)**

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
	PCS	**MCS**
Studienbeginn[1]		
n[2]	110	110
MW (SD)	44,5 (9,24)	47,9 (10,50)
Monat 3		
n[2]	70	70
MW (SD)	44,5 (9,45)	48,0 (11,42)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3		
n[3]	68	68
MW (SD)	-1,0 (11,10)	-0,3 (9,65)

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	21/68 (30,9) [20,2; 43,3]	26/68 (38,2) [26,7; 50,8]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	6/68 (13,2) [6,2; 23,6]	8/68 (11,8) [5,2; 21,9]
Monat 6		
n[2]	42	42
MW (SD)	47,9 (9,13)	51,9 (7,37)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6		
n	41	41
MW (SD)	2,8 (10,94)	2,4 (8,43)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]
Monat 12		
n[2]	35	35
MW (SD)	46,8 (9,44)	51,9 (7,97)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12		
n[3]	34	34
MW (SD)	1,1 (10,19)	1,6 (10,21)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%), [95% KI]	14/34 (41,2) [24,6; 59,3]	10/34 (29,4) [15,1; 47,5]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%), [95%-KI]	7/34 (20,6) [8,7; 37,9]	6/34 (17,6) [6,8; 34,5]
Monat 18		
n[2]	32	32
MW (SD)	48,3 (8,87)	50,5 (8,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18		
n[3]	31	31
MW (SD)	3,1 (9,94)	0,9 (9,10)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95% KI]	15/31 (48,4) [30,2; 66,9]	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	3/31 (9,7) [2,0; 25,8]
Monat 24		
n[2]	27	27
MW (SD)	47,0 (10,25)	50,7 (9,46)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24		
n[3]	26	26
MW (SD)	2,4 (10,09)	2,3 (10,84)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%), [95% KI]	6/26 (23,1) [9,0; 43,6]	11/26 (42,3) [23,4; 63,1]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	5/26 (19,2) [6,6; 39,4]	4/26 (15,4) [4,4; 34,9]
Monat 36		
n[2]	24	24
MW (SD)	48,1 (9,49)	52,1 (7,45)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36		
n[3]	23	23
MW (SD)	3,8 (10,31)	3,4 (12,01)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/ N' (%) [95%-KI]	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	11/23 (47,8) [26,8; 69,4]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	5/23 (21,7) [7,5; 43,7]
Monat 48		
n[2]	15	15
MW (SD)	51,9 (9,86)	50,5 (6,32)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 48		
n[3]	15	15
MW (SD)	2,4 (9,60)	-2,8 (7,63)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/ N' (%) [95%-KI]	8/15 (53,3) [26,6; 78,7]	3/15 (20,0) [4,3; 48,1]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	2/15 (13,3) [1,7; 40,5]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
Monat 60		
n[2]	18	18
MW (SD)	49,1 (6,46)	50,5 (8,06)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 60		
n[3]	17	17
MW (SD)	3,9 (6,37)	2,3 (10,05)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/ N' (%) [95%-KI]	7/17 (41,2) [18,4; 67,1]	8/17 (47,1) [23,0; 72,2]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

[1]: Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.

[2]: n ist für jeden Zeitpunkt die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.

[3]: n ist für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

N‘: Zahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

a: PCS: MID = 3 Punkte; MCS: MID = 3 Punkte [45]

b: PCS: MID = 9,4 Punkte; MCS: MID = 9,6 Punkte [32, 48]

Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.2; [62] Tabelle 65, Tabelle 67, Tabelle 281, Tabelle 283

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)**

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
	PCS	**MCS**
Monat 3		
n[1]	68	68
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	-0,87 (1,010)	-0,79 (0,934)
[95%-KI]	[-2,86; 1,12]	[-2,63; 1,05]
p-Wert	0,392	0,399
Monat 6		
n[1]	41	41

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
	PCS	**MCS**
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	2,72 (1,301)	2,43 (1,202)
[95%-KI]	[0,16; 5,28]	[0,06; 4,79]
p-Wert	0,038	0,045
Monat 12		
n[1]	34	34
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	1,31 (1,429)	2,11 (1,321)
[95%-KI]	[-1,50; 4,13]	[-0,50; 4,71]
p-Wert	0,360	0,112
Monat 18		
n[1]	31	31
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	2,89 (1,496)	1,04 (1,382)
[95%-KI]	[-0,05; 5,84]	[-1,68; 3,76]
p-Wert	0,054	0,452
Monat 24		
n[1]	26	26
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	1,73 (1,635)	1,79 (1,510)
[95%-KI]	[-1,49; 4,95]	[-1,19; 4,76]
p-Wert	0,292	0,237
Monat 36		
n[1]	23	23
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	2,92 (1,738)	3,22 (1,605)
[95%-KI]	[-0,51; 6,34]	[0,06; 6,38]
p-Wert	0,095	0,046
Monat 48		
n[1]	15	15
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	4,80 (2,161)	-0,47 (1,996)
[95%-KI]	[0,54; 9,06]	[-4,40; 3,46]
p-Wert	0,027	0,815
Monat 60		
n[1]	17	17
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	3,79 (2,020)	1,76 (1,867)
[95%-KI]	[-0,19; 7,77]	[-1,92; 5,44]
p-Wert	0,062	0,347

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **FAS (infused)** **N = 115**	
	PCS	**MCS**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. [1]: Nur Patienten mit Baselinewert und Post-Baselinewerten Quelle: [62] Tabelle 73, Tabelle 75		

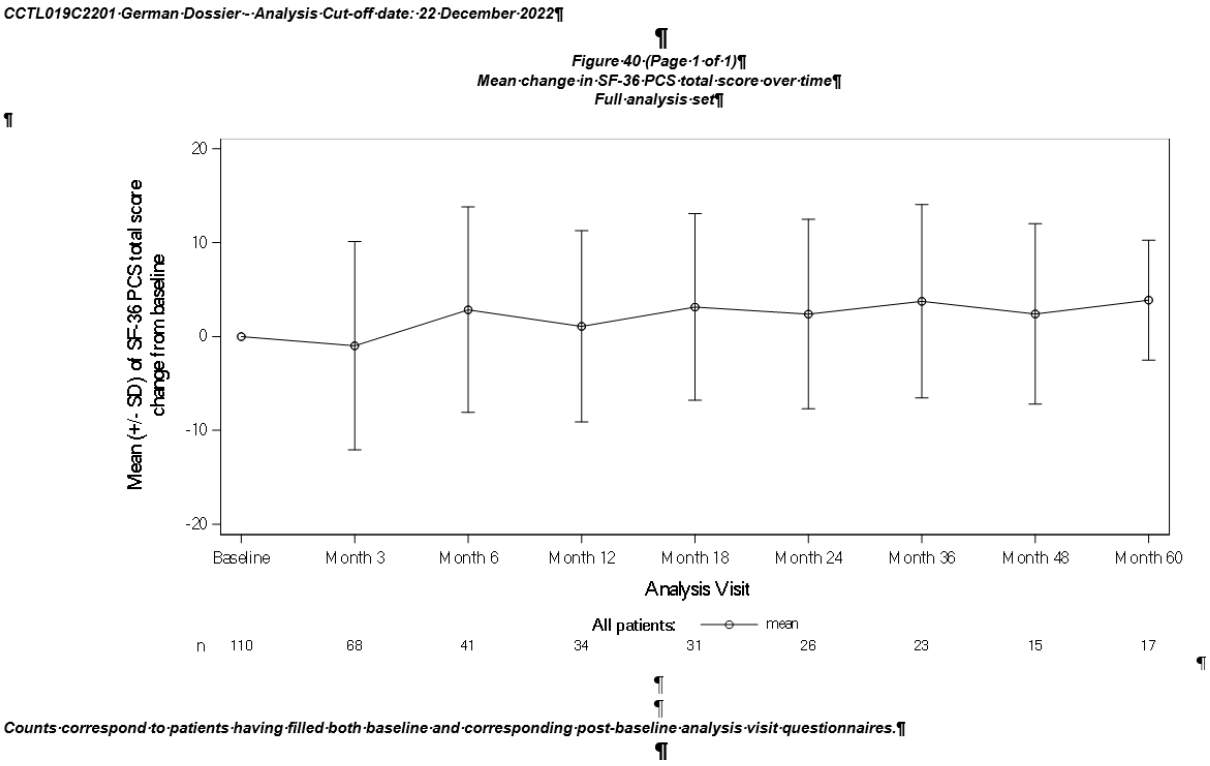


Abbildung 4-20: Veränderung des **SF-36 (PCS)** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

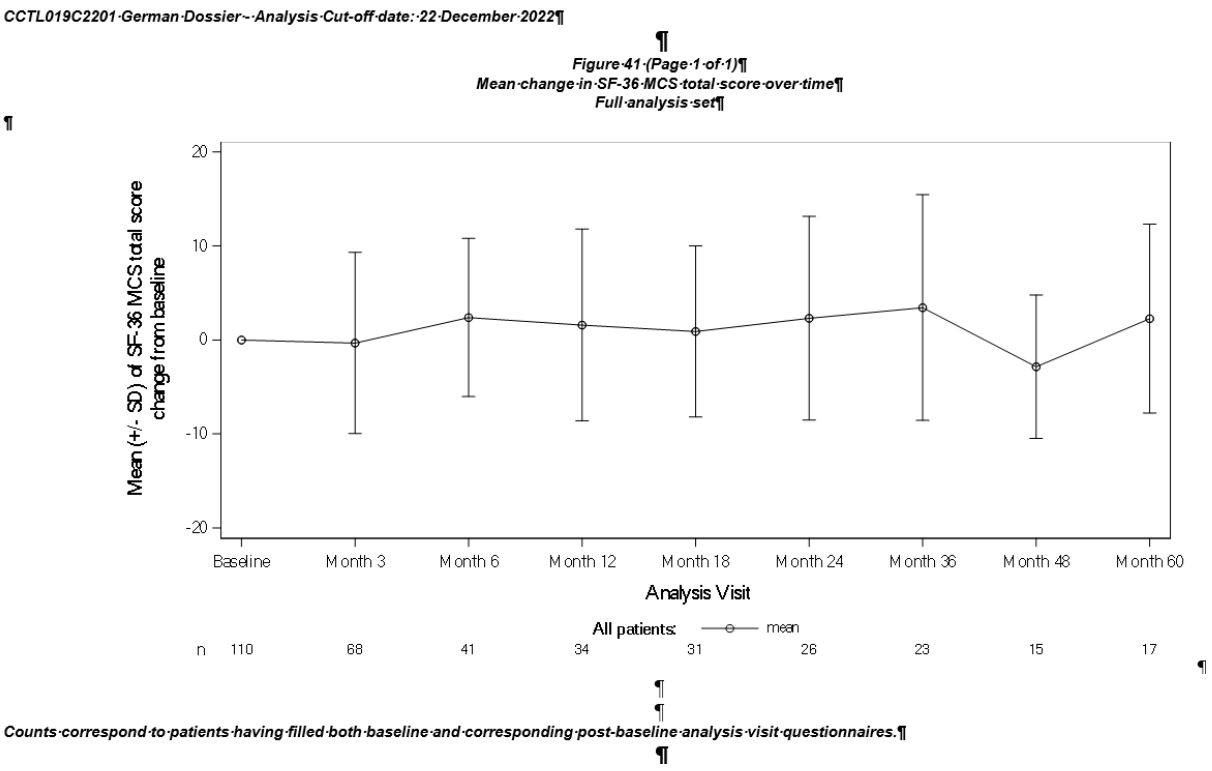


Abbildung 4-21: Veränderung des **SF-36 (MCS)** gegenüber Baseline aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MW ± SD): **FAS (infused)**
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)**

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten FAS (infused) N = 115**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohlbefinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Studienbeginn[1]								
n[2]	110	110	110	110	110	109	110	110
MW (SD)	69,3 (27,00)	52,0 (23,13)	72,0 (19,48)	67,6 (26,80)	75,5 (29,78)	55,8 (32,18)	71,1 (27,71)	54,1 (23,44)

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten FAS (infused) N = 115**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohlbefinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Monat 3								
n[2]	70	70	70	70	70	70	70	70
MW (SD)	67,4 (25,68)	55,5 (22,57)	71,9 (19,34)	67,3 (25,07)	74,5 (29,28)	54,5 (31,63)	72,0 (27,04)	54,6 (22,44)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3								
n[3]	68	68	68	68	68	68	68	68
MW (SD)	-4,6 (30,67)	3,6 (23,87)	-0,5 (16,73)	-3,8 (26,22)	-3,1 (28,76)	-4,0 (38,10)	-1,7 (28,56)	-0,7 (25,77)
Monat 6								
n[2]	41	42	42	42	41	42	42	42
MW (SD)	76,1 (24,44)	60,2 (19,35)	79,0 (14,70)	74,2 (23,66)	83,7 (20,75)	71,4 (26,59)	81,3 (22,47)	64,7 (21,24)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6								
n[3]	40	41	41	41	40	41	41	41
MW (SD)	5,8 (29,71)	8,1 (19,44)	2,3 (15,29)	5,1 (29,20)	8,7 (28,86)	10,7 (34,31)	7,6 (33,53)	5,5 (23,77)
Monat 12								
n[2]	34	35	35	35	35	35	35	35
MW (SD)	69,2 (26,27)	59,1 (20,11)	79,6 (13,74)	74,8 (24,60)	81,9 (23,09)	69,6 (26,22)	81,4 (21,30)	63,9 (20,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12								
n[3]	33	34	34	34	34	34	34	34
MW (SD)	-2,8 (27,56)	5,4 (21,54)	1,2 (14,52)	4,6 (26,93)	2,9 (35,05)	4,3 (37,36)	7,0 (31,41)	4,4 (23,76)

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten FAS (infused) N = 115**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohlbefinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Monat 18								
n[2]	32	32	32	32	31	32	32	32
MW (SD)	75,1 (23,74)	60,3 (19,94)	77,8 (15,59)	74,8 (29,00)	77,2 (27,21)	68,9 (29,29)	85,5 (21,56)	63,1 (20,90)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18								
n[3]	31	31	31	31	30	31	31	31
MW (SD)	4,9 (25,53)	6,9 (19,02)	0,1 (13,43)	6,5 (31,65)	0,6 (34,11)	5,1 (36,82)	13,7 (28,75)	6,0 (21,68)
Monat 24								
n[2]	27	27	27	27	27	27	27	27
MW (SD)	70,0 (24,77)	59,8 (19,59)	78,9 (16,60)	72,4 (29,66)	75,9 (27,38)	68,1 (32,63)	81,5 (23,09)	63,9 (21,67)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24								
n[3]	26	26	26	26	26	26	26	26
MW (SD)	2,8 (31,10)	7,0 (17,55)	2,7 (14,64)	5,2 (28,74)	1,0 (34,59)	5,8 (34,58)	13,5 (34,45)	8,9 (25,75)
Monat 36								
n[2]	25	25	24	25	25	25	25	24
MW (SD)	73,4 (25,19)	58,0 (20,10)	80,8 (11,48)	77,9 (23,54)	83,3 (21,92)	73,6 (28,59)	82,0 (20,12)	64,1 (18,18)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36								
n[3]	24	24	23	24	24	24	24	23
MW (SD)	2,5 (27,74)	7,8 (21,10)	3,7 (16,11)	12,6 (28,57)	9,0 (38,14)	11,3 (36,74)	13,5 (34,95)	7,9 (29,02)

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten FAS (infused) N = 115**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohlbefinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Monat 48								
n[2]	15	15	15	15	15	15	15	15
MW (SD)	84,4 (23,08)	67,0 (19,57)	78,0 (12,07)	82,7 (23,67)	81,1 (19,02)	75,4 (29,64)	86,7 (21,89)	66,3 (16,16)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 48								
n[3]	15	15	15	15	15	15	15	15
MW (SD)	2,1 (27,71)	7,1 (13,14)	-5,0 (12,96)	2,0 (24,55)	-6,1 (24,49)	-0,3 (37,17)	0,0 (28,35)	-1,3 (21,55)
Monat 60								
n[2]	18	18	18	18	18	17	18	18
MW (SD)	73,5 (22,36)	63,1 (18,50)	76,1 (15,77)	78,9 (19,60)	82,9 (25,00)	74,6 (25,14)	83,3 (24,25)	61,5 (17,18)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 60								
n[3]	17	17	17	17	17	16	17	17
MW (SD)	5,9 (21,37)	9,9 (15,46)	0,3 (17,00)	10,0 (22,22)	8,3 (25,17)	7,2 (22,39)	15,4 (29,82)	4,4 (26,31)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

[1]: Studienbeginn = Die aktuelle Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.

[2]: n ist für jeden Zeitpunkt die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.

[3]: n ist für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.3

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) - **FAS (infused)** - Alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	**Patienten mit CR/PR FAS (Infused) N = 61**	
	PCS	**MCS**
Studienbeginn[1]		
n[2]	58	58
MW (SD)	44,6 (10,02)	48,3 (10,00)
Monat 3		
n[2]	46	46
MW (SD)	47,4 (8,37)	49,6 (10,05)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3		
n[3]	44	44
MW (SD)	2,7 (9,55)	1,0 (9,60)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	18/44 (40,9) [26,3; 56,8]	18/44 (40,9) [26,3; 56,8]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	8/44 (18,2) [8,2; 32,7]	6/44 (13,6) [5,2; 27,4]
Monat 6		
n[2]	42	42
MW (SD)	47,9 (9,13)	51,9 (7,37)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6		
n[3]	41	41
MW (SD)	2,8 (10,94)	2,4 (8,43)
Patienten mit klinisch relevanter Veränderung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]
Monat 12		
n[2]	35	35
MW (SD)	46,8 (9,44)	51,9 (7,97)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12		
n[3]	34	34
MW (SD)	1,1 (10,19)	1,6 (10,21)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	14/34 (41,2) [24,6; 59,3]	10/34 (29,4) [15,1; 47,5]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	7/34 (20,6) [8,7; 37,9]	6/34 (17,6) [6,8; 34,5]

Studie	Tisagenlecleucel	
JULIET (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	**Patienten mit CR/PR FAS (Infused) N = 61**	
Monat 18		
n	32	32
MW (SD)	48,3 (8,87)	50,5 (8,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18		
n[3]	31	31
MW (SD)	3,1 (9,94)	0,9 (9,10)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	15/31 (48,4) [30,2; 66,9]	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	3/31 (9,7) [2,0; 25,8]
Monat 24		
n[2]	27	27
MW (SD)	47,0 (10,25)	50,7 (9,46)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24		
n[3]	26	26
MW (SD)	2,4 (10,09)	2,3 (10,84)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	6/26 (23,1) [9,0; 43,6]	11/26 (42,3) [23,4; 63,1]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	5/26 (19,2) [6,6; 39,4]	4/26 (15,4) [4,4; 34,9]
Monat 36		
n[2]	24	24
MW (SD)	48,1 (9,49)	52,1 (7,45)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36		
n[3]	23	23
MW (SD)	3,8 (10,31)	3,4 (12,01)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	11/23 (47,8) [26,8; 69,4]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	5/23 (21,7) [7,5; 43,7]

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	**Patienten mit CR/PR FAS (Infused) N = 61**	
Monat 48		
n[2]	15	15
MW (SD)	51,9 (9,86)	50,5 (6,32)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 48		
n[3]	15	15
MW (SD)	2,4 (9,60)	-2,8 (7,63)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	8/15 (53,3) [26,6; 78,7]	3/15 (20,0) [4,3; 48,1]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	2/15 (13,3) [1,7; 40,5]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Monat 60		
n[2]	18	18
MW (SD)	49,1 (6,46)	50,5 (8,06)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 60		
n[3]	17	17
MW (SD)	3,9 (6,37)	2,3 (10,5)
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID aus Literatur)[a], n/N' (%) [95%-KI]	7/17 (41,2) [18,4; 67,1]	8/17 (47,1) [23,0; 72,2]
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite[b], n/N' (%) [95%-KI]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

[1] Studienbeginn = Die aktuellste Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.

[2] n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.

[3] n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

N‘: Zahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

a: PCS: MID = 3 Punkte; MCS: MID = 3 Punkte [45]

b: PCS: MID = 9,4 Punkte; MCS: MID = 9,6 Punkte [32, 48]

Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.5; [62] Tabelle 66, Tabelle 68, Tabelle 282, Tabelle 284

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) (MMRM) - **FAS (infused)** - Alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (Infused)** **N = 61**	
	PCS	**MCS**
Monat 3		
n[1]	44	44
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	2,55 (1,186)	0,58 (1,099)
[95%-KI]	[0,21; 4,89]	[-1,59; 2,75]
p-Wert	0,033	0,598
Monat 6		
n[1]	41	41
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	2,81 (1,229)	2,33 (1,139)
[95%-KI]	[0,38; 5,23]	[0,09; 4,58]
p-Wert	0,023	0,042
Monat 12		
n[1]	34	34
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	1,38 (1,349)	2,06 (1,251)
[95%-KI]	[-1,27; 4,04]	[-0,41; 4,52]
p-Wert	0,306	0,102
Monat 18		
n[1]	31	31
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	2,98 (1,413)	0,96 (1,309)
[95%-KI]	[0,20; 5,77]	[-1,62; 3,54]
p-Wert	0,036	0,466
Monat 24		
n[1]	26	26
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	1,83 (1,544)	1,64 (1,431)
[95%-KI]	[-1,21; 4,87]	[-1,17; 4,46]
p-Wert	0,237	0,251
Monat 36		
n[1]	23	23
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	3,03 (1,642)	3,11 (1,520)
[95%-KI]	[-0,21; 6,26]	[0,11; 6,10]
p-Wert	0,066	0,042

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt: 22. Dezember 2022**	**Patienten mit CR/PR** **FAS (Infused)** **N = 61**	
	PCS	**MCS**
Monat 48		
n[1]	15	15
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	4,80 (2,042)	-0,35 (1,891)
[95%-KI]	[0,77; 8,82]	[-4,08; 3,38]
p-Wert	0,020	0,852
Monat 60		
n[1]	17	17
Änderung zu Studienbeginn MW (SE)	3,87 (1,908)	1,62 (1,769)
[95%-KI]	[0,11; 7,63]	[-1,87; 5,10]
p-Wert	0,044	0,361

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
[1]: Nur Patienten mit Baselinewert und Post-Baselinewerten
Quelle: [62] Tabelle 74, Tabelle 76

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **FAS (infused)**, alle Patienten mit kompletter (CR) oder partieller Remission (PR).

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	**Patienten mit CR/PR FAS (Infused) N = 61**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohl-befinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Studienbeginn[1]								
n[2]	58	58	58	58	58	58	58	58
MW (SD)	70,9 (27,07)	50,6 (23,88)	73,6 (19,35)	67,1 (27,93)	74,3 (32,38)	57,8 (34,17)	73,5 (26,60)	55,3 (24,16)
Monat 3								
n[2]	46	46	46	46	46	46	46	46
MW (SD)	75,1 (22,57)	61,7 (20,96)	75,0 (17,89)	71,6 (22,36)	77,7 (26,59)	63,3 (30,38)	78,8 (22,95)	60,6 (20,15)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3								
n[3]	44	44	44	44	44	44	44	44
MW (SD)	3,4 (27,78)	10,4 (18,83)	0,5 (16,66)	4,0 (23,31)	2,1 (30,19)	5,6 (39,03)	6,0 (28,46)	5,8 (22,85)
Monat 6								
n[2]	41	42	42	42	41	42	42	42
MW (SD)	76,1 (24,44)	60,2 (19,35)	79,0 (14,70)	74,2 (23,66)	83,7 (20,75)	71,4 (26,59)	81,3 (22,47)	64,7 (21,24)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6								
n[3]	40	41	41	41	40	41	41	41
MW (SD)	5,8 (29,71)	8,1 (19,44)	2,3 (15,29)	5,1 (29,20)	8,7 (28,86)	10,7 (34,31)	7,6 (33,53)	5,5 (23,77)

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	**Patienten mit CR/PR FAS (Infused) N = 61**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohl-befinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Monat 12								
n[2]	34	35	35	35	35	35	35	35
MW (SD)	69,2 (26,27)	59,1 (20,11)	79,6 (13,74)	74,8 (24,60)	81,9 (23,09)	69,6 (26,22)	81,4 (21,30)	63,9 (20,23)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12								
n[3]	33	34	34	34	34	34	34	34
MW (SD)	-2,8 (27,56)	5,4 (21,54)	1,2 (14,52)	4,6 (26,93)	2,9 (35,05)	4,3 (37,36)	7,0 (31,41)	4,4 (23,76)
Monat 18								
n[2]	32	32	32	32	31	32	32	32
MW (SD)	75,1 (23,74)	60,3 (19,94)	77,8 (15,59)	74,8 (29,00)	77,2 (27,21)	68,9 (29,29)	85,5 (21,56)	63,1 (20,90)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18								
n[3]	31	31	31	31	30	31	31	31
MW (SD)	4,9 (25,53)	6,9 (19,02)	0,1 (13,43)	6,5 (31,65)	0,6 (34,11)	5,1 (36,82)	13,7 (28,75)	6,0 (21,68)
Monat 24								
n[2]	27	27	27	27	27	27	27	27
MW (SD)	70,0 (24,77)	59,8 (19,59)	78,9 (16,60)	72,4 (29,66)	75,9 (27,38)	68,1 (32,63)	81,5 (23,09)	63,9 (21,67)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24								
n[3]	26	26	26	26	26	26	26	26
MW (SD)	2,8 (31,10)	7,0 (17,55)	2,7 (14,64)	5,2 (28,74)	1,0 (34,59)	5,8 (34,58)	13,5 (34,45)	8,9 (25,75)

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	**Patienten mit CR/PR FAS (Infused) N = 61**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohl-befinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Monat 36								
n[2]	25	25	24	25	25	25	25	24
MW (SD)	73,4 (25,19)	58,0 (20,10)	80,8 (11,48)	77,9 (23,54)	83,3 (21,92)	73,6 (28,59)	82,0 (20,12)	64,1 (18,18)
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36								
n[3]	24	24	23	24	24	24	24	23
MW (SD)	2,5 (27,74)	7,8 (21,10)	3,7 (16,11)	12,6 (28,57)	9,0 (38,14)	11,3 (36,74)	13,5 (34,95)	7,9 (29,02)
Monat 48								
n[2]	15	15	15	15	15	15	15	15
MW (SD)	84,4 (23,08)	67,0 (19,57)	78,0 (12,07)	82,7 (23,67)	81,1 (19,02)	75,4 (29,64)	86,7 (21,89)	66,3 (16,16)
Veränderung von Studienbeginn[1] bis Monat 48								
n[3]	15	15	15	15	15	15	15	15
MW (SD)	2,1 (27,71)	7,1 (13,14)	-5,0 (12,96)	2,0 (24,55)	-6,1 (24,49)	-0,3 (37,17)	0,0 (28,35)	-1,3 (21,55)
Monat 60								
n[2]	18	18	18	18	18	17	18	18
MW (SD)	73,5 (22,36)	63,1 (18,50)	76,1 (15,77)	78,9 (19,60)	82,9 (25,00)	74,6 (25,14)	83,3 (24,25)	61,5 (17,18)
Veränderung von Studienbeginn[1] bis Monat 60								
n[3]	17	17	17	17	17	16	17	17
MW (SD)	5,9 (21,37)	9,9 (15,46)	0,3 (17,00)	10,0 (22,22)	8,3 (25,17)	7,2 (22,39)	15,4 (29,82)	4,4 (26,31)

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET (Datenschnitt 22. Dezember 2022)	**Patienten mit CR/PR FAS (Infused) N = 61**							
	Körperlicher Schmerz	**Allgemeine Gesundheits-wahrnehmung**	**Psychisches Wohl-befinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollen-funktion**	**Körperliche Rollen-funktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

[1] Studienbeginn = Die aktuelle Bewertung am oder vor dem Datum der Tisagenlecleucel-Infusion.

[2] n für jeden Zeitpunkt ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.

[3] n für die Veränderung gegenüber dem Studienbeginn ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score sowohl zu Studienbeginn als auch bei der hier betrachteten Studienvisite.

Quelle: [10] Tabelle 14.2-8.6

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Gesamtscores) – **ITT (enrolled)** – non-infused

Studie	**Tisagenlecleucel**	
JULIET **Datenschnitt 22. Dezember 2022**	**N = 52**	
	PCS	**MCS**
Screening		
n[1]	39	39
MW (SD)	41,9 (8,46)	47,7 (10,32)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
[1]: n ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.
Quelle: [62] Tabelle 61

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt **SF-36** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Subskalen) - **ITT (enrolled)** – non-infused

Studie	**Tisagenlecleucel**							
JULIET **Datenschnitt** **20. Dezember 2022**	**N = 52**							
	Körperliche Schmerzen	**Allgemeiner Gesundheits-zustand**	**Psychisches Wohlbefinden**	**Körperliche Funktions-fähigkeit**	**Emotionale Rollenfunktion**	**Körperliche Rollenfunktion**	**Soziale Funktions-fähigkeit**	**Vitalität**
Screening								
n[1]	40	41	41	39	39	39	41	41
MW (SD)	59,3 (26,11)	52,8 (17,81)	71,8 (18,29)	60,4 (25,35)	69,9 (28,59)	49,2 (30,42)	67,1 (27,06)	53,0 (24,21)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
[1]: n ist die Anzahl der Patienten ohne fehlenden Score zu diesem Zeitpunkt.
Quelle: [62] Tabelle 64

Der **SF-36-Fragebogen** wurde zu Studienbeginn von 110 Patienten (95,7 %) ausgefüllt. Nach 12 Monaten betrug die Rücklaufquote bezogen auf die Zahl der Patienten, für die eine Erhebung zu erwarten war, 63,6 %, nach 24 Monaten 64,3 % und nach 36 Monaten 61,5 % (Tabelle 4-77). Unter den Patienten mit CR oder PR lagen die Rücklaufquoten noch höher, nämlich zu Studienbeginn bei 95,1 %, nach 12 Monaten bei 74,5 %, nach 24 Monaten bei 73,0 % und nach 36 Monaten bei 64,9 % (Tabelle 4-78). Lediglich zum Ende der Beobachtungszeit fiel die Rücklaufquote in beiden Populationen auf Werte um 50 % oder weniger ab (Tabelle 4-77,

Tabelle 4-78). Die Rücklaufquoten liegen somit über einen langen Zeitraum über oder im Bereich von 70 % und sind somit ausreichend hoch, um valide Aussagen zum Behandlungseffekt von Tisagenlecleucel treffen zu können.

Die Ergebnisdarstellung erfolgt für Patienten der FAS-Population (Tabelle 4-79 bis Tabelle 4-81) sowie für Patienten des FAS, die eine partielle oder vollständige Remission erreicht haben (Tabelle 4-82 bis Tabelle 4-84). Da der SF-36-Fragebogen bei nicht infundierten Patienten nur zum Screening erhoben wurde, wurden Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn für die ITT-Population nicht erfasst. Die Mittelwerte zu Studienbeginn für PCS und MCS lagen bei der FAS-Population bei 44,5 bzw. 47,9 Punkten (Tabelle 4-79) und bei nicht infundierten Patienten der ITT-Population bei 41,9 bzw. 47,7 Punkten (Tabelle 4-85).

Wie die Darstellung der Ergebnisse für die FAS-Population zeigt, ergab sich sowohl für die beiden Gesamtscores PCS und MCS als auch für alle 8 Subskalen im Studienverlauf zu nahezu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn (siehe hierzu auch die graphische Darstellung der Veränderung der Werte von PCS und MCS im Studienverlauf in Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21). Eine klinisch relevante Verbesserung für PCS und MCS, beurteilt anhand des Responsekriteriums von 3 Punkten, erreichten nach 12 Monaten 41,2 % bzw. 29,4 % der Patienten. Nach 36 Monaten betrug der Anteil der Responder 39,1 % bzw. 47,8 %. Bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite lag der Anteil der Responder für PCS bzw. MCS bei 20,6 % bzw. 17,6 % nach 12 Monaten und bei 26,1 % bzw. 21,7 % nach 36 Monaten.

Vergleichbare oder teilweise sogar bessere Ergebnisse waren auch für Patienten mit kompletter oder partieller Remission (N = 61) zu beobachten. Bei Betrachtung der MID von 3 Punkten lag der Anteil der Responder für PCS bzw. MCS bei 41,2 % bzw. 29,4 % nach 12 Monaten und bei 39,1 % bzw. 47,8 % nach 36 Monaten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite erreichten nach 12 Monaten 20,6 % bzw. 17,6 % und nach 36 Monaten 26,1 % bzw. 21,7 % eine klinisch relevante Verbesserung. Auch hier waren die positiven Veränderungen gegenüber Studienbeginn nicht nur für die beiden Gesamtscores, sondern auch für alle 8 Subskalen zu nahezu allen Zeitpunkten ersichtlich.

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Rasse deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

4.3.2.3.3.4 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-87: Operationalisierung von **Unerwünschte Ereignisse** – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
JULIET	Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE): Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht. UE sind in der Studie JULIET wie folgt definiert: Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Anzeichen, 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. Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht. In einer Kausalitäts-bewertung dokumentiert der Prüfarzt einen möglichen Zusammenhang eines UE mit der Behandlung. Therapieassoziierte UE schließen alle Ereignisse ein, die vom Prüfarzt als möglicherweise, wahrscheinlich oder definitiv mit der Studienmedikation zusammen-hängend eingeschätzt wurden. Nicht therapieassoziierte UE umfassen alle Ereignisse, die vom Prüfarzt als nicht oder unwahrscheinlich mit der Studienmedikation zusammen-hängend eingeschätzt wurden. Die Erhebung von UE während eines Krankenhaus-aufenthalts erfolgt mittels eines speziell dafür konzipierten CRF, welcher die Tisagen-lecleucel bedingte Toxizität, Schwere, Intervention und das Ansprechen auf diese Intervention erfasste. Alle UE wurden nach MedDRA Version 20.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 4.03 vorgenommen. Falls für das gewünschte UE keine Schweregradeinteilung gemäß CTCAE existiert, wird das UE als mild, moderat, schwer oder lebensbedrohlich eingestuft. Grad 5 (Tod) der CTCAE-Klassifizierung wird nicht vorgenommen, sondern diese Information wird über den Mortalitätsberichtsbogen erfasst. Die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte nicht anhand des CTCAE-Systems, sondern anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS). Die Unterteilung erfolgt in 4 Schweregrade: • Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert. Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika. • Grad 2: Moderate/mittelschwere Reaktion, Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfehlfunktionen bedingt durch das Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des Zytokin-Freisetzungssyndroms • Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen erfordern • Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung

Studie	Operationalisierung
	erfordert Erfassung UE in Prä-Infusionsphase: Unerwünschte Ereignisse, die vor dem Verabreichen der Studienmedikation (einschließlich Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) auftreten, werden nur dann erfasst, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Alle Infektionen • Alle klinischen UE Grad ≥ 3 • Alle klinisch signifikanten Laborwertveränderungen nach Einschätzung des Prüfarztes • Alle durch den Studienablauf bedingten UE • Alle UE, die zum Abbruch der Studie führen Erfassung UE nach Infusion bis Monat 12: Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle neuen und sich verschlechternden UE, inklusive Laborwertveränderungen, erfasst, die nach Einschätzung des Prüfarztes klinisch signifikant waren, unabhängig von der Kausalität. Erfassung UE von Monat 13 bis Monat 60 oder nach Ende der primären Nachbeobachtung Von Monat 13 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten: • Ereignisse, die zum Tod führen • Durch den Studienablauf bedingte UE • Infektionen: o Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Bedürfen anti-infektiöser Behandlung • Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung • Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention • Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen • Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung • Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen • Positives Testergebnis für replikationsfähige Lentiviren • Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens • Neue Malignität (T-Zell & Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Hepatitis-B-Reaktivierung Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) Als schwerwiegende UE (SUE) wurden folgende UE definiert: • Tödlich oder lebensbedrohend • Resultiert in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit • Führt zu einer angeborenen Fehlbildung oder einem Geburtsdefekt • Erforderte eine medizinische Behandlung oder einen operativen Eingriff, um oben gelistete Folgen zu vermeiden

Studie	Operationalisierung
	• Führt zu Hospitalisierung oder verlängert diese • Hospitalisierung aus folgenden Gründen sollte nicht als SUE berichtet werden: o Routine-Behandlung oder Kontrolle des DLBCL, welche nicht mit einer Verschlechterung assoziiert ist o Elektive oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits existierenden Erkrankung, welche nicht in Zusammenhang mit dem DLBCL steht und welche sich nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung nicht verschlechtert hat o Soziale Gründe und Kurzzeitpflege ohne Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes des Patienten • Kein SUE ist die Behandlung in einer Notfallambulanz, welche nicht zu einer stationären Aufnahme führt und wobei die oben genannten Kriterien für ein SUE nicht erfüllt werden. <u>Erfassung SUE in Prä-Infusionsphase</u> Alle SUE, die folgende Kriterien erfüllen: • Ereignisse, die zum Tod führen • Pulmonale oder kardiale Abnormalitäten • Infektionen • Durch den Studienablauf bedingte Ereignisse • Alle UE, welche die Bedingungen für schwerwiegende UE erfüllen • Veränderungen im Gesundheitszustand, die den Patienten von der weiteren Behandlung ausschließen • Weitere Änderungen im Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des Prüfarztes einen potentiellen Einfluss auf die Lymphozytendepletion oder CAR-T-Zell-Behandlung haben <u>Erfassung SUE nach Infusion bis Monat 12</u> Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle SUE unabhängig von der Kausalität erfasst. <u>Erfassung SUE von Monat 13 bis Monat 60 oder Ende der primären Nachbeobachtung</u> Von Monat 13 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten: • Ereignisse, die zum Tod führen • Durch den Studienablauf bedingte UE • Infektionen: o Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen: • Bedürfen anti-infektiöser Behandlung ODER • Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung ODER • Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention • Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen • Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung • Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des Prüfarztes mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen • Positive RCL-Testergebnisse • Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens • Neue Malignität (T-Zell & Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität

Studie	Operationalisierung
	• Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) • Hepatitis-B-Reaktivierung Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. bei vorzeitigem Ausscheiden Die Erfassung von SUE nach Monat 60 bzw. der End-of-Treatment-Visite (bei frühzeitigem Ausscheiden aus der Studie) erfolgte nur, wenn der Prüfarzt einen kausalen Zusammenhang mit dem Prüfmedikament vermutete. Die halbjährige und jährliche Evaluierung erfolgt innerhalb einer separaten Studie zur Langzeit-Nachbeobachtung gemäß den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden für 15 Jahre. UE von besonderem Interesse (AESI: Adverse events of special interest) AESI sind UE der Prüfmedikation, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht klinischer und bereits vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor definiert werden. Die Definition dieser AESI wird periodisch anhand neuer Erkenntnisse überprüft und ggf. angepasst. Eine umfassende Beschreibung der AESI für Tisagenlecleucel ist im Risk Management Plan (RMP), Datenanalyseplan (DAP) und im CSR zu finden. UE von besonderem Interesse, die im Risk Management Plan (RMP) als wichtige identifizierte Risiken spezifiziert wurden: • Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) • Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie • Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien • Infektionen • Tumorlysesyndrom • Schwerwiegende neurologische Ereignisse * UE von besonderem Interesse, die im RMP als wichtige potenzielle Risken aufgeführt sind: • Neuauftreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung • Exazerbation der Graft-versus-Host-Reaktion • Sekundäre maligne Erkrankungen (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo/Monoklonalität) • Hirnödem • Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren • Übertragung von Infektionserregern • Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes Analysepopulationen Die Auswertung erfolgte auf Basis aller eingeschlossenen Patienten für UE, die zwischen Einschluss in die Studie bis Beginn der Therapie erhoben wurden, bzw. auf Basis der Sicherheitspopulation für alle weiteren Studienphasen. Dargestellte Analysen Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3 und 4 sowie SUE vorgelegt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt. UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE werden zudem jeweils nach SOC und PT abgebildet, falls • UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind,

Studie	Operationalisierung
	• UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind sowie • UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind. Weiter wird die Häufigkeit von AESI – basierend sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken – berichtet. Für jedes AESI werden jeweils UE differenziert nach Schweregrad sowie schwerwiegende UE berichtet. Es werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022 dargestellt.
LTFU (A2205B)	<u>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</u> Ein UE umfasst jedes ungünstige Ereignis, jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Gebrauch eines Studien-Arzneimittels auftritt, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit dem Arzneimittel angenommen wird oder nicht. UE sind in der Studie LTFU A2205B wie folgt definiert: Auftreten von (oder Verschlimmerung von bereits bestehenden) unerwünschten Zeichen, Symptomen, medizinischen Zuständen nach Aufnahme in die Langzeit-Nachbeobachtung. Das unerwünschte Ereignis kann zeitlich oder kausal mit der Anwendung des Prüfpräparates verbunden sein, muss es aber nicht. Abweichungen von Laborparametern oder -tests wurden als UE gewertet, wenn diese mit klinischen Zeichen oder Symptomen einhergehen, welche als klinisch relevant/signifikant erachtet wurden und einer Therapie bedürfen. Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und auch jederzeit durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig untersucht und im eCRF dokumentiert. Alle UE wurden nach MedDRA Version 23.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 5.0 vorgenommen. <u>Patienten mit UE Grad 3 und Patienten mit UE Grad 4</u> UE wurden differenziert nach Schweregrad auf Patientenebene dargestellt. <u>Patienten mit Therapieabbruch aufgrund UE</u> Therapieabbruch aufgrund von UE wird für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt. <u>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</u> SUE sind Ereignisse mit folgender Definition: • Fatal oder lebensbedrohlich • Führen zu persistierender oder signifikanter Behinderung • Führen zu einer/m Anomalie/Geburtsdefekt • Medizinisch signifikant, d. h. ein den Patienten gefährdendes Ereignis oder Ereignis, was einer medizinischen oder chirurgischen Intervention zur Verhinderung der oben aufgelisteten Folgen bedarf • Ereignisse, die zu Hospitalisierungen oder zur Verlängerung einer bestehenden Hospitalisierung führen. Eine ambulante Notfallbehandlung, die nicht zu einer Hospitalisierung führt und bei der es sich um ein Ereignis handelt, das keine der oben genannten Definitionen für ein SAE erfüllt, ist kein SAE. Hospitalisierungen werden nicht als SUE gewertet, wenn diese einen der folgenden

Studie	Operationalisierung
	Gründe hat: • Routinemäßige Behandlung oder Überwachung der untersuchten Grunderkrankung, die nicht mit einer Verschlechterung des Zustands verbunden ist • Elektive oder im Voraus geplante Behandlung einer bereits bestehenden Erkrankung, die nicht im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen • Jede neue Krebsbehandlung für die Grunderkrankung nach einer CAR-T-Therapie oder ein Krankenhausaufenthalt aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung • Soziale Gründe und Entlastungspflege, wenn sich der Allgemeinzustand des Patienten nicht verschlechtert hat Patienten mit UE von speziellem Interesse (AESI: Adverse events of special interest) Für diese Zwischenanalyse wurden die AESI auf der Grundlage wichtiger identifizierter Risiken und wichtiger potenzieller Risiken ermittelt. Der aggregierte PT, der zur Identifizierung der AESI verwendet wurde, basierte auf der benutzerdefinierten MedDRA-Abfrage (CMQ), der standardisierten MedDRA-Abfrage (SMQ) und PTs unter Verwendung von MedDRA Version 23.0. Die Suchstrategie ist in Appendix 16.2.7 aufgeführt [68]. Die Kausalitätsbeziehung wurde wie folgt definiert: im Zusammenhang mit der Prüfbehandlung (CTL019) oder einer anderen Studienbehandlung (andere Zelltherapien, andere Studienbehandlungen wie HSCT) oder beides. **Studienphasen mit abweichender Erfassung der UE** Folgende UE sollen unabhängig von der Kausalität und Studienphase gemeldet werden: • UE, die zum Tod führten • Schwerwiegende neurologische Störungen • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie • Schwere verlängerte B-Zell-Depletion/Agammaglobulinämie • Neuauftreten oder Verschlimmerung einer Autoimmunerkrankung • Schwere hämatologische Störungen (einschließlich aplastischer Anämie und Knochenmarkversagen) • Positives RCL-Testergebnis • Neues sekundäres T-Zell- oder Nicht-T-Zell-Malignom, welches nicht das primäre zugrunde liegende Malignom ist • Sequenzierungsergebnis der Vektor-Insertionsstelle mit einem Mono- oder Oligoklonalitätsmuster oder an einer Stelle in der Nähe eines bekannten menschlichen Onkogens Zeit ab Einschluss in die Studie bis Monat 60 nach Beginn der Therapie: Alle schweren UE ≥ Grad 3 und alle SUE unabhängig vom Schweregrad mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. UE mit einem eindeutigen Kausalzusammenhang mit einer anderen nachfolgenden Behandlung (z.B. einer HSCT) und ohne kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt sind nicht meldepflichtig. Monat 60 bis 15 Jahre nach Infusion: Jegliche SUEs mit einem möglichen Kausalzusammenhang mit dem CAR-T-Produkt. UE mit einem eindeutigen Kausalzusammenhang mit einer anderen nachfolgenden Behandlung (z.B. einer HSCT) und ohne kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt sind nicht meldepflichtig. Analysepopulationen: Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation.

Studie	Operationalisierung
	Dargestellte Analysen: Im vorliegenden Dossier werden Auswertungen jeweils zur Gesamtrate der UE jeglichen Schweregrads, UE getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3 und 4 sowie SUE vorgelegt. Der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund von UE wird für Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt. UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE werden zudem jeweils nach SOC und PT abgebildet, falls • UE bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten sind, • UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten sind sowie • UE (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten sind. Weiter wird die Häufigkeit von AESI – basierend sowohl auf identifizierten als auch auf potenziellen Risiken – berichtet. Für jedes AESI werden jeweils UE differenziert nach Schweregrad sowie schwerwiegende UE berichtet. Es werden die Ergebnisse des Datenschnitts vom 03. Mai 2022 dargestellt.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. * Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie.	

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

Bei den eingeschlossenen Studien **(JULIET, LTFU (A2205B))** handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit UE …, n (%)	vor Behandlung N = 167	während Lympho-depletion N' = 109	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 100	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 47
UE, alle CTCAE-Grade	**144 (86,2)**	**90 (82,6)**	**115 (100)**	**115 (100)**	**71 (71,0)**	**36 (76,6)**
CTCAE-Grad 1	2 (1,2)	18 (16,5)	3 (2,6)	6 (5,2)	8 (8,0)	5 (10,6)
CTCAE-Grad 2	26 (15,6)	22 (20,2)	7 (6,1)	11 (9,6)	12 (12,0)	11 (23,4)
CTCAE-Grad 3	43 (25,7)	22 (20,2)	31 (27,0)	35 (30,4)	25 (25,0)	14 (29,8)
CTCAE-Grad 4	73 (43,7)	28 (25,7)	74 (64,3)	63 (54,8)	26 (26,0)	6 (12,8)
UE, CTCAE-Grad 3/4	**116 (69,5)**	**50 (45,9)**	**105 (91,3)**	**98 (85,2%)**	**51 (51,0)**	**20 (42,6)**
SUE	**73 (43,7)**	**8 (7,3)**	**84 (73,0)**	**56 (48,7)**	**30 (30,0)**	**19 (40,4)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.

Quelle: [10] Tabelle 14.3.1-1.4, Tabelle 14.3.1-2.2, Tabelle 14.3.1-3.3; [62] Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 81

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patienten oder die bei mehr als 10 (und mindestens 1 %) der Patienten** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit UE …, n (%) **SOC** **PT**	vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**80 (47,9)**	**32 (29,4)**	**74 (64,3)**	**72 (62,6)**	**21 (21,0)**	**5 (10,6)**
Anämie	56 (33,5)	21 (19,3)	55 (47,8)	50 (43,5)	14 (14,0)	n.e.
Febrile Neutropenie	26 (15,6)	n.e.	19 (16,5)	17 (14,8)	n.e.	n.e.
Neutropenie	12 (7,2)	n.e.	23 (20,0)	20 (17,4)	n.e.	n.e.
Thrombozytopenie	15 (9,0)	n.e.	15 (13,0)	12 (10,4)	n.e.	n.e.
Herzerkrankungen	**24 (14,4)**	**n.e.**	**27 (23,5)**	**24 (20,9)**	**n.e.**	**n.e.**
Tachykardie	n.e.	n.e.	12 (10,4)	11 (9,6)	n.e.	n.e.
Augenerkrankungen	**n.e.**	**n.e.**	**15 (13,0)**	**10 (8,7)**	**n.e.**	**n.e.**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**51 (30,5)**	**38 (34,9)**	**80 (69,6)**	**65 (56,5)**	**31 (31,0)**	**n.e.**
Abdominalschmerz	10 (6,0)	n.e.	10 (8,7)	10 (8,7)	n.e.	n.e.
Diarrhö	11 (6,6)	n.e.	36 (31,3)	31 (27,0)	n.e.	n.e.
Erbrechen	14 (8,4)	n.e.	10 (8,7)	n.e.	n.e.	n.e.
Obstipation	11 (6,6)	10 (9,2)	19 (16,5)	11 (9,6)	n.e.	n.e.
Übelkeit	13 (7,8)	24 (22,0)	33 (28,7)	28 (24,3)	n.e.	n.e.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**57 (34,1)**	**27 (24,8)**	**86 (74,8)**	**76 (66,1)**	**24 (24,0)**	**6 (12,8)**
Fatigue	17 (10,2)	12 (11,0)	30 (26,1)	21 (18,3)	10 (10,0)	n.e.
Fieber	28 (16,8)	n.e.	41 (35,7)	35 (30,4)	n.e.	n.e.
Grippeähnliche Erkrankung	n.e.	n.e.	10 (8,7)	n.e.	n.e.	n.e.
Ödem peripher	n.e.	n.e.	17 (14,8)	14 (12,2)	n.e.	n.e.
Schüttelfrost	n.e.	n.e.	14 (12,2)	14 (12,2)	n.e.	n.e.
Leber- und Gallenerkrankungen	**n.e.**	**n.e.**	**11 (9,6)**	**10 (8,7)**	**n.e.**	**n.e.**

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
Patienten mit UE …, n (%) **SOC** **PT**			post-Infusion			
	vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Erkrankungen des Immunsystems	**n.e.**	**n.e.**	**71 (61,7)**	**68 (59,1)**	**n.e.**	**n.e.**
Zytokin-Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	66 (57,4)	66 (57,4)	n.e.	n.e.
Hypogamma-globulinämie	n.e.	n.e.	10 (8,7)	n.e.	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**78 (46,7)**	**15 (13,8)**	**70 (60,9)**	**43 (37,4)**	**41 (41,0)**	**22 (46,8)**
Harnwegsinfektion	11 (6,6)	n.e.	10 (8,7)	n.e.	n.e.	n.e.
Infektion der oberen Atemwege	n.e.	n.e.	15 (13,0)	n.e.	n.e.	n.e.
Pneumonie	15 (9,0)	n.e.	14 (12,2)	n.e.	n.e.	7 (14,9)
Sepsis	11 (6,6)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Influenza	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	5 (10,6)
Sinusitis	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	5 (10,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**15 (9,0)**	**n.e.**	**19 (16,5)**	**11 (9,6)**	**n.e.**	**n.e.**
Untersuchungen	**73 (43,7)**	**40 (36,7)**	**85 (73,9)**	**75 (65,2)**	**34 (34,0)**	**6 (12,8)**
Gewicht vermindert	10 (6,0)	n.e.	14 (12,2)	10 (8,7)	n.e.	n.e.
Kreatinin im Blut erhöht	n.e.	n.e.	12 (10,4)	12 (10,4)	n.e.	n.e.
Leukozytenzahl vermindert	24 (14,4)	19 (17,4)	41 (35,7)	36 (31,3)	10 (10,0)	n.e.
Neutrophilenzahl vermindert	20 (12,0)	15 (13,8)	40 (34,8)	37 (32,2)	11 (11,0)	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	31 (18,6)	10 (9,2)	39 (33,9)	38 (33,0)	10 (10,0)	n.e.
Lymphozytenzahl vermindert	14 (8,4)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**45 (26,9)**	**16 (14,7)**	**56 (48,7)**	**52 (45,2)**	**15 (15,0)**	**n.e.**
Appetit vermindert	10 (6,0)	n.e.	16 (13,9)	13 (11,3)	n.e.	n.e.
Hypokaliämie	18 (10,8)	n.e.	26 (22,6)	22 (19,1)	n.e.	n.e.
Hypomagnesiämie	n.e.	n.e.	19 (16,5)	19 (16,5)	n.e.	n.e.

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
Patienten mit UE …, n (%) **SOC** **PT**	vor Behandlung	während Lympho-depletion	post-Infusion Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Hypophosphatämie	12 (7,2)	n.e.	19 (16,5)	17 (14,8)	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**25 (15,0)**	**n.e.**	**50 (43,5)**	**34 (29,6)**	**23 (23,0)**	**n.e.**
Arthralgie	n.e.	n.e.	16 (13,9)	n.e.	n.e.	n.e.
Schmerz in einer Extremität	n.e.	n.e.	11 (9,6)	n.e.	n.e.	n.e.
Rückenschmerzen	11 (6,6)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	**n.e.**	**n.e.**	**17 (14,8)**	**n.e.**	**n.e.**	**8 (17,0)**
Erkrankungen des Nervensystems	**30 (18,0)**	**n.e.**	**57 (49,6)**	**46 (40,0)**	**16 (16,0)**	**n.e.**
Kopfschmerzen	n.e.	n.e.	24 (20,9)	21 (18,3)	n.e.	n.e.
Schwindelgefühl	n.e.	n.e.	14 (12,2)	12 (10,4)	n.e.	n.e.
Psychiatrische Erkrankungen	**23 (13,8)**	**n.e.**	**34 (29,6)**	**29 (25,2)**	**n.e.**	**n.e.**
Angst	n.e.	n.e.	12 (10,4)	n.e.	n.e.	n.e.
Verwirrtheitszustand	n.e.	n.e.	10 (8,7)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**22 (13,2)**	**n.e.**	**22 (19,1)**	**18 (15,7)**	**n.e.**	**n.e.**
Akute Nierenschädigung	14 (8,4)	n.e.	10 (8,7)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**37 (22,2)**	**12 (11,0)**	**54 (47,0)**	**39 (33,9)**	**18 (18,0)**	**11 (23,4)**
Dyspnoe	17 (10,2)	n.e.,	19 (16,5)	17 (14,8)	n.e.	n.e.
Husten	n.e.	n.e.	20 (17,4)	10 (8,7)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**16 (9,6)**	**n.e.**	**42 (36,5)**	**32 (27,8)**	**12 (12,0)**	**n.e.**

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
Patienten mit UE …, n (%) **SOC** **PT**			post-Infusion			
	vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Gefäßerkrankungen	**26 (15,6)**	**n.e.**	**40 (34,8)**	**33 (28,7)**	**n.e.**	**n.e.**
Hypotonie	11 (6,6)	n.e.	29 (25,2)	27 (23,5)	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [62] Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 81

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3/4) nach SOC und PT**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1 % der Patienten** auftraten, aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit schweren UE …, n (%) **SOC** **PT**	vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**71 (42,5)**	**24 (22,0)**	**65 (56,5)**	**62 (53,9)**	**18 (18,0)**	**4 (8,5)**
Anämie	41 (24,6)	15 (13,8)	45 (39,1)	41 (35,7)	10 (10,0)	n.e.
Febrile Neutropenie	26 (15,6)	n.e.	19 (16,5)	17 (14,8)	n.e.	n.e.
Neutropenie	12 (7,2)	n.e.	23 (20,0)	20 (17,4)	9 (9,0)	n.e.
Thrombozytopenie	15 (9,0)	n.e.	14 (12,2)	11 (9,6)	8 (8,0)	n.e.
Herzerkrankungen	**9 (5,4)**	**n.e.**	**11 (9,6)**	**8 (7,0)**	**n.e.**	**n.e.**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**20 (12,0)**	**n.e.**	**17 (14,8)**	**10 (8,7)**	**6 (6,0)**	**n.e.**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**18 (10,8)**	**n.e.**	**18 (15,7)**	**12 (10,4)**	**5 (5,0)**	**n.e.**
Ermüdung	n.e.	n.e.	7 (6,1)	n.e.	n.e.	n.e.
Fieber	10 (6,0)	n.e.	6 (5,2)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	**n.e.**	**n.e.**	**31 (30,0)**	**28 (24,3)**	**n.e.**	**n.e.**
Zytokin-Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	26 (22,6)	26 (22,6)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**48 (28,7)**	**n.e.**	**40 (34,8)**	**22 (19,1)**	**18 (18,0)**	**10 (21,3)**
Pneumonie	12 (7,2)	n.e.	10 (8,7)	n.e.	n.e.	4 (8,5)
Sepsis	11 (6,6)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**9 (5,4)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Untersuchungen	**59 (35,3)**	**32 (29,4)**	**68 (59,1)**	**61 (53,0)**	**22 (22,0)**	**n.e.**
Leukozytenzahl vermindert	22 (13,2)	18 (16,5)	37 (32,2)	32 (27,8)	10 (10,0)	n.e.

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit schweren UE …, n (%) **SOC** **PT**	vor Behandlung N = 167	während Lympho-depletion N' = 109	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 100	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 47
Neutrophilenzahl vermindert	20 (12,0)	13 (11,9)	39 (33,9)	36 (31,3)	10 (10,0)	n.e.
Thrombozytenzahl vermindert	29 (17,4)	n.e.	32 (27,8)	31 (27,0)	8 (8,0)	n.e.
Lymphozytenzahl vermindert	14 (8,4)	8 (7,3)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**29 (17,4)**	**7 (6,4)**	**33 (28,7)**	**29 (25,2)**	**7 (7,0)**	**n.e.**
Hypokaliämie	n.e.	n.e.	10 (8,7)	6 (5,2)	n.e.	n.e.
Hypophosphatämie	n.e.	n.e.	15 (13,0)	13 (11,3)	n.e.	n.e.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**11 (6,6)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	**n.e.**	**n.e.**	**10 (8,7)**	**n.e.**	**n.e.**	**6 (12,8)**
Myelodysplastisches Syndrom	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4 (8,5)
Erkrankungen des Nervensystems	**13 (7,8)**	**n.e.**	**16 (13,9)**	**12 (10,4)**	**5 (5,0)**	**n.e.**
Psychiatrische Erkrankungen	**n.e.**	**n.e.**	**10 (8,7)**	**8 (7,0)**	**n.e.**	**n.e.**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**n.e.**	**n.e.**	**10 (8,7)**	**7 (6,1)**	**n.e.**	**n.e.**
Akute Nierenschädigung	n.e.	n.e.	6 (5,2)	n.e.	n.e.	n.e.
Gefäßerkrankungen	**12 (7,2)**	**n.e.**	**11 (9,6)**	**10 (8,7)**	**n.e.**	**n.e.**
Hypotonie	n.e.	n.e.	10 (8,7)	9 (7,8)	n.e.	n.e.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**20 (12,0)**	**n.e.**	**17 (14,8)**	**13 (11,3)**	**n.e.**	**5 (10,6)**
Dyspnoe	9 (5,4)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit schweren UE …, n (%) **SOC** **PT**	vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht. Quelle: [62] Tabelle 79, Tabelle 80, Tabelle 81						

Tabelle 4-91: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten)** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit SUE …, n (%) **SOC** **PT**	Vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**23 (13,8)**	**n.e.**	**17 (14,8)**	**12 (10,4)**	**n.e.**	**n.e.**
Febrile Neutropenie	19 (11,4)	n.e.	10 (8,7)	7 (6,1)	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**12 (7,2)**	**n.e.**	**8 (7,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**21 (12,6)**	**n.e.**	**18 (15,7)**	**9 (7,8)**	**6 (6,0)**	**3 (6,4)**
Fieber	14 (8,4)	n.e.	9 (7,8)	n.e.	n.e.	n.e.
Erkrankungen des Immunsystems	**n.e.**	**n.e.**	**31 (27,0)**	**31 (27,0)**	**n.e.**	**n.e.**
Zytokin-Freisetzungssyndrom	n.e.	n.e.	31 (27,0)	31 (27,0)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**36 (21,6)**	**n.e.**	**26 (22,6)**	**7 (6,1)**	**13 (13,0)**	**9 (19,1)**

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
Pneumonie	9 (5,4)	n.e.	9 (7,8)	n.e.	n.e.	5 (10,6)
Sepsis	9 (5,4)	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.
Untersuchungen	**n.e.**	**n.e.**	**8 (7,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**11 (6,6)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	**n.e.**	**n.e.**	**12 (10,4)**	**n.e.**	**n.e.**	**7 (14,9)**
Myelodysplastisches Syndrom	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	n.e.	4 (8,5)
Erkrankungen des Nervensystems	**n.e.**	**n.e.**	**10 (8,7)**	**7 (6,1)**	**n.e.**	**n.e.**
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**n.e.**	**n.e.**	**7 (6,1)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**13 (7,8)**	**n.e.**	**13 (11,3)**	**8 (7,0)**	**n.e.**	**4 (8,5)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [10] Tabelle 14.3.1-1.4, Tabelle 14.3.1-2.2, Tabelle 14.3.1-3.3

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167**		**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit AESI …, n (%)	Vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Gesamt	**116 (69,5)**	**57 (52,3)**	**107 (93,0)**	**104 (90,4)**	**55 (55,0)**	**32 (68,1)**
CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	3 (2,8)	5 (4,3)	7 (6,1)	2 (2,0)	6 (12,8)
CTCAE-Grad 2	19 (11,4)	7 (6,4)	4 (3,5)	4 (3,5)	15 (15,0)	10 (21,3)
CTCAE-Grad 3	29 (17,4)	21 (19,3)	26 (22,6)	30 (26,1)	16 (16,0)	12 (25,5)
CTCAE-Grad 4	67 (40,1)	26 (23,9)	72 (62,6)	63 (54,8)	22 (22,0)	4 (8,5)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	**0**	**0**	**66 (57,4)**	**66 (57,4)**	**0**	**0**
CTCAE-Grad 1	0	0	16 (13,9)	16 (13,9)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	24 (20,9)	24 (20,9)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	16 (13,9)	16 (13,9)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	10 (8,7)	10 (8,7)	0	0
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	**4 (2,4)**	**0**	**22 (19,1)**	**7 (6,1)**	**13 (13,0)**	**3 (6,4)**
CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	0	6 (5,2)	1 (0,9)	5 (5,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 2	3 (1,8)	0	8 (7,0)	2 (1,7)	4 (4,0)	2 (4,3)
CTCAE-Grad 3	0	0	8 (7,0)	4 (3,5)	4 (4,0)	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0	0
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	**93 (55,7)**	**48 (44,0)**	**90 (78,3)**	**88 (76,5)**	**32 (32,0)**	**11 (23,4)**
CTCAE-Grad 1	1 (0,6)	2 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (1,0)	2 (4,3)
CTCAE-Grad 2	7 (4,2)	2 (1,8)	1 (0,9)	1 (0,9)	2 (2,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 3	31 (18,6)	18 (16,5)	21 (18,3)	28 (24,3)	7 (7,0)	4 (8,5)
CTCAE-Grad 4	54 (32,3)	26 (23,9)	67 (58,3)	57 (49,6)	22 (22,0)	4 (8,5)
Infektionen	**78 (46,7)**	**15 (13,8)**	**70 (60,9)**	**43 (37,4)**	**41 (41,0)**	**22 (46,8)**
CTCAE-Grad 1	2 (1,2)	1 (0,9)	5 (4,3)	7 (6,1)	4 (4,0),	3 (6,4)
CTCAE-Grad 2	28 (16,8)	11 (10,1)	25 (21,7)	14 (12,2)	19 (19,0)	9 (19,1)

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit AESI …, n (%)	Vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
CTCAE-Grad 3	30 (18,0)	3 (2,8)	33 (28,7)	20 (17,4)	14 (14,0)	9 (19,1)
CTCAE-Grad 4	18 (10,8)	0	7 (6,1)	2 (1,7)	4 (4,0)	1 (2,1)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse*	**17 (10,2)**	**3 (2,8)**	**27 (23,5)**	**23 (20,0)**	**5 (5,0)**	**1 (2,1)**
CTCAE-Grad 1	3 (1,8)	1 (0,9)	7 (6,1)	6 (5,2),	1 (1,0)	0
CTCAE-Grad 2	4 (2,4)	1 (0,9)	5 (4,3)	4 (3,5)	1 (1,0)	0
CTCAE-Grad 3	6 (3,6)	1 (0,9)	10 (8,7)	8 (7,0)	3 (3,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 4	4 (2,4)	0	5 (4,3)	5 (4,3)	0	0
Tumorlysesyndrom	**5 (3,0)**	**0**	**2 (1,7)**	**2 (1,7)**	**0**	**0**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

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

Quelle: [62] Tabelle 109, Tabelle 110, Tabelle 111

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf den potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167**		**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115**			
Patienten mit AESI…, n (%)	Vor Behandlung N = 167	während Lympho-depletion N' = 109	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 115	innerhalb 8 Wochen nach Infusion N' = 115	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion N' = 100	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion N' = 47
Gesamt	**15 (9,0)**	**2 (1,8)**	**35 (30,4)**	**18 (15,7)**	**10 (10,0)**	**12 (25,5)**
CTCAE-Grad 1	3 (1,8)	1 (0,9)	2 (1,7)	1 (0,9)	2 (2,0)	0
CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	0	12 (10,4)	7 (6,1)	3 (3,0)	6 (12,8)
CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	1 (0,9)	11 (9,6)	5 (4,3)	3 (3,0)	3 (6,4)
CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	0	10 (8,7)	5 (4,3)	2 (2,0)	3 (6,4)
Sekundäre maligne Erkrankungen	**1 (0,6)**	**1 (0,9)**	**13 (11,3)**	**1 (0,9)**	**4 (4,0)**	**8 (17,0)**
CTCAE-Grad 1	0	0	1 (0,9)	0	1 (1,0)	0
CTCAE-Grad 2	0	0	3 (2,6)	1 (0,9)	0	2 (4,3)
CTCAE-Grad 3	1 (0,6)	1 (0,9)	4 (3,5)	0	1 (1,0)	3 (6,4)
CTCAE-Grad 4	0	0	5 (4,3)	0	2 (2,0)	3 (6,4)
Neuauftreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	**14 (8,4)**	**0**	**28 (24,3)**	**17 (14,8)**	**8 (8,0)**	**5 (10,6)**
CTCAE-Grad 1	3 (1,8)	1 (0,9)	3 (2,6)	1 (0,9)	2 (2,0)	1 (2,1)
CTCAE-Grad 2	6 (3,6)	0	13 (11,3)	6 (5,2)	4 (4,0)	4 (8,5)
CTCAE-Grad 3	3 (1,8)	1 (0,9)	7 (6,1)	5 (4,3)	2 (2,0)	0
CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	0	5 (4,3)	5 (4,3)	0	0
Hirnödem	**0**	**0**	**1 (0,9)**	**1 (0,9)**	**0**	**0**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [62] Tabelle 265, Tabelle 266, Tabelle 267

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167**		**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit SAESI …, n (%)	Vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Gesamt	**48 (28,7)**	**3 (2,8)**	**64 (55,7)**	**44 (38,3)**	**17 (17,0)**	**13 (27,7)**
CTCAE-Grad 1	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0	7 (6,1)	8 (7,0)	0	0
CTCAE-Grad 3	20 (12,0)	2 (1,8)	28 (24,3)	18 (15,7)	9 (9,0)	10 (21,3)
CTCAE-Grad 4	27 (16,2)	1 (0,9)	28 (24,3)	17 (14,8)	8 (8,0)	3 (6,4)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	**0**	**0**	**31 (27,0)**	**31 (27,0)**	**0**	**0**
CTCAE-Grad 1	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	10 (8,7)	10 (8,7)	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	11 (9,6)	11 (9,6)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	9 (7,8)	9 (7,8)	0	0
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	**24 (14,4)**	**2 (1,8)**	**24 (20,9)**	**14 (12,2)**	**6 (6,0)**	**5 (10,6)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	12 (7,2)	1 (0,9)	10 (8,7)	8 (7,0)	1 (1,0)	2 (4,3)
CTCAE-Grad 4	12 (7,2)	1 (0,9)	14 (12,2)	6 (5,2)	5 (5,0)	3 (6,4)
Infektionen	**36 (21,6)**	**1 (0,9)**	**26 (22,6)**	**7 (6,1)**	**13 (13,0)**	**9 (19,1)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	1 (0,6)	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	19 (11,4)	1 (0,9)	20 (17,4)	5 (4,3)	10 (10,0)	8 (17,0)
CTCAE-Grad 4	16 (9,6)	0	6 (5,2)	2 (1,7)	3 (3,0)	1 (2,1)
Schwerwiegende neurologische Ereignisse*	**7 (4,2)**	**0**	**9 (7,8)**	**8 (7,0)**	**1 (1,0)**	**0**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	4 (2,4)	0	5 (4,3)	4 (3,5)	1 (1,0)	0

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167**		**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115**			
Patienten mit SAESI …, n (%)			post-Infusion			
	Vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
CTCAE-Grad 4	3 (1,8)	0	4 (3,5)	4 (3,5)	0	0
Tumorlysesyndrom	1 (0,6)	**0**	**1 (0,9)**	**1 (0,9)**	**0**	**0**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	1 (0,6)	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

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

Quelle: [62] Tabelle 234, Tabelle 236, Tabelle 238

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten ITT (enrolled) N = 167**		**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115**			
Patienten mit SAESI …, n (%)			post-Infusion			
	Vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Gesamt	**4 (2,4)**	**0**	**15 (13,0)**	**5 (4,3)**	**3 (3,0)**	**7 (14,9)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	1 (0,9)	0	0	1 (2,1)
CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0	5 (4,3)	1 (0,9)	1 (1,0)	3 (6,4)
CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	0	9 (7,8)	4 (3,5)	2 (2,0)	3 (6,4)

Studie	**Tisagenlecleucel**					
JULIET **Datenschnitt** **22. Dezember 2022**	**Alle Patienten** **ITT (enrolled)** **N = 167**		**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 115**			
			post-Infusion			
Patienten mit SAESI …, n (%)	Vor Behandlung	während Lympho-depletion	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion	innerhalb 8 Wochen nach Infusion	ab Woche 9 bis Monat 12 nach Infusion	ab Monat 13 bis Monat 60 nach Infusion
	N = 167	N' = 109	N' = 115	N' = 115	N' = 100	N' = 47
Sekundäre maligne Erkrankungen	**0**	**0**	**10 (8,7)**	**0**	**3 (3,0)**	**7 (14,9)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	1 (0,9)	0	0	1 (2,1)
CTCAE-Grad 3	0	0	4 (3,5)	0	1 (1,0)	3 (6,4)
CTCAE-Grad 4	0	0	5 (4,3)	0	2 (2,0)	3 (6,4)
Neuauftreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	**4 (2,4)**	**0**	**5 (4,3)**	**5 (4,3)**	**0**	**0**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	2 (1,2)	0	1 (0,9)	1 (0,9)	0	0
CTCAE-Grad 4	2 (1,2)	0	4 (3,5)	4 (3,5)	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [62] Tabelle 285, Tabelle 286, Tabelle 287

Tabelle 4-96: Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Tisagenlecleucel Infusion in der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022)

Studie	**Tisagenlecleucel**
JULIET Datenschnitt 22. Dezember 2022	**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 115**
Zytokin-Freissetzungssyndrom, n (%)	
Nein	49 (42,6)
Ja	66 (57,4)
Maximaler Schweregrad, n (%)[a]	
1	16 (13,9)
2	24 (20,9)
3	17 (14,8)
4	9 (7,8)
Tod aufgrund von Zytokin-Freisetzungssyndrom, n# (%)	**0**
Zeit bis zum Auftreten in Tagen	
n[#]	66
Mittelwert (SD)	4,1 (6,14)
Median (Min; Max)	3,0 (1; 51)
Dauer in Tagen	
n[#]	66
Mittelwert (SD)	8,2 (4,94)
Median (Min; Max)	7,0 (2; 30)
Zeit bis zu einem Grad 3/4 CRS[b] in Tagen	
n[#]	26
Mittelwert (SD)	4,1 (2,39)
Median (Min; Max)	4,0 (1; 10)
Systemische Anti-Zytokin-Therapie, n[#] (%)	**19 (28,8)**
Tocilizumab	18 (27,3)
Kortikosteroide	12 (18,2)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Die Prozentangabe bezieht sich auf die Gesamtpopulation.
b: Zur Bewertungs des Schweregrades des CSR wurden die Penn Kriterien herangezogen [69].
[#]: n ist die Zahl der Patienten mit Zytokin-Freisetzungssyndrom
Quelle: [10] Tabelle 14.3.1-4.1

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

100 % der Patienten der Studie **JULIET** wiesen in der Analyse des finalen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion ein UE auf, UE der Grade 3 und 4 traten bei insgesamt 91,3 % der Patienten auf (Tabelle 4-88). Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion war dabei im nachfolgenden Zeitraum deutlich niedriger als in den ersten acht Wochen nach Infusion. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3 und 4) während der Lymphozytendepletion bei 45,9 %, innerhalb der ersten acht Wochen bei 85,2 %,

im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" bei 51,0 % und "nach einem Jahr" bei 42,6 % (Tabelle 4-88). Schwerwiegende UE aller Grade und zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 73,0 % der Patienten auf (Tabelle 4-88).

Therapieabbrüche aufgrund von UE werden für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten, sowie schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 4-89, Tabelle 4-90 und

Tabelle 4-91 dargestellt. Auf SOC-Ebene wurde innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion am häufigsten über UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (62,6 %), „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ (66,1 %) sowie „Untersuchungen“ (65,2 %) berichtet. Häufig waren auch Erkrankungen des Immunsystems (59,1 %), wobei es sich hierbei insbesondere um UE des PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ (57,4 %) handelte. Im Zeitraum „nach den ersten 8 Wochen bis ein Jahr“ sowie „nach einem Jahr“ nahm die Zahl der berichteten UE deutlich ab. Am häufigsten waren hier jeweils UE der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, die bei 41,0 % bzw. 46,8 % der Patienten dokumentiert wurden. Schwere und schwerwiegende UE traten ebenfalls vor allem in den 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und betrafen (für schwerwiegende UE) insbesondere die SOC „Erkrankungen des Immunsystems“ und den PT „Zytokin-Freisetzungssyndrom“ sowie (für schwere UE) die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Untersuchungen“.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Die Auflistung der AESI basierend auf identifizierten bzw. potenziellen Risiken erfolgte nach der im RMP Version 5.1 spezifizierten Listung [70]. Basierend auf den aktuellen klinischen Erfahrungen treten die UE von besonderem Interesse typischerweise innerhalb von 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und klingen anschließend wieder ab. Die im Studienreport enthaltene Liste der AESI entspricht dem aktuellen Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel [10].

AESI basierend auf identifizierten Risiken

Zu den AESI zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien, Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse[22] und das Tumorlysesyndrom. 93,0 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten wiesen zu irgendeinem Studienzeitpunkt

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

mindestens ein AESI basierend auf identifizierten Risiken auf, 55,7 % der Patienten erlitten mindestens ein schwerwiegendes UE dieser Kategorie (Tabelle 4-92, Tabelle 4-94).

Das **Zytokin-Freisetzungssyndrom** (CRS) trat innerhalb der ersten 8 Wochen nach Infusion bei 57,4 % der Patienten auf, 27,0 % der Patienten erlitten mindestens ein SUE dieser Kategorie (Tabelle 4-92, Tabelle 4-94). Im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" und mehr als ein Jahr nach der Infusion trat ein CRS bei keinem Patienten mehr auf. Keines der Ereignisse führte zum Tod des Patienten. Im Median trat das CRS an Tag 3 nach Infusion auf und war nach 7 Tagen wieder abgeklungen (Tabelle 4-96).

Eine **verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie** trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 19,1 % der Patienten auf (Tabelle 4-92). Keines der Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft (Tabelle 4-94).

Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 78,3 % der Patienten auf, 20,9 % der Patienten erlitten mindestens ein schwerwiegendes UE dieser Kategorie (Tabelle 4-92, Tabelle 4-94). Am häufigsten waren dabei Anämien, Thrombozytopenien, Leukopenien und Neutropenien [62]. Im Median normalisierten sich die Hämoglobinwerte innerhalb von 60 Tagen. Thrombozytopenien und Leukopenien waren im Median nach 83 bzw. 58 Tagen abgeklungen [18].

Infektionen traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 60,9 % der Patienten auf (Tabelle 4-92). Schwerwiegende Infektionen traten bei 22,6 % der Patienten auf (Tabelle 4-94). Im Median traten die Infektionen 90 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und waren im Median nach 21 Tagen wieder abgeklungen [62].

Schwerwiegende neurologische Ereignisse[23] traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 23,5 % der Patienten auf (Tabelle 4-92Tabelle 4-92). Bei 7,8 % der Patienten wurde ein schwerwiegendes Ereignis dieser Kategorie dokumentiert (Tabelle 4-94). Bei den beobachteten Ereignissen handelte es sich am häufigsten um Verwirrtheitszustände und Enzephalopathie. Die Ereignisse traten im Median sechs Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf. Im Median waren die Episoden nach 13 Tagen wieder abgeklungen [18].

Ein **Tumorlysesyndrom** trat bis zum Datenschnitt am 22. Dezember 2022 bei zwei Patienten auf (Tabelle 4-92). Bei einem der beiden Patienten wurde das Ereignis als schwerwiegend eingestuft (Tabelle 4-94). Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden [1].

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

AESI basierend auf potenziellen Risiken

Die für Tisagenlecleucel wichtigen potenziellen Risiken umfassen Hirnödem, die Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren, sekundäre maligne Erkrankungen (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo/Monoklonalität), das Neuauftreten bzw. die Exazerbation einer Autoimmunerkrankung, Exazerbation von Graft-versus-Host-Reaktion, Übertragung von Infektionserregern und die Abnahme der Zellviabilität aufgrund unsachgemäßer Behandlung des Produktes [70].

Bei 30,4 % der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach Infusion mindestens ein AESI basierend auf potenziellen Risiken auf (Tabelle 4-93), 13,0 % der Patienten erlitten mindestens ein schwerwiegendes UE dieser Kategorie (Tabelle 4-95).

Unter den AESI basierend auf potenziellen Risiken war zeitpunktunabhängig nach Infusion insbesondere **das Neuauftreten bzw. die Exazerbation einer Autoimmunerkrankung** häufig (24,3 %). Diese AESI traten vorrangig innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und wurden bei 5 Patienten (4,3 %) als schwerwiegend eingestuft.

Eine **sekundäre maligne Erkrankung** trat bei 13 Patienten (11,3 %) nach Tisagenlecleucel-Infusion auf. Sekundäre Malignitäten (einschließlich Oligo-/Monoklonalität an der Insertionsstelle des Vektors) wurden bei 1 Patienten (0,9 %) innerhalb von 8 Wochen nach der Infusion, bei 5 Patienten (5,0 %) zwischen > 8 Wochen und 1 Jahr nach der Infusion und bei 8 Patienten (17,0 %) > 1 Jahr nach der Infusion gemeldet.

Bei 10 Patienten (8,7 %) wurden die Ereignisse als schwerwiegend eingestuft.

Ein **Hirnödem** wurde bei einem einzelnen Patienten (0,9 %) innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion beschrieben.

Die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die 20 Patienten der JULIET-Studie, welche in die Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie eingingen, sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt. Die unerwünschten Ereignisse, die im Rahmen der **JULIET**-Studie aufgetreten sind, wurden somit doppelt dargestellt, einmal für die **JULIET**-Studie und einmal für die Patienten der JULIET-Studie, die in die **LTFU**-Studie übergegangen sind.

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 20**			
Patienten mit UE…, n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N‘ = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20
UE, alle CTCAE-Grade	**7 (35,0)**	**2 (10,0)**	**2 (10,0)**	**3 (15,0)**
CTCAE-Grad 1	1 (5,0)	0	1 (5,0)	0
CTCAE-Grad 2	2 (10,0)	0	1 (5,0)	1 (5,0)
CTCAE-Grad 3	2 (10,0)	1 (5,0)	0	1 (5,0)
CTCAE-Grad 4	2 (10,0)	1 (5,0)	0	1 (5,0)
UE, CTCAE-Grad 3/4	**4 (6,5)**	**2 (10,0)**	**0**	**2 (10,0)**
SUE	**2 (10,0)**	**0**	**0**	**2 (10,0)**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Ein Therapieabbruch post-Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird. Siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2.

Quelle: [61] Tabelle 6a, Tabelle 7a, Tabelle 8a, Tabelle 9a

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT,** die bei **mindestens 10 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 20**			
Patienten mit UE…, n (%) **SOC** **PT**	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N‘ = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20
Erkrankungen des Immunsystems	**3 (15,0)**	**2 (10,0)**	**n.e.**	**n.e.**
Hypogamma-globulinämie	2 (10,0)	2 (10,0)	n.e.	n.e.

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 20**			
	post-Infusion			
Patienten mit UE…, n (%) **SOC** **PT**	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N‘ = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2 (10,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	**2 (10,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**
Erkrankungen des Nervensystems	**2 (10,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**n.e.**

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [61] Tabelle 6a

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-4) nach SOC und PT,** die bei **mindestens 5 %** der Patienten **oder** die bei **mehr als 10 (und mindestens 1 %)** der Patienten aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 20**			
	post-Infusion			
Patienten mit UE…, n (%) **SOC** **PT**	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N‘ = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20
Erkrankungen des Immunsystems	**1 (5,0)**	**1 (5,0)**	**n.e.**	**n.e.**
Hypogamma-globulinämie	1 (5,0)	1 (5,0)	n.e.	n.e.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1 (5,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**1 (5,0)**
COVID-19	1 (5,0)	n.e.	n.e.	1 (5,0)

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 20**			
	post-Infusion			
Patienten mit UE…, n (%) **SOC** **PT**	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N‘ = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N‘ = 20
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	**2 (10,0)**	**1 (5,0)**	**n.e.**	**1 (5,0)**
Adenokarzinom der Lunge	1 (5,0)	n.e.	n.e.	1 (5,0)
Refraktäre Zytopenie mit multilineärer Dysplasie	1 (5,0)	1 (5,0)	n.e.	n.e.

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [61] Tabelle 6a

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT**, die **bei mindestens 5 % der Patienten oder (bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten)** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) Datenschnitt 03. Mai 2022	**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 20**			
Patienten mit SUE…, n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 20
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**1,0 (5,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**1,0 (5,0)**
COVID-19	1,0 (5,0)	n.e.	n.e.	1,0 (5,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)	**1,0 (5,0)**	**n.e.**	**n.e.**	**1,0 (5,0)**
Adenokarzinom der Lunge	1,0 (5,0)	n.e.	n.e.	1,0 (5,0)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
n.e.: Schwellenwert wie in der Tabellenüberschrift definiert wurde nicht erreicht.
Quelle: [61] Tabelle 7a

Tabelle 4-101: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) Datenschnitt 03. Mai 2022	**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 20**			
Patienten mit AESI…, n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 20
Gesamt	**5 (25,0)**	**2 (10,0)**	**2 (10,0)**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	2 (10,0)	1 (5,0)	1 (5,0)	0
CTCAE-Grad 2	1 (5,0)	0	1 (5,0)	0
CTCAE-Grad 3	1 (5,0)	1 (5,0)	0	0

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten Safety Set (infused)** **N = 20**			
CTCAE-Grad 4	1 (5,0)	0	0	1 (5,0)
Infektionen	**3 (15,0)**	**0**	**2 (10,0)**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	1 (5,0)	0	1 (5,0)	0
CTCAE-Grad 2	1 (5,0)	0	1 (5,0)	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	1 (5,0)	0	0	1 (5,0)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	**2 (10,0)**	**2 (10,0)**	0	0
CTCAE-Grad 1	1 (5,0)	1 (5,0)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	1 (5,0)	1 (5,0)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [61] Tabelle 8a

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 20**			
Patienten mit AESI…, n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 20
Gesamt	**3 (15,0)**	**2 (10,0)**	**0**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	1 (5,0)	1 (5,0)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	2 (10,0)	1 (5,0)	0	1 (5,0)
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Neuauftreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung	**2 (10,0)**	**2 (10,0)**	**0**	**0**
CTCAE-Grad 1	1 (5,0)	1 (5,0)	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	1 (5,0)	1 (5,0)	0	0
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Sekundäre maligne Erkrankungen	**1 (5,0)**	**0**	**0**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	1 (5,0)	0	0	1 (5,0)
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Quelle: [61] Tabelle 10a

Tabelle 4-103: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf identifizierten Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten** **Safety Set (infused)** **N = 20**			
Patienten mit SAESI…, n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 20
Gesamt	**1 (5,0)**	**0**	**0**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	1 (5,0)	0	0	1 (5,0)
Infektionen	**1 (5,0)**	**0**	**0**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	0	0	0	0
CTCAE-Grad 4	1 (5,0)	0	0	1 (5,0)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [61] Tabelle 9a

Tabelle 4-104: Ergebnisse für den Endpunkt **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf potenziellen Risiken** aus der Studie **JULIET (LTFU**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tisagenlecleucel**			
JULIET (LTFU (A2205B)) **Datenschnitt 03. Mai 2022**	**Alle Patienten Safety Set (infused) N = 20**			
Patienten mit SAESI…, n (%)	post-Infusion			
	Zeitpunkt-unabhängig nach Infusion N' = 20	innerhalb 2 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 2 Jahre bis 5 Jahre nach Infusion N' = 20	ab 5 Jahre nach Infusion N' = 20
Gesamt	**1 (5,0)**	**0**	**0**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	1 (5,0)	0	0	1 (5,0)
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0
Sekundäre maligne Erkrankungen	**1 (5,0)**	**0**	**0**	**1 (5,0)**
CTCAE-Grad 1	0	0	0	0
CTCAE-Grad 2	0	0	0	0
CTCAE-Grad 3	1 (5,0)	0	0	1 (5,0)
CTCAE-Grad 4	0	0	0	0

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [61] Tabelle 11a

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

35,0 % der Patienten, die in die LTFU-Studie übergegangen waren, wiesen in der Analyse des aktuellen Datenschnitts zu irgendeinem Zeitpunkt in der LTFU (A2205B)-Studie ein UE auf. Schwere sowie schwerwiegende UE zeigten sich bei 6,5 % bzw. 10,0 % der Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeit-Nachbeobachtung. Das Auftreten von UE blieb im Laufe der Langzeit-Nachbeobachtung auf einem konstant niedrigen Niveau (siehe Tabelle 4-97).

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Patienten auftraten, sowie schwere und schwerwiegende UE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Patienten auftraten, sind in Tabelle 4-98, Tabelle 4-99 und Tabelle 4-100 dargestellt. Auf SOC-Ebene wurde zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeit-Nachbeobachtung (Tabelle 4-98) am häufigsten über UE der Systemorganklassen „Erkrankungen des Immunsystems“ (15,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (10,0 %) sowie „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen

(inkl. Zysten und Polypen)“ (10,0 %) und „Erkrankungen des Nervensystems“ (10,0 %) berichtet. Schwere UE die zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeit-Nachbeobachtung berichtet wurden waren „Erkrankungen des Immunsystems“ (5,0 %), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (5,0 %) sowie „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)“ (10,0 %). Schwerwiegende UE die zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeit-Nachbeobachtung berichtet wurden waren „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (5,0 %) sowie „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (inkl. Zysten und Polypen)“ (5,0 %).

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

AESI basierend auf identifizierten und potenziellen Risiken

Zu den zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeit-Nachbeobachtung aufgetretenen AESI basierend auf dem identifizierten Risiko zählten Infektionen (15,0 %), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie (10,0 %) und basierend auf potenziellen Risiken das Neuauftreten oder Exazerbation einer Autoimmunerkrankung (10,0 %) und sekundäre maligne Erkrankungen (5,0 %) (Tabelle 4-101 und Tabelle 4-102). Zu den zu irgendeinem Zeitpunkt in der Langzeit-Nachbeobachtung aufgetretenen schwerwiegenden UE von besonderem Interesse (SAESI) basierend auf dem identifizierten Risiko zählten Infektionen (5,0 %) und basierend auf potenziellen Risiken sekundäre maligne Erkrankungen (5,0 %) (Tabelle 4-103 und Tabelle 4-104).

Auswahl des Standards für die Berichterstattung

Die berichteten Maße orientieren sich an der Berichterstattung für RCT.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **JULIET** ist eine weltweite Studie, die auch in Europa unter deutscher Beteiligung durchgeführt wurde. Subgruppenanalysen nach Region und Abstammung deuteten keinen Unterschied im Behandlungsergebnis an [65]. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse wird daher ausgegangen.

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

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

In der Gesamtschau zeigte sich in der Studie JULIET über die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit ein konsistentes Bild ohne relevante Unterschiede zwischen den Subgruppen. Daher wird zur Bewertung des medizinischen Nutzens nicht nach Subgruppen differenziert. Die Subgruppenergebnisse finden sich im separaten Anhang 4-H.

Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	**Alter**	**Geschlecht**	**Region**	**Abstammung**	**Ethnie**	**Erkrankungs-/ Rezidivstatus**	**International Prognostic Index (IPI) zu Baseline**	**Anzahl vorheriger antineoplastischer Therapielinien**	**Krankheitsstadium zu Baseline**	**Vorherige SZT**	**Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen**	**Histologischer Subtyp**	**Molekularer Subtyp**	**Zeit zwischen letztem Rezidiv und CTL019 Infusion**	**Totales Tumorvolumen zu Baseline**
JULIET															
Mortalität															
Gesamtüberleben (OS)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	●	●	○	○
Morbidität															
Ansprechrate (ORR)	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○
Remissionsdauer (DOR)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
Progressionsfreies Überleben (PFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
Ereignisfreies Überleben (EFS)	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●	●	n.d.	n.d.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität															
FACT-Lym	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SF-36	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verträglichkeit															
Verträglichkeit	●	●	○	●	●	○	○	○	●	●	○	○	●	○	●

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie **JULIET**:

- Studienbericht [10]:

1)Novartis. Final Study Report. Clinical Development. CTL019 (tisagenlecleucel). CCTL019C2201. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Stand: 30.06.2023. 2023.

- Zusatzanalysen [62]:

2)Novartis. CTL019C2201 A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) – Zusatzanalysen 2023.

- Studienregistereinträge [53-55]:

3)Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02445248. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 11.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445248?term=NCT02445248&rank=1 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

4)Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445248. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 22.05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

5)Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2014-003060-20. A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003060-20/DE [Zugriff: 04.08.2023]. 0000.

- Publikationen [23-28]:

6)Bishop, M. R., Maziarz, R. T., Waller, E. K., Jäger, U., Westin, J. R. et al. Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion. Blood Adv 2019; 3(14): 2230-2236.

7)Goto, H., Makita, S., Kato, K., Tokushige, K., Fujita, T. et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Int J Clin Oncol 2020; 25(9): 1736-1743.

8)Jaeger, U., Tam, C. S., Borchmann, P., McGuirk, J. P., Johansen, M. et al. Long-term safety for patients with tisagenlecleucel-treated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2022; 6(16): 4816-4820.

9)Maziarz, R. T., Waller, E. K., Jaeger, U., Fleury, I., McGuirk, J. et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4(4): 629-637

10)Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380(1): 45-56.

11)Schuster, S. J., Tam, C. S., Borchmann, P., Worel, N., McGuirk, J. P. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2021; 22(10): 1403-1415.

- Unterlagen der G-BA Webseite [9, 12, 17, 34, 49, 59, 60]:

12)Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 B Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-ZellLymphom [online]. Stand: 12.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2573/2018-09-12_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.

13)Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Stand: 17.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.

14)Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-ZellLymphom) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdf [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

15)Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 B Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3673/2020-03-13_Modul%204B_Tisagenlecleucel.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

16)Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Stand: 1.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

17)Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Stand: 17.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

18)Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Stand: 27.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3790/2020-09-17_Amendment_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

Studie **LTFU (A2205B)**:

- Studienbericht [11]:

19)Novartis. Annual Safety Report. Clinical Development. CTL019/ tisagenlecleucel/ Kymriah®. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Release date: 01-Sep-2022. 2022.

- Zusatzanalysen [61]:

20)Novartis. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy - Zusatzanalysen 2023.

- Registereinträge [56-58]:

21)Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02445222. CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study (PAVO) [online]. Stand: 10.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445222 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

22)Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445222. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. Stand: 17.04.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445222 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

23)Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2014-001673-14. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. URL:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/DE [Zugriff: 04.08.2023]. 0000.

Studie CCTL019**B2401**:

- Studienbericht [14]:

24)Novartis. Annual Safety Report - CCTL019B2401 - Non-Interventional Study Protocol with secondary use of data. Stand: 30.08.2022. 2022.

- Publikation [29]:

25)Pasquini, M. C., Hu, Z. H., Curran, K., Laetsch, T., Locke, F. et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2020; 4(21): 5414-5424.

Real World Daten zu Tisagenlecleucel [15]:

26)Bethge, W. A., Martus, P., Schmitt, M., Holtick, U., Subklewe, M. et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood 2022; 140(4): 349-358.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte keine RCT im hier relevanten Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel identifiziert werden. Als Datenquelle für Tisagenlecleucel wird die einarmige pivotale Zulassungsstudie der Phase-II **JULIET** (CCTL019C2201) herangezogen [10], in welcher die Anwendung von Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach SZT oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen) erhalten hatten, untersucht wurde.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel bei Patienten mit r/r DLBCL beruht auf den Ergebnissen des finalen Datenschnitt der einarmigen, offenen, multizentrischen, internationalen Zulassungsstudie der Phase-II **JULIET** [10] sowie den Ergebnissen der darauf folgenden **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie** [11] (im Dossier vom März 2020 wurden die Resultate des Datenschnitts vom 01. Juli 2019 der **JULIET**-Studie beschrieben [12]).

Bei Planung des klinischen Studienprogramms zu Tisagenlecleucel wurde ein einarmiges Studiendesign gewählt, da mit anderen zum Zeitpunkt der Studiendurchführung verfügbaren Behandlungsoptionen innerhalb des Anwendungsgebiets kein ausreichender Therapieerfolg erzielt werden konnte. Tisagenlecleucel stellte dagegen eine Therapieform mit erstmals kurativem Anspruch außerhalb der alloSZT dar. Patienten eines Kontrollarms wäre diese aussichtsreiche Behandlungsoption vorenthalten worden. Hierzu erkennen auch die Autoren der aktuellen S3-Leitline an, dass „Eine prospektiv randomisierte Studie mit einem Standard-therapiearm nach Versagen von mindestens zwei systemischen Vortherapien (…) zum Zeitpunkt der Zulassungsstudien aufgrund des Fehlens einer Standardtherapie nicht möglich (war)“ [13].

Bei den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (**JULIET, LTFU A2205B)** handelt es sich um einarmige nicht kontrollierte Studien. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. In der Studie **JULIET** wurde das Therapieansprechen außerdem durch ein unabhängiges Bewertungskomitee bestimmt. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich als hoch einzustufen. Dennoch wird bei den beiden eingeschlossenen Studien **(JULIET, LTFU A2205B)** von einer hohen Aussagekraft ausgegangen, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

In der Studie **JULIET** wurden alle Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllt haben, eingeschlossen, unabhängig vom individuellen Herstellungstermin (enrolled set, ITT-Population). Von 167 eingeschlossenen Patienten in der Studie **JULIET** konnten insgesamt 115 Patienten mit Tisagenlecleucel behandelt werden (infused set, FAS-Population). In der Routineversorgung können, anders als in der Studie **JULIET**, die zeitlichen Abläufe bis zur Bereitstellung des Produktes vorab exakt geplant und vergleichbar zu alternativen Zelltherapien in den Behandlungsalgorithmus des r/r DLBCL integriert werden.

Entsprechend erfolgte, gemäß Studienprotokoll, die Auswertung der Studie **JULIET** auf Basis der FAS-Population (infused set) [10]. Dieses umfasst alle Patienten, welche eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben. Gemäß der Befristungsauflage des G-BA vom 7. März 2019 wurden auch Auswertungen für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten dargestellt (enrolled set, ITT-Population) [17].

Auch für den im vorliegenden Dossier dargestellten finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 wurden FAS- und ITT-Population ausgewertet. Die Darstellung für alle vorliegenden Dokumente orientiert sich an den Vorgaben der Berichterstattung für RCTs.

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Ansprechrate (ORR)
- Remissionsdauer (DOR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Ereignisfreies Überleben (EFS)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym)
- 36-Item Short Form Health Survey (SF-36)

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads
- Unerwünschte Ereignisse (UE) der CTCAE-Grade 1, 2, 3 4 und der Grade 3/4
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
- UE, schwere UE (CTCAE-Grad 3/4) sowie SUE jeweils nach SOC und PT, falls
  - UE bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind,
  - UE CTCAE-Grad 3/4 und SUE bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind sowie

- Ereignisse (unabhängig vom Schweregrad) bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

- UE von besonderem Interesse (AESI)

Jeweils gesamt sowie nach CTCAE-Grad 1, 2, 3 und 4 sowie schwerwiegende UE von besonderem Interesse (SAESI). Für UE von besonderem Interesse zusätzlich basierend auf potenziellen Risiken sowie nach CTCAE-Grad 3 und 4 und schwerwiegend.

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

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt auf Basis patientenrelevanter Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Patientenrelevanz der Endpunkte

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

Morbidität: (*Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben*): Im Vorbericht zur Bewertung der alloSZT bei aggressivem B-NHL und T-NHL stellt das IQWiG aufgrund des kurativen Ansatzes der Therapie fest, dass „für Patientinnen und Patienten mit der vorliegenden Erkrankung [...] davon auszugehen (ist), dass ein Rezidiv oder Progress eine infauste Prognose bedeutet und dieser Befund unmittelbar als ‚diagnostischer Schock' erlebt wird".[24] Die damit verbundenen Endpunkte (Ansprechrate, Remissionsdauer, Progressionsfreies Überleben, Ereignisfreies Überleben) werden daher als patientenrelevant betrachtet [33]. Auch der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren nach §35a SGB V von Pertuzumab zur neoadjuvanten Behandlung des Brustkrebs festgestellt, dass „Rezidive [...] als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit des Versuchs der Heilung der Erkrankung in der bewertungsgegenständlichen Indikation patientenrelevant (sind)."[25] Da das DLBCL zu den aggressiven B-NHL-Erkrankungen zählt und die Therapie des DLBCL mit CAR-T-Zelltherapie mit kurativer Intention erfolgt [13]., werden die genannten progressions- bzw. rezidiv bezogenen Endpunkte auch für das vorliegende Verfahren als patientenrelevant eingestuft. Auch die neuen Klinische Daten im relevanten Anwendungsgebiet mit längerer Beobachtungsdauer unterstützen die Patientenrelevanz. Eine Remission ist Voraussetzung für

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

[25] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pertuzumab. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/65/. Abgerufen am: 29. Juli 2018.

eine Heilung [71]. Es besteht ein klarer Zusammenhang zwischen Remission und Gesamtüberleben. Patienten mit einer Komplettremission nach Salvage-Chemotherapie zeigten ein deutlich besseres Zweijahres-Überleben als Patienten, die refraktär auf die Behandlung waren [36]. Das mediane Überleben bei Patienten mit r/r DLBCL lag bei 14,9 Monaten, wenn mit Salvage-Therapie eine Komplettremission (CR) erreicht werden konnte. Wurde nur eine Teilremission (PR) erreicht, lag das mediane Überleben bei nur 6,9 Monaten. Bei Patienten, die kein Ansprechen erreichen konnten, lag das mediane Gesamtüberleben mit 4,6 Monaten noch niedriger [72]. Ein Therapieansprechen ist mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert und die Ansprechrate damit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen. Da Spätrezidive in der vorliegenden Indikation selten sind [71] und eine lange Remissionsdauer damit ein mögliches Indiz für eine Heilung ist, ist auch der Endpunkt der Remissionsdauer patientenrelevant.

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

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse sind ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität. Sie umfassen unter anderem vom Patienten direkt spürbare therapiebedingte Symptome und werden daher als patientenrelevant angesehen. Unerwünschte Ereignisse wurden auch vom IQWiG unter Bezugnahme auf § 35b SGB V als patientenrelevanter Endpunkt definiert [32].

Die erteilte Zulassung von Tisagenlecleucel durch die EMA unterstreicht, dass ein einarmiges Studiendesign adäquat ist, um Evidenz im hier relevanten Anwendungsgebiet zu generieren, sodass zumindest ein **Anhaltspunkt** für einen Zusatznutzen für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (r/r DLBCL) abgeleitet werden kann.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel als Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Erkrankungen erfolgt anhand der einarmigen pivotalen Zulassungsstudie der Phase-II **JULIET**, in welcher die Anwendung von Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach SZT oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie (einschließlich Rituximab und Anthrazyklinen) erhalten hatten, untersucht wurde.

Im Rahmen der Einreichung dieses Dossiers nach Ablauf der Befristung werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22.12.2022 bzgl. Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit zusammengefasst. Dabei werden für das Gesamtüberleben auch die Patienten einbezogen, welche im Anschluss an die Nachbeobachtung im Rahmen der Studie **JULIET** in die separate Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie **LTFU (A2205B)** übergingen.

Tabelle 4-106: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Morta-lität	Morbidität				Gesundheits-bezogene Lebensqualität		Verträglichkeit			
	OS	ORR	DOR	PFS	EFS	FACT-Lym	SF-36	UE	SUE	AESI	SAESI
JULIET	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
LTFU A2205B	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.											

Mortalität

Bei Betrachtung der langfristigen Überlebensraten wird das kurative Potential von Tisagenlecleucel deutlich: Unter Berücksichtigung der Patienten der **JULIET**-Studie, welche in die Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie **LTFU (A2205B)** eingingen, lag die 1-Jahres-Überlebensrate zum finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 für die FAS-Population bei 48,2 % [38,6; 57,1], bei 40,5 % [31,2; 49,5] nach 24 Monaten, bei 36,6 % [27,6; 45,6] nach 36 Monaten, bei 34,7 % [25,9; 43,7] nach 48 Monaten und bei 31,7 % [23,1; 40,6] nach 60 Monaten mit einem medianen Gesamtüberleben von 11,1 [6,6; 23,9] Monaten.

Für die ITT-Population betrug die 1-Jahres-Überlebensrate zum Datenschnitt 41,0 % [32,9; 48,9]. Nach 24 Monaten betrug diese 33,3 % [25,6; 41,2], nach 36 Monaten 29,4 % [22,1; 37,2], nach 48 Monaten 27,9 % [20,7; 35,6] und nach 60 Monaten 25,5 % [18,5; 33,1]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 8,2 Monate [5,8; 11,7].

Bereits für den Datenschnitt vom 01 Juni 2019 wurde eine Plateaubildung der Überlebenskurven nach rund 24 Monaten festgestellt. Diese Stabilität bestätigte sich mit dem vorliegenden finalen Datenschnitt vom 22.12.2022:

Die Überlebensraten bleiben in beiden Populationen ab der Plateaubildung nach etwa 24 Monaten bis Monat 60 nahezu stabil.

Auch die Auswertung der langfristigen Überlebensraten ohne die Gruppe der in die Studie **LTFU (A2205B)** eingegangenen Patienten und für die Patienten mit Komplettremission (CR) zum finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 bestätigt die Konstanz der Überlebensraten bei früher Plateaubildung unter Tisagenlecleucel. Diese Ergebnisse sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1 ausführlich dargestellt.

Tabelle 4-107: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Mortalität** aus **JULIET (LTFU (A2205B)**; Datenschnitt 03. Mai 2022**)** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Tisagenlecleucel**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
	FAS (infused)	**ITT (enrolled)**	
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)			**Erheblich**
OS zu … – KM-Schätzer [95 %-KI]			
Monat 12	48,2 [38,6; 57,1]	41,0 [32,9; 48,9]	
Monat 24	40,5 [31,2; 49,5]	33,3 [25,6; 41,2]	
Monat 36	36,6 [27,6; 45,6]	29,4 [22,1; 37,2]	
Monat 48	34,7 [25,9; 43,7]	27,9 [20,7; 35,6]	
Monat 60	31,7 [23,1; 40,6]	25,5 [18,5; 33,1]	
Medianes OS – Monate [95 %-KI]	11,1 [6,6; 23,9]	8,2 [5,8; 11,7]	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Morbidität

Ansprechrate (ORR)

Der primäre Endpunkt der Studie **JULIET** war die Ansprechrate. Diese ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder PR zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt.

Über die gesamte Beobachtungsdauer betrug die Ansprechrate der Patienten 53,0 % [43,5; 62,4] (61 Patienten). 45 der 61 Patienten mit Ansprechen (39,1 %) wiesen eine CR auf und 16 Patienten (13,9 %) eine PR. Nach 3 Monaten lag die Ansprechrate bei 38,3 % [29,4; 47,8] (44 Patienten). 37 der 44 Patienten mit Ansprechen wiesen eine CR auf und 7 Patienten eine PR. Zu Monat 6 betrug die Ansprechrate 33,0 % [24,6; 42,4] (38 Patienten). 34 der 38 Patienten mit Ansprechen wiesen eine CR auf und 4 Patienten eine PR.

Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert, da bei Patienten der ITT-Population das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben wurde. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen erhoben. Die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen ist daher identisch mit der Anzahl der FAS-Population.

Remissionsdauer (DOR)

Die Wahrscheinlichkeit, in Remission zu verbleiben (**DOR**), blieb ab Monat 24 mit 60,5 % [46,3; 72,0] bis Monat 60 stabil.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Für die FAS-Population betrug das mediane PFS zum finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2023 2,9 Monate [2,3; 5,2]. Bei 73 der 115 Patienten (63,5 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form von Rezidiv/Progression oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Die Wahrscheinlichkeit eines PFS 12 Monate nach Infusion lag bei 35,2 % [26,0; 44,4]. Nach 36 Monaten lag sie bei 31,5 % [22,6; 40,8] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil.

Das mediane PFS betrug in der Studie **JULIET** in der ITT-Population (Enrolled Set) 4,8 Monate [3,7; 5,3]. Bei 102 der 167 Patienten (61,1 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form von Rezidiv/Progression oder Tod ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis betrug zwölf Monate nach Behandlungsbeginn 32,2 % [24,4; 40,3]. Nach 36 Monaten lag dieser bei 26,3 % [18,9; 34,2] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil.

Damit zeigt sich auch unter dem neuen Datenschnitt und der entsprechend längeren Beobachtungszeit für beide Populationen eine frühzeitige Plateaubildung bereits ab dem zweiten Jahr mit stabilen PFS-Raten über den Beobachtungszeitraum.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Das mediane EFS betrug zum finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 für die FAS-Population 2,8 Monate [2,1; 3,1]. Bei 90 der 115 Patienten (78,3 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form einer Progression oder eines Rezidivs, des Beginns einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder des Tods jedweder Ursache. Die Wahrscheinlichkeit des ereignisfreien Überlebens lag 12 Monate nach Infusion bei 29,2 % [21,1; 37,7]. Nach 36 Monaten lag sie bei 23,7 % [16,3; 31,9] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil.

In der ITT-Population betrug das mediane EFS 3,7 Monate [3,1; 4,6]. Bei 128 der 167 Patienten (76,6 %) kam es vor dem Datenschnitt zu einem Ereignis in Form einer Progression bzw. eines Rezidivs, des Beginns einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder des Tods jedweder Ursache. Der Anteil an Patienten ohne Ereignis lag zwölf Monate nach Behandlungsbeginn bei 25,4 % [18,7; 32,5], nach 24 Monaten bei 20,3 [14,2; 27,1], nach 36 Monaten lag sie bei 18,8 [13,0; 25,5]. Nach Vier Jahren (48 Monaten) lag der Anteil bei 18,8 [13,0; 25,5] und blieb im weiteren Verlauf nahezu unverändert stabil.

Auch bei diesem Endpunkt zeigt sich eine Plateaubildung ab dem zweiten Jahr mit stabilen Überlebensraten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums.

Tabelle 4-108: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Morbidität** aus der Studie **JULIET** (Datenschnitt 22. Dezember 2022) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunktkategorie **Endpunkt**	**Tisagenlecleucel**		**Ausmaß des Zusatznutzens**
	FAS (infused)	**ITT (enrolled)**	
Morbidität			
Ansprechrate (ORR)			**Erheblich**
Ansprechrate - % [95 %-KI]			
Gesamte Beobachtungsdauer	53,0 [43;5 62,4]	36,5 [29,2; 44,3]	
3 Monaten	38,3 [29,4; 47,8]	26,3 [19,8; 33,7]	
6 Monaten	33,0 [24,6; 42,4]	22,8 [16,6; 29,9]	
Ansprechrate (CR)			
Ansprechrate - n (%) [95 %-KI]			
Gesamte Beobachtungsdauer	45 (39,1)	45 (26,9)	
in 3 Monaten	37 (32,2)	37 (22,2)	
in 6 Monaten	34 (29,6)	34 (20,4)	
Remissionsdauer (DOR)			
Anteil an Patienten mit dauerhaftem Ansprechen [95 %-KI]			
Monat 12	62,7 [48,7; 73,9]	n. b.	
Monat 24	60,5 [46,3; 72,0]	n. b.	
Monat 36	60,5 [46,3; 72,0]	n. b.	
Monat 48	60,5 [46,3; 72,0]	n. b.	
Monat 60	60,5 [46,3; 72,0]	n. b.	
mediane DOR – Monate [95 %-KI]	n. b. [10,0; n. b.]	n. b.	
Progressionsfreies Überleben (PFS)			
PFS - % [95 %-KI]			
Monat 12	35,2 [26,0; 44,4]	32,2 [24,4; 40,3]	
Monat 24	32,8 [23,7; 42,0]	27,4 [19,8; 35,4]	
Monat 36	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]	
Monat 48	31,5 [22,6; 40,8]	26,3 [18,9; 34,4]	
Monat 60	28,3 [19,5; 37,8]	23,8 [16,5; 32,0]	
medianes PFS – Monate [95 %-KI]	2,9 [2,3; 5,2]	4,8 [3,7; 5,3]	

Endpunktkategorie Endpunkt	Tisagenlecleucel		Ausmaß des Zusatznutzens
	FAS (infused)	ITT (enrolled)	
Ereignisfreies Überleben (EFS)			
EFS - % [95 %-KI]			
Monat 12	29,2 [21,1; 37,7]	25,4 [18,7; 32,5]	
Monat 24	24,6 [17,1; 32,9]	20,3 [14,2; 27,1]	
Monat 36	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]	
Monat 48	23,7 [16,3; 31,9]	18,8 [13,0; 25,5]	
Monat 60	20,3 [13,3; 28,4]	16,3 [10,7; 22,8]	
medianes EFS – Monate [95 %-KI]	2,8 [2,1; 3,1]	3,7 [3,1; 4,6]	
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Da sowohl der FACT-Lym-Fragebogen als auch der SF-36 Fragebogen bei nicht infundierten Patienten nur zum Screening erhoben wurde, wurden Veränderungen im Vergleich zu Studienbeginn für die ITT-Population nicht erfasst.

Für die FAS-Population ergab die Auswertung der Veränderung gegenüber Studienbeginn für FACT-Lym TOI, FACT-Lym-Gesamtscore und FACT-G-Gesamtscore zu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Positive Veränderungen gegenüber Studienbeginn zeigten sich dabei nicht nur für die Gesamtscores, sondern auch für alle 5 betrachteten Subskalen.

Eine klinisch relevante Verbesserung, beurteilt jeweils anhand der präspezifizierten, validierten MID erreichten 3 Monate nach der Tisagenlecleucel-Infusion 29,8 % (FACT-Lym TOI), 34,8 % (FACT-Lym-Gesamtscore) bzw. 40,4 % (FACT-G-Gesamtscore) der Patienten. Im weiteren Verlauf erhöhte sich der Anteil der Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung noch weiter. Nach 12 Monaten lag er bei 36,4 %, 42,4 % bzw. 54,5 % und nach 24 Monaten bei 36,0 %, 48,0 % bzw. 52,0 %. Auch bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite zeigten im Zeitverlauf zwischen 12,0 % und 20,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität.

Vergleichbare oder teilweise sogar bessere Ergebnisse waren auch für Patienten mit kompletter oder partieller Remission zu beobachten. Für FACT-Lym TOI, FACT-Lym-Gesamtscore und FACT-G-Gesamtscore lag der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung zu den verschiedenen Zeitpunkten zwischen 30,0 % und 54,5 % bei Betrachtung der präspezifizierten MID bzw. zwischen 12,0 % und 20,0 % bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen 15 %-Kriteriums. Auch im zeitlichen Verlauf der Änderungen gegenüber Studienbeginn zeigten sich für alle drei betrachteten Gesamtscores sowie für alle Subskalen nahezu durchgehend positive Veränderungen.

Tabelle 4-109: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **JULIET**, Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 – FACT-Lym

Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** **FACT-LYM**	**Tisagenlecleucel** **FAS (infused)** **N = 115**			**Ausmass des Zusatznutzens**
	FACT-Lym TOI	**FACT-Lym-Gesamtscore**	**FACT-G-Gesamtscore**	**Nicht quantifizierbar**
Studienbeginn				
n	107	107	108	
MW (SD)	82,0 (19,02)	121,2 (23,98)	77,0 (16,14)	
Monat 3				
n	51	50	50	
MW (SD)	91,1 (16,03)	133,6 (21,15)	85,1 (14,63)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3				
n	47	46	47	
MW (SD)	4,0 (15,91)	6,4 (19,10)	4,3 (12,51)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um prädefinierte MID, n/N' (%) [95% KI]	14/47 (29,8) [17,3; 44,9]	16/46 (34,8) [21,4; 50,2]	19/47 (40,4) [26,4; 55,7]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95% KI]	6/47 (12,8) [4,8; 25,7]	7/46 (15,2) [6,3; 28,9]	7/47 (14,9) [6,2; 28,3]	
Monat 6				
n	38	38	38	
MW (SD)	93,6 (15,69)	135,6 (21,14)	86,0 (15,89)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6				
n	36	36	37	
MW (SD)	5,9 (14,85)	7,3 (20,18)	4,7 (14,05)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um prädefinierte MID, n/N' (%) [95% KI]	11/36 (30,6) [16,3; 48,1]	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	16/37 (43,2) [27,1; 60,5]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95% KI]	6/36 (16,7) [6,4; 32,8]	5/36 (13,9) [4,7; 29,5]	6/37 (16,2) [6,2; 32,0]	

Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** **FACT-LYM**	**Tisagenlecleucel** **FAS (infused)** **N = 115**			**Ausmass des Zusatznutzens**
Monat 12				
n	34	34	34	
MW (SD)	94,0 (16,54)	137,3 (21,58)	87,2 (15,59)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12				
n	33	33	33	
MW (SD)	6,0 (15,64)	8,3 (17,94)	5,2 (12,66)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um prädefinierte MID, n/N' (%) [95% KI]	12/33 (36,4) [20,4; 54,9]	14/33 (42,4) [25,5; 60,8]	18/33 (54,5) [36,4; 71,9]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalen-spannweite, n/N' (%) [95% KI]	6/33 (18,2) [7,0; 35,5]	5/33 (15,2) [5,1; 31,9]	5/33 (15,2) [5,1; 31,9]	
Monat 18				
n	31	31	31	
MW (SD)	92,0 (19,05)	135,4 (23,81)	87,4 (16,08)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18				
n	30	30	30	
MW (SD)	6,0 (16,08)	8,9 (18,79)	7,0 (13,66)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um prädefinierte MID, n/N' (%) [95% KI]	10/30 (33,3) [17,3; 52,8]	14/30 (46,7) [28,3; 65,7]	16/30 (53,3) [34,3; 71,7]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalen-spannweite, n/N' (%) [95% KI]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]	6/30 (20,0) [7,7; 38,6]	

Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** **FACT-LYM**	**Tisagenlecleucel** **FAS (infused)** **N = 115**			**Ausmass des Zusatznutzens**
Monat 24				
N	26	26	26	
MW (SD)	90,3 (19,14)	132,7 (24,50)	84,7 (16,86)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24				
N	25	25	25	
MW (SD)	5,4 (16,10)	7,7 (19,71)	5,3 (13,74)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um prädefinierte MID, n/N' (%) [95% KI]	9/25 (36,0) [18,0; 57,5]	12/25 (48,0) [27,8; 68,7]	13/25 (52,0) [31,3; 72,2]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95% KI]	4/25 (16,0) [4,5; 36,1]	3/25 (12,0) [2,5; 31,2]	3/25 (12,0) [2,5; 31,2]	

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Für die FAS-Population ergab sich sowohl für die beiden Gesamtscores PCS und MCS des SF-36 als auch für alle 8 Subskalen im Studienverlauf zu nahezu allen Auswertungszeitpunkten eine Verbesserung der Werte gegenüber Studienbeginn. Eine klinisch relevante Verbesserung für PCS und MCS, beurteilt anhand des Responsekriteriums von 3 Punkten, erreichten nach 12 Monaten 41,2 % bzw. 29,4 % der Patienten. Nach 36 Monaten betrug der Anteil der Responder 39,1 % bzw. 47,8 %. Bei Anwendung des vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite lag der Anteil der Responder für PCS bzw. MCS bei 20,6 % bzw. 17,6 % nach 12 Monaten und bei 26,1 % bzw. 21,7 % nach 36 Monaten.

Vergleichbare oder teilweise sogar bessere Ergebnisse waren auch für Patienten mit kompletter oder partieller Remission zu beobachten. Bei Betrachtung der MID von 3 Punkten lag der Anteil der Responder für PCS bzw. MCS bei 41,2 % bzw. 29,4 % nach 12 Monaten und bei 39,1 % bzw. 47,8 % nach 36 Monaten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite erreichten nach 12 Monaten 20,6 % bzw. 17,6 % und nach 36 Monaten 26,1 % bzw. 21,7 % eine klinisch relevante Verbesserung. Auch hier waren die positiven Veränderungen gegenüber Studienbeginn nicht nur für die beiden Gesamtscores, sondern auch für alle 8 Subskalen zu nahezu allen Zeitpunkten ersichtlich.

Tabelle 4-110: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Gesundheitsbezogene Lebensqualität** mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **JULIET**, Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 – **SF-36**

Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität	**Tisagenlecleucel**		**Ausmass des Zusatznutzens**
SF-36	**FAS (infused) N = 115**		**Nicht quantifizierbar**
	PCS	**MCS**	
Studienbeginn			
n	110	110	
MW (SD)	44,5 (9,24)	47,9 (10,50)	
Monat 3			
n	70	70	
MW (SD)	44,5 (9,45)	48,0 (11,42)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 3			
n	68	68	
MW (SD)	-1,0 (11,10)	-0,3 (9,65)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%) [95%-KI]	21/68 (30,9) [20,2; 43,3]	26/68 (38,2) [26,7; 50,8]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95%-KI]	6/68 (13,2) [6,2; 23,6]	8/68 (11,8) [5,2; 21,9]	
Monat 6			
n[2]	42	42	
MW (SD)	47,9 (9,13)	51,9 (7,37)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 6			
n	41	41	
MW (SD)	2,8 (10,94)	2,4 (8,43)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%) [95%-KI]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]	17/41 (41,5) [26,3; 57,9]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95%-KI]	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	7/41 (17,1) [7,2; 32,1]	

Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Tisagenlecleucel**		**Ausmass des Zusatznutzens**
Monat 12			
n	35	35	
MW (SD)	46,8 (9,44)	51,9 (7,97)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 12			
n	34	34	
MW (SD)	1,1 (10,19)	1,6 (10,21)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%), [95% KI]	14/34 (41,2) [24,6; 59,3]	10/34 (29,4) [15,1; 47,5]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%), [95%-KI]	7/34 (20,6) [8,7; 37,9]	6/34 (17,6) [6,8; 34,5]	
Monat 18			
n	32	32	
MW (SD)	48,3 (8,87)	50,5 (8,23)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 18			
n	31	31	
MW (SD)	3,1 (9,94)	0,9 (9,10)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%) [95% KI]	15/31 (48,4) [30,2; 66,9]	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95%-KI]	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	3/31 (9,7) [2,0; 25,8]	
Monat 24			
n	27	27	
MW (SD)	47,0 (10,25)	50,7 (9,46)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 24			
n	26	26	
MW (SD)	2,4 (10,09)	2,3 (10,84)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/N' (%), [95% KI]	6/26 (23,1) [9,0; 43,6]	11/26 (42,3) [23,4; 63,1]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95%-KI]	5/26 (19,2) [6,6; 39,4]	4/26 (15,4) [4,4; 34,9]	

Endpunktkategorie **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Tisagenlecleucel**		**Ausmass des Zusatznutzens**
Monat 36			
n	24	24	
MW (SD)	48,1 (9,49)	52,1 (7,45)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 36			
n	23	23	
MW (SD)	3,8 (10,31)	3,4 (12,01)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/ N' (%) [95%-KI]	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	11/23 (47,8) [26,8; 69,4]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95%-KI]	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	5/23 (21,7) [7,5; 43,7]	
Monat 48			
n	15	15	
MW (SD)	51,9 (9,86)	50,5 (6,32)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 48			
n	15	15	
MW (SD)	2,4 (9,60)	-2,8 (7,63)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/ N' (%) [95%-KI]	8/15 (53,3) [26,6; 78,7]	3/15 (20,0) [4,3; 48,1]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95%-KI]	2/15 (13,3) [1,7; 40,5]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]	
Monat 60			
n	18	18	
MW (SD)	49,1 (6,46)	50,5 (8,06)	
Veränderung von Studienbeginn bis Monat 60			
n	17	17	
MW (SD)	3,9 (6,37)	2,3 (10,05)	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung (MID 3), n/ N' (%) [95%-KI]	7/17 (41,2) [18,4; 67,1]	8/17 (47,1) [23,0; 72,2]	
Patienten mit klinisch relevanter Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite, n/N' (%) [95%-KI]	3/17 (17,6) [3,8; 43,4]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]	

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) traten bei allen (100 %) Patienten auf, UE Grad 3 und 4 bei 91,3 % und SUE bei 73,0 % der Patienten.

Die Häufigkeit von UE nach Tisagenlecleucel-Infusion war dabei im nachfolgenden Zeitraum deutlich niedriger als in den ersten acht Wochen nach Infusion. So lag der Anteil der Patienten mit UE (Grade 3 und 4) innerhalb der ersten acht Wochen nach der Infusion bei 85,2 %, im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis Monat 12" bei 51,0 % und "ab Monat 13 bis Monat 60" bei 42,6 %.

Therapieabbrüche aufgrund von UE werden für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe handelt.

Zu den UE von besonderem Interesse zählten das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien, Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse und das Tumorlysesyndrom:

- Ein CRS trat innerhalb der ersten 8 Wochen nach Infusion bei 57,4 % der Patienten auf, 27,0 % der Patienten erlitten mindestens ein SUE dieser Kategorie. Im Zeitfenster "nach den ersten acht Wochen bis ein Jahr" und mehr als ein Jahr nach der Infusion trat bei keinem Patienten mehr ein CRS auf. Kein Ereignis führte zum Tod des Patienten. Im Median trat das CRS an Tag 3 nach Infusion auf und war nach 7 Tagen wieder abgeklungen.

- Eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie trat zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 19,1 % der Patienten auf. Kein Ereignis wurde als schwerwiegend eingestuft.

- Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien traten nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 78,3 % der Patienten auf, 20,9 % der Patienten erlitten mindestens ein schwerwiegendes UE dieser Kategorie. Am häufigsten waren Anämien, Thrombozytopenien, Leukopenien und Neutropenien. Im Median normalisierten sich die Hämoglobinwerte innerhalb von 60 Tagen. Thrombozytopenien und Leukopenien waren im Median nach 83 bzw. 58 Tagen abgeklungen.

- Infektionen zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 60,9 % der Patienten auf, schwerwiegende Infektionen bei 22,6 % der Patienten. Im Median traten die Infektionen 90 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und waren im Median nach 21 Tagen wieder abgeklungen.

- Schwerwiegende neurologische Ereignisse[26] traten zu irgendeinem Zeitpunkt nach der Tisagenlecleucel-Infusion bei 23,5 % der Patienten auf. Bei 7,8 % der Patienten wurde ein schwerwiegendes Ereignis dieser Kategorie dokumentiert. Es handelte es sich am häufigsten um Verwirrtheitszustände und Enzephalopathie. Die Ereignisse traten im Median sechs Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auf und waren nach 13 Tagen wieder abgeklungen.

- Ein Tumorlysesyndrom trat bis zum Datenschnitt am 22. Dezember 2022 bei zwei Patienten auf, wobei da Ereignis bei einem dieser Patienten als schwerwiegend eingestuft wurde. Laut Fachinformation wird bei Risikopatienten (Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten oder hoher Tumorlast) eine Prophylaxe (z. B. Allopurinol) zum Einsatz kommen. Auftretende Fälle können mit leitliniengemäßen Standardmaßnahmen behandelt werden.

Tabelle 4-111: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dimension **Verträglichkeit** mit dem zu bewertenden Arzneimittel aus der Studie **JULIET**, Datenschnitt vom 22. Dezember 2022

Endpunktkategorie Verträglichkeit **Endpunkt**	**Safety Set (infused)** **N = 115**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Unerwünschte Ereignisse (UE)		**Nicht quantifizierbar**
UE alle CTCAE-Grade – n (%)	115 (100)	
Unerwünschte Ereignisse (UE) CTCAE-Grade 3/4		
UE, CTCAE-Grade 3/4 – n (%)	105 (91,3)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
SUE– n (%)	84 (73,0)	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)		
AESI, alle CTCAE-Grade - n (%)	107 (93,0)	
Schwerwiegende AESI, alle CTCAE-Grade - n (%)	64 (55,7)	
Zytokin-Freisetzungssyndrom - n (%)	66 (57,4)	
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie - n (%)	22 (19,1)	
Hämatologische Erkrankungen einschließlich Zytopenien	90 (78,3)	
Infektionen - n (%)	70 (60,9)	
Schwerwiegende Neurologische Ereignisse[1] - n (%)	27 (23,5)	
Tumorlysesyndrom - n (%)	2 (1,7)	

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

Endpunktkategorie Verträglichkeit Endpunkt	Safety Set (infused) N = 115	Ausmaß des Zusatznutzens
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. [1] Als schwerwiegende Neurologische Ereignisse werden sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst. Diese Benennung wurde in enger Abstimmung mit der EMA gewählt und unterstreicht den Stellenwert dieser UE in der CAR-T-Zell Therapie. [2] ASTCT Skala [3] ICANS Skala [4] Lee Skala [5] < 65 Jahre: 80 %; > 65 Jahre: 84 % [6] < 65 Jahre: 55 %; > 65 Jahre: 64 %		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das DLBCL ist eine schnell fortschreitende, bösartige Erkrankung des lymphatischen Systems. Für mehrfach vorbehandelte Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung nach zweiter Linie, also für Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet, besteht eine sehr schlechte Prognose. Ihre Überlebenszeit betrug vor Zulassung der CAR-T-Zellen mehrheitlich etwa 6 Monate, ein Behandlungsstandard existierte nicht. Behandlungsversuche mit weiteren Chemotherapie-Regimen bei Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie führen in der Regel nicht zu einem angemessenen Ansprechen.

Seit 2020 kann Polatuzumab-Vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Therapie vorbehandelter Erwachsener mit r/r DLBCL eingesetzt werden, die für eine SZT nicht infrage kommen. Ein kurativer, aber nur sehr eingeschränkt anwendbarer Ansatz ist die alloSZT. Jedoch erhalten aufgrund ihres Alters, vorhandener Komorbiditäten, des Performance-Status oder behandlungsbedingter Toxizitäten nur < 5 % der Patienten mit Rezidiv nach vorheriger autoSZT tatsächlich eine alloSZT. Die nicht-Rezidiv-assoziierte Mortalitätsrate beträgt 20 bis 29 %, die akute und chronische Graft-versus-Host-Disease (GvHD) tritt bei 51 % bzw. 42 % der Patienten auf. Aufgrund der Aggressivität der Therapie sind die meisten Patienten nicht für eine alloSZT geeignet, erreichen die für die SZT notwendige Remission auf Chemotherapie nicht oder es findet sich kein passender Stammzellspender.

Für die meisten Patienten mit r/r DLBCL nach zweiter oder späterer Linie existierte somit vor Einführung der CAR-T-Zell-Therapien keine Aussicht auf Heilung. Im Jahr 2018 wurde mit Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel eine neues Therapieprinzip etabliert. Dieses eröffnet für Patienten mit DLBCL, für die es bisher keine Hoffnung auf Heilung gab, einen kurativen Therapieansatz. Ohne diese Option hatten die betroffenen Patienten eine fatale Prognose und meist nur noch wenige Monate Lebenszeit vor sich. Aufgrund des hohen ungedeckten therapeutischen Bedarfs wurde Tisagenlecleucel bei der EMA ein ‚Prime status' zuerkannt.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Tisagenlecleucel erfolgt anhand der einarmigen pivotalen Phase -II Zulassungsstudie **JULIET**, in welcher Tisagenlecleucel bei 115 erwachsenen Patienten mit r/r DLBCL nach Stammzelltransplantation (SZT) oder ohne Eignung für eine SZT, die eine Vortherapie aus zwei oder mehr Linien Chemotherapie erhalten hatten, untersucht wurde. Im vorliegenden Dossier werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts vom 22.12.2022 dargestellt. Dabei werden für das OS auch die Patienten einbezogen, welche aus **JULIET** in die **Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie LTFU (A2205B)** übergingen.

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

Mit der CAR-T Zelltherapie existiert eine Therapieform, welche eine bis dato im Anwendungsgebiet nicht erreichte Verbesserung des patientenrelevanten Nutzens bietet und zweifelsfrei einen erheblichen Fortschritt in der Patientenversorgung darstellt – insbesondere hinsichtlich der erheblichen Steigerung und Verlängerung der Überlebensdauer. Zudem setzen die Therapieeffekte früh ein und bleiben nahezu unverändert bestehen.

- *Mortalität*

  Bereits mit dem Datenschnitt vom 19. Juli 2019 zeigte sich für die Patienten der **JULIET**-Studie eine frühe, bisher dato unerreichte Bildung eines stabilen Plateaus zum **Gesamtüberleben** mit nahezu unveränderter Stabilität über den Beobachtungszeitraum. Die Daten zum finalen Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 bestätigen diese weitgehende Stabilität der hohen Überlebensraten: So lag das **OS** für die FAS-Population nach 60 Monaten noch bei 31,7 % [23,1; 40,6] bzw. bei 25,5 % [18,5; 33,1] in der ITT-Population. Diese Ergebnisse bestätigen Tisagenlecleucel als kurativen Therapieansatz. Vor Zulassung der CAR-T-Zelltherapie betrug die Überlebenszeit dieser Patienten nur etwa 6 Monate. Angesichts der Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren können diese Patienten als geheilt gelten.

- *Morbidität*

  Ein identisches Bild zeigt die Betrachtung der Endpunkte zur **Morbidität**. Diese untermauerten bereits beim Datenschnitt zum 19. Juli 2019 die Ergebnisse für das Gesamtüberleben, da sich die Ereignisraten früh nach Tisagenlecleucel-Infusion stabilisierten (Plateaubildung) und über den gesamten Beobachtungszeitraum annähernd stabil blieben. Auch dies wurde durch den finalen Datenschnitt bestätigt. Über die gesamte Beobachtungsdauer lag die Ansprechrate (**ORR**) bei 53,0 %. Des Weiteren betrug die Wahrscheinlichkeit, nach 24 Monaten noch in Remission zu verbleiben, 60,5 % und blieb bis zum Ende der Beobachtungszeit von 60 Monaten stabil (**DOR**). Beim DLBCL treten Rezidive meist in den ersten zwölf Monaten auf; spätere

Rezidive sind seltener. Für Patienten ohne Rezidiv nach zwölf Monaten besteht daher eine realistische Chance auf Heilung. Auch für die Endpunkte **PFS** und **EFS** blieben die nach der frühen Plateaubildung erreichten Überlebenswahrscheinlichkeiten über den Beobachtungszeitraum von 60 Monaten annähernd stabil.

- *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

  Für die FAS-Population[27] zeigte sich 24 Monate nach Infusion eine klinisch relevante Verbesserung, beurteilt anhand der präspezifizierten, validierten minimal important difference (MID), bei 36,0 % (**FACT-Lym Trial Outcome Index [TOI]**), 48,0 % (**FACT-Lym-Gesamtscore**) bzw. 52,0 %. (**FACT-G-Gesamtscore**) der Patienten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite zeigten im Zeitverlauf zwischen 12,0 % und 20,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Für den 36 Item Short Form Health Survey **(SF-36)** zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung für den körperlichen Gesamtscore (**PCS)** und den mentalen Gesamtscore (**MCS)**, gemäß dem Responsekriterium von 3 Punkten, nach 36 Monaten bei 39,1 % bzw. 47,8 % der Patienten. Bei Anwendung des Schwellenwerts von 15 % lag der Anteil bei 26,1 % bzw. 21,7 %.

- *Verträglichkeit*

  Aus den Ergebnissen zur **Verträglichkeit**, welche im Dossier 2020 berichtet wurden, ergaben sich keine Anhaltspunkte für einen Schaden durch Tisagenlecleucel. Die Ergebnisse des nun vorliegenden finalen Datenschnittes lassen keine Veränderungen im Sicherheitsprofil erkennen. Es zeigen sich erwartete Nebenwirkungen wie hämatologische Veränderungen (Zytopenien) und Infektionen. Mit dem Management dieser Ereignisse sind die behandelnden Ärzte aufgrund ihrer Erfahrung vertraut. Zudem wurden mit der ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie des G-BA die Anforderungen an Leistungserbringer sowie die Maßnahmen zur Überprüfung der dauerhaften Erfüllung dieser Anforderungen definiert [19]. Auch die Fachinformation zu Tisagenlecleucel beinhaltet Anforderungen an die Qualifikation der Leistungserbringer und des Weiteren medizinischen Personals sowie Anforderungen an die Infrastruktur der Einrichtungen [1]. Auch für die CAR-T-Zell-Therapie spezifischen Nebenwirkungen, wie **CRS** und **neurologische Ereignisse**, welche in der Regel nach wenigen Tagen abgeklungen sind, gibt es Behandlungsempfehlungen [20].

Fazit

Bereits mit dem Datenschnitt vom 19. Juli 2019 zeigte sich für die Patienten der **JULIET**-Studie eine frühe, bis dato unerreichte Bildung stabiler Plateaus zum Gesamtüberleben mit nahezu unveränderter Stabilität über den Beobachtungszeitraum. Die Ergebnisse des finalen Datenschnittes bestätigen das in den vergangenen Verfahren beschriebene Wirksamkeits- und

[27] Da sowohl der FACT-Lym als auch der SF-36 bei nicht infundierten Patienten nur zu Studienbeginn erhoben wurde, wurden Veränderungen gegenüber dem Studienbeginn für die ITT-Population nicht erfasst.

Sicherheitsprofil für Tisagenlecleucel. Für das Gesamtüberleben sowie bei der Morbidität zeigt sich ein früher Wirkeintritt. Dabei stabilisieren sich die Ereignisraten früh (Plateaubildung) und bleiben über den Beobachtungszeitraum von nunmehr 5 Jahren weitgehend stabil. Es traten dabei keine neuen Sicherheitssignale auf. Die beschriebenen Nebenwirkungen sind mit den existierenden Behandlungsempfehlungen und Leitlinien besonders bei frühzeitiger Erkennung und Intervention in der Regel gut therapierbar, gut beherrschbar und reversibel.

Für die Patienten besteht ein kurativer Therapieansatz mit Chance auf eine langanhaltende Remission und eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer. In der Gesamtschau erweist sich die Behandlung mit Tisagenlecleucel als wesentliche Verbesserung der Versorgung von Patienten, für welche vorher keine kurative Therapieoption außer einer alloSZT (unter Inkaufnahme der damit assoziierten hohen Mortalitätsraten) verfügbar war. Der finale Datenschnitt der Studie JULIET bestätigt das kurative Potenzial von Tisagenlecleucel: Dieser Erfolg als kurativer Behandlungsansatz wird, anders als bei einer Standard Salvage Chemotherapie gefolgt von anschließender autoSZT, nicht mit Verschlechterungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erkauft: Vielmehr zeigen sich durchgängig klinisch relevante Verbesserungen.

Das Potenzial der CAR-T-Zell-Therapie für Patienten in der dritten und späteren Therapielinien mit primär kurativer Intention wird auch durch die aktuelle S3-Therapieleitlinie vom Oktober 2022 bestätigt. Hervorgehoben werden dabei das auch aus den klinischen Daten zu Tisagenlecleucel erkennbare deutliche Therapieansprechen und das daraus resultierende Potenzial für eine langfristige Komplettremission. Des Weiteren konnte die Wirksamkeit von Tisagenlecleucel im Real Word Setting bei besserer Verträglichkeit bestätigt werden.

Angesichts der erheblichen Verbesserung der Versorgungssituation der Patienten und des potenziell kurativen Therapieansatzes ist der Zusatznutzen von Tisagenlecleucel in der Gesamtschau für Patienten mit r/r DLBCL als **erheblich** einzustufen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.	Erheblich
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zu Tisagenlecleucel liegen keine RCT im relevanten Anwendungsgebiet vor.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[28], Molenberghs 2010[29]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[30]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[31]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

[28] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[29] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[30] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[31] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Europharm Limited. Fachinformation Kymriah® 1,2 × 10^6 bis 6 × 10^8 Zellen Infusionsdispersion. Stand: April 2023 [online]. Stand: April 2023. URL: www.fachinfo.de [Zugriff: 03.07.2023]. 2023.

2. European Commission. Commission implementing decision of 29.4.2014 relating to the designation of "Autologous T cells transducd with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand: 29.04.2014. 2014.

3. European Commission. Commission implementing decision of 14.10.2016 relating to the designation of "Autologous T cells transducd with lentiviral vector containing a chimeric antigen receptor directed against CD19" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council. Stand: 14.10.2016. 2016.

4. European Commission. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 19.7.2021 relating to the designation of "Tisagenlecleucel" as an orphan medicinal product under Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council [online]. Stand: 19.07.2021. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210719152416/dec_152416_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2021.

5. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r pedALL. Stand: 19.07.2018. 2018.

6. European Medicines Agency (EMA). COMP-Bestätigung der Orphan Designation für die Indikation r/r DLBCL. Stand: 19.07.2018. 2018.

7. European Medicines Agency (EMA). Orphan Maintenance Assessment Report of an orphan medicinal product submitted for type II variation application. Kymriah (tisagenlecleucel), Treatment of follicular lymphoma, EU/3/21/2464. [online]. Stand: 29.04.2023. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report-post/kymriah-orphan-maintenance-assessment-report-post-authorisation_en.pdf [Zugriff: 04.07.2023]. 2022.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 22.07.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf [Zugriff: 15.08.2023]. 2023.

9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach

Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Stand: 17.09.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_BAnz.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

10. Novartis. Final Study Report. Clinical Development. CTL019 (tisagenlecleucel). CCTL019C2201. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Stand: 30.06.2023. 2023.

11. Novartis. Annual Safety Report CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy. Stand: 01.09.2022. 2022.

12. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 B Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. Stand: 13.03.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3673/2020-03-13_Modul%204B_Tisagenlecleucel.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nachsorge für erwachsene Patient*innen mit einem diffusen großzelligen B-Zell-Lymphom und verwandten Entitäten, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/038OL [online]. Stand: 10.2022. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/DLBCL/Version_1/LL_DLBCL_Langversion_1.0.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2022.

14. Novartis. Annual Safety Report CCTL019B2401. Non-Interventional Study Protocol with secondary use of data. Stand: 30.08.2022. 2022.

15. Bethge, W. A., Martus, P., Schmitt, M., Holtick, U., Subklewe, M. et al. GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. Blood 2022; 140(4): 349-358. DOI: 10.1182/blood.2021015209

16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1339. Wissenschaftliche Ausarbeitung eines Konzeptes zur Generierung versorgungsnaher Daten und deren Auswertung zum Zwecke der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in der Situation des Marktzugangs mehrerer Arzneimittel einer Wirkstoffklasse. Rapid Report A21-37. Version 1.0. [online]. Stand: 27.04.2022. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-37_abd-bei-marktzugang-mehrerer-arzneimittel-einer-wirkstoffklasse_rapid-report_v1-0.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2022.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Stand: 07.03.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdfY3 [Zugriff: 8.8.2023]. 2019.

18. Novartis. 30 month follow-up report - CTL019C2201 - A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Stand: 11.12.2019. 2019.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Anforderungen an die Qualität der Anwendung von Arzneimitteln für neuartige Therapien gemäß § 136a Absatz 5 SGB V (ATMP-Qualitätssicherungs-Richtlinie/ATMP-QS-RL) [online]. Stand: 03.11.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3037/ATMP-QS-RL_2022-11-03_iK-2023-01-01.pdf [Zugriff: 21.08.2023]. 2022.

20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). CAR-T-Zellen: Management von Nebenwirkungen [online]. Stand: 06.2020. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/car-t-zellen-management-von-nebenwirkungen/@@guideline/html/index.html [Zugriff: 19.08.2023]. 2020.

21. Novartis. Protocol CCTL019A2205B. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy. Stand: 12.07.2019. 2019.

22. Novartis. Statistical Analysis Plan. Addendum 2. Clinical Development. CTL019 (tisagenlecleucel). CCTL019C2201. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Stand: 29.01.2019. 2019.

23. Bishop, M. R., Maziarz, R. T., Waller, E. K., Jäger, U., Westin, J. R. et al. Tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma patients without measurable disease at infusion. Blood Adv 2019; 3(14): 2230-2236. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000151

24. Goto, H., Makita, S., Kato, K., Tokushige, K., Fujita, T. et al. Efficacy and safety of tisagenlecleucel in Japanese adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Int J Clin Oncol 2020; 25(9): 1736-1743. DOI: 10.1007/s10147-020-01699-6

25. Jaeger, U., Tam, C. S., Borchmann, P., McGuirk, J. P., Johansen, M. et al. Long-term safety for patients with tisagenlecleucel-treated relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2022; 6(16): 4816-4820. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006193

26. Maziarz, R. T., Waller, E. K., Jaeger, U., Fleury, I., McGuirk, J. et al. Patient-reported long-term quality of life after tisagenlecleucel in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Blood Adv 2020; 4(4): 629-637. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001026

27. Schuster, S. J., Bishop, M. R., Tam, C. S., Waller, E. K., Borchmann, P. et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2019; 380(1): 45-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980

28. Schuster, S. J., Tam, C. S., Borchmann, P., Worel, N., McGuirk, J. P. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell

lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. The Lancet. Oncology 2021; 22(10): 1403-1415. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00375-2

29. Pasquini, M. C., Hu, Z. H., Curran, K., Laetsch, T., Locke, F. et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. Blood Adv 2020; 4(21): 5414-5424. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003092

30. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. Stand: 22.09.2017. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf [Zugriff: 24.01.2020]. 2017.

31. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte-Jahr:2011 Nr. 80: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report [online]. Stand: 21.11.2011. URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Zugriff: 23.01.2020]. 2011.

32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 6.1 [online]. Stand: 24.01.2022. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf. 2022.

33. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 742 Allogene Stammzelltransplantation bei aggressiven B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen und bei T-Zell-Non-Hodgkin-Lymphomen [online]. Stand: 26.03.2019. URL: https://www.iqwig.de/download/n17-02_allogene-stammzelltransplantation-bei-aggressiven-b-nhl-und-t-nhl_abschlussbericht_v1-0.pdf [Zugriff: 22.01.2020]. 2019.

34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

35. Costa, L. J., Maddocks, K., Epperla, N., Reddy, N. M., Karmali, R. et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: Ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies. Am J Hematol 2017; 92(2): 161-70. DOI: 10.1002/ajh.24615

36. Vose, J. M., Carter, S., Burns, L. J., Ayala, E., Press, O. W. et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. J Clin Oncol 2013; 31(13): 1662-8. DOI: 10.1200/jco.2012.45.9453

37. Maurer, M. J., Habermann, T. M., Shi, Q., Schmitz, N., Cunningham, D. et al. Utility of Progression-Free Survival at 24 Months (PFS24) to Predict Subsequent Outcome for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Enrolled on Randomized Clinical Trials: Findings from a Surrogate Endpoint in Aggressive Lymphoma (SEAL) Analysis of Individual Patient Data from 5853 Patients. Blood 2016; 128(22): 3027.

38. Van Den Neste, E., Schmitz, N., Mounier, N., Gill, D., Linch, D. et al. Outcome of patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who fail second-line salvage regimens in the International CORAL study. Bone Marrow Transplant 2016; 51(1): 51-7. DOI: 10.1038/bmt.2015.213

39. Colosia, A., Njue, A., Trask, P. C., Olivares, R., Khan, S. et al. Clinical efficacy and safety in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a systematic literature review. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2014; 14(5): 343-55 e6. DOI: 10.1016/j.clml.2014.02.012

40. Hlubocky, F. J., Webster, K., Cashy, J., Beaumont, J., Cella, D. The Development and Validation of a Measure of Health-Related Quality of Life for Non-Hodgkin´s Lymphoma: The Functional Assessment of Cancer Therapy-Lymphoma (FACT-Lym). Lymphoma 2013; 2013: 9. DOI: 10.1155/2013/147176

41. Cella, D. F., Tulsky, D. S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E. et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 1993; 11(3): 570-9. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.3.570

42. Webster, K., Cella, D., Yost, K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. Health Qual Life Outcomes 2003; 1: 79. DOI: 10.1186/1477-7525-1-79

43. Carter, G. C., Liepa, A. M., Zimmermann, A. H., Morschhauser, F. Validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Lymphoma (FACT-LYM) in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma. Blood 2008; 112(11): 2376.

44. Harrison, C. N., Mesa, R. A., Kiladjian, J. J., Al-Ali, H. K., Gisslinger, H. et al. Health-related quality of life and symptoms in patients with myelofibrosis treated with ruxolitinib versus best available therapy. Br J Haematol 2013; 162(2): 229-39. DOI: 10.1111/bjh.12375

45. Maruish, M. E. User's Manual for the SF-36v2 Health Survey. 3 edition. Quality Metric Incorporated. 2011.

46. Ware, J. E., Jr., Gandek, B. Overview of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. J Clin Epidemiol 1998; 51(11): 903-12.

47. Frendl, D. M., Ware, J. E., Jr. Patient-reported functional health and well-being outcomes with drug therapy: a systematic review of randomized trials using the SF-36 health survey. Med Care 2014; 52(5): 439-45. DOI: 10.1097/MLR.0000000000000010311

48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Latanoprost/Netarsudil (Senkung von erhöhtem Augeninnendruck bei Offenwinkelglaukom oder okulärer Hypertension, vorbehandelt) [online]. Stand: 15.06.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6042/2023-06-15_AM-RL-XII_Latanoprost-Netarsudil_D-883_BAnz.pdf [Zugriff: 10.08.2023]. 2023.

49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Stand: 17.12.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.

50. Guarini, A., Radice, G., Peragine, N., Buracchi, C., De Propris, M. S. et al. Long-Term Host Immune Modulation Following Tisagenlecleucel Administration in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma and B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia. Cancers (Basel) 2023; 15(9). DOI: 10.3390/cancers15092411

51. Lamure, S., Van Laethem, F., De Verbizier, D., Lozano, C., Gehlkopf, E. et al. Clinical and Product Features Associated with Outcome of DLBCL Patients to CD19-Targeted CAR T-Cell Therapy. Cancers (Basel) 2021; 13(17). DOI: 10.3390/cancers13174279

52. Nydegger, A., Novak, U., Kronig, M. N., Legros, M., Zeerleder, S. et al. Transformed Lymphoma Is Associated with a Favorable Response to CAR-T-Cell Treatment in DLBCL Patients. Cancers (Basel) 2021; 13(23). DOI: 10.3390/cancers13236073

53. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02445248. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 11.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445248?term=NCT02445248&rank=1 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

54. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445248. A Phase II, Single Arm, Multicenter Trial to Determine the Efficacy and Safety of CTL019 in Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) [online]. Stand: 22.05.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445248 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

55. Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2014-003060-20. A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003060-20/DE [Zugriff: 04.08.2023]. 0000.

56. Novartis Pharmaceuticals. Clinicaltrials.gov: NCT02445222. CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study (PAVO) [online]. Stand: 10.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445222 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

57. Novartis Pharmaceuticals. ICTRP: NCT02445222. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. Stand: 17.04.2023. URL: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445222 [Zugriff: 04.08.2023]. 2023.

58. Novartis Pharmaceuticals. EU-CTR: 2014-001673-14. Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-001673-14/DE [Zugriff: 04.08.2023]. 0000.

59. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Tisagenlecleucel (Kymriah®). Modul 4 B Rezidiviertes oder refraktäres diffus großzelliges B-ZellLymphom [online]. Stand: 12.09.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2573/2018-09-12_Modul4B_Tisagenlecleucel.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2018.

60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Stand: 27.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3790/2020-09-17_Amendment_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530.pdfY3 [Zugriff: 15.08.2023]. 2020.

61. Novartis. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy - Zusatzanalysen. 2023.

62. Novartis. CTL019C2201 A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) - Zusatzanalysen. 2023.

63. Novartis. CTL019C2201 A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) - Zusatzanalysen. 2020.

64. European Medicines Agency (EMA). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON SAFETY AND EFFICACY FOLLOW-UP - RISK MANAGEMENT OF ADVANCED THERAPY MEDICINAL PRODUCTS [online]. Stand: 20.11.2008. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-safety-efficacy-follow-risk-management-advanced-therapy-medicinal-products_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2008.

65. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Kymriah EMA/485563/2018 [online]. Stand: 28.06.2018. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf. 2018.

66. European Medicines Agency (EMA). COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON FOLLOW-UP OF PATIENTS ADMINISTERED WITH GENE THERAPY MEDICINAL PRODUCTS [online]. Stand: 22.10.2009. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-follow-patients-administered-gene-therapy-medicinal-products_en.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2009.

67. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1023. Filgotinib (rheumatoide Arthritis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Auftrag: A20-90 Version: 1.0 [online]. Stand: 13.01.2021. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-90_filgotinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [Zugriff: 08.08.2023]. 2021.

68. Novartis. Interim Clinical Study Report for analysis of primary and secondary endpoints CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR-T-Cell Therapy. Stand: 27.08.2020. 2020.

69. Porter, D., Frey, N., Wood, P. A., Weng, Y., Grupp, S. A. Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. J Hematol Oncol 2018; 11(1): 35. DOI: 10.1186/s13045-018-0571-y

70. Novartis. Tisagenlecleucel. CTL019. EU Safety Risk Management Plan. V5.1. 2022.

71. Hunter, B. D., Herr, M., Meacham, P. J., Barlaskar, F., Evans, A. G. et al. Late Relapses After High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma in the Rituximab Era. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2017; 17(3): 145-51. DOI: 10.1016/j.clml.2016.11.001

72. Crump, M., Neelapu, S. S., Farooq, U., Van Den Neste, E., Kuruvilla, J. et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017; 130(16): 1800-1808. DOI: 10.1182/blood-2017-03-769620

73. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-5.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[32]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[32] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.06.2023
Zeitsegment	1946 to June 08, 2023
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [73]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	656
2	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	23428
3	DLBCL.mp.	10013
4	lymphom*.mp.	279367
5	or/2-4	279449
6	randomized controlled trial.pt.	594030
7	randomized.mp.	1019143
8	placebo.mp.	246579
9	or/6-8	1088965
10	and/1,5,9	11
11	remove duplicates from 10	11

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.06.2023
Zeitsegment	1974 to 2023 June 08
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [73]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tisagenlecleucel T/	2378
2	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	2751
3	or/1-2	2751
4	exp diffuse large B cell lymphoma/	25794
5	DLBCL.mp.	24502
6	lymphom*.mp.	399155
7	or/4-6	399207
8	random:.tw.	1975630
9	placebo:.mp.	524583
10	double-blind:.tw.	245866
11	or/8-10	2252891
12	and/3,7,11	85
13	remove duplicates from 12	69

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1991 to May 2023	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	47
2	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	580
3	DLBCL.mp.	1293
4	lymphom*.mp.	13609
5	or/2-4	13621
6	and/1,5	38
7	remove duplicates from 6	37

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.06.2023
Zeitsegment	1946 to June 08, 2023
Suchfilter	Nicht zutreffend

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	656
2	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	23428
3	DLBCL.mp.	10013
4	lymphom*.mp.	279367
5	or/2-4	279449
6	and/1,5	460
7	remove duplicates from 6	455

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	09.06.2023
Zeitsegment	1974 to 2023 June 08
Suchfilter	Nicht zutreffend

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp tisagenlecleucel T/	2378
2	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	2751
3	or/1-2	2751
4	exp diffuse large B cell lymphoma/	25794
5	DLBCL.mp.	24502
6	lymphom*.mp.	399155
7	or/4-6	399207
8	and/3,7	1724
9	remove duplicates from 8	1549

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	09.06.2023	
Zeitsegment	1991 to May 2023	
Suchfilter	Nicht zutreffend	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	(Tisagenlecleucel* or CART-019 or "CART 019" or CART019* or CART-19 or "cart 19" or Cart19* or CTL-019 or CTL019* or "ctl 019" or Kymriah* or LG-740 or LG740* or "lg 740").mp.	47
2	exp Lymphoma, Large B-Cell, Diffuse/	580
3	DLBCL.mp.	1293
4	lymphom*.mp.	13609
5	or/2-4	13621
6	and/1,5	38
7	remove duplicates from 6	37

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y	
Datum der Suche	09.06.2023	
	Suchbegriffe [Expert Search]	**Treffer**
	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740	91

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/	
Datum der Suche	09.06.2023	
	Suchbegriffe	**Treffer**
	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740	86

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	09.06.2023	
	Suchbegriffe	**Treffer**
	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740	13

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y	
Datum der Suche	09.06.2023	
	Suchbegriffe [Expert Search]	**Treffer**
	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740	91

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP)	
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/	
Datum der Suche	09.06.2023	
	Suchbegriffe	**Treffer**
	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740	86

Studienregister	EU Clinical Trials Register	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	09.06.2023	
	Suchbegriffe	**Treffer**
	Tisagenlecleucel OR Tisagenlecleucel-T OR CART-019 OR CART019 OR CART-19 OR Cart19 OR CTL-019 OR CTL019 OR Kymriah OR LG-740 OR LG740	13

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	Landsburg DJ, Nasta SD, Svoboda J, Gerson JN, Schuster SJ, Barta SK et al. Survival Outcomes for Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive B Cell Lymphomas Following Receipt of High-Dose Chemotherapy/Autologous Stem Transplantation and/or Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells. Transplant Cell Ther. 2023 May 19:S2666-6367(23)01294-0. Epub ahead of print.	A5
2	Sun Z, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the association between bridging therapy and outcomes of chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with large B cell lymphoma. Cytotherapy. 2022 Sep;24(9):940-953.	A7
3	Pasqui DM, Latorraca CDOC, Pacheco RL, Riera R. CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review. Eur J Haematol. 2022 Dec;109(6):601-618.	A7

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1	Roddie C, Neill L, Osborne W, Iyengar S, Tholouli E, Irvine D, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma. Blood Adv. 2023 Jun 27;7(12):2872-2883.	A5

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
2	Bezerra ED, Iqbal M, Munoz J, Khurana A, Wang Y, Maurer MJ, et al. Barriers to enrollment in clinical trials of patients with aggressive B-cell NHL that progressed after CAR T-cell therapy. Blood Adv. 2023 Apr 25;7(8):1572-1576.	A7
3	Dreger P, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, Ayuk F, Wagner E, et al. Impact of age on outcome of CAR-T cell therapies for large B-cell lymphoma: the GLA/DRST experience. Bone Marrow Transplant. 2023 Feb;58(2):229-232.	A5
4	Mian A, Wei W, Hamilton BK, Winter AM, Khouri J, Pohlman B, et al. Resource utilization in patients with large B-cell lymphoma receiving tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel. Bone Marrow Transplant. 2023 May;58(5):590-593.	A5
5	Galli E, Sorà F, Hohaus S, Fresa A, Pansini I, Autore F, et al. Endothelial activation predicts disseminated intravascular coagulopathy, cytokine release syndrome and prognosis in patients treated with anti-CD19 CAR-T cells. Br J Haematol. 2023 Apr;201(1):86-94.	A5
6	Kuhnl A, Kirkwood AA, Roddie C, Menne T, Tholouli E, Bloor A, et al. CAR T in patients with large B-cell lymphoma not fit for autologous transplant. Br J Haematol. 2023 Jul;202(1):65-73.	A5
7	Yegya-Raman N, Wright CM, LaRiviere MJ, Baron JA, Lee DY, Landsburg DJ, et al. Salvage radiotherapy for relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma following CD19 chimeric antigen receptor T-cell (CART) therapy. Clin Transl Radiat Oncol. 2023 Jan 20;39:100587.	A5
8	Voltin CA, Gödel P, Beckmann L, Heger JM, Kobe C, Kutsch N, et al. Outcome Prediction in Patients With Large B-cell Lymphoma Undergoing Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy. Hemasphere. 2023 Jan 6;7(1):e817.	A5
9	Lee K, Iukuridze A, He T, Bosworth A, Lindenfeld L, Teh JB, et al. Association Between Pretreatment Skeletal Muscle and Outcomes After CAR T-Cell Therapy. J Natl Compr Canc Netw. 2023 Apr;21(4):373-382.e1.	A5
10	Zinzi A, Gaio M, Liguori V, Cagnotta C, Paolino D, Paolisso G, et al. Late relapse after CAR-T cell therapy for adult patients with hematologic malignancies: A definite evidence from systematic review and meta-analysis on individual data. Pharmacol Res. 2023 Apr;190:106742.	A7
11	Landsburg DJ, Nasta SD, Svoboda J, Gerson JN, Schuster SJ, Barta SK, et al. Survival Outcomes for Patients with Relapsed/ Refractory Aggressive B Cell Lymphomas Following Receipt of High-Dose Chemotherapy/Autologous Stem Transplantation and/or Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells. Transplant Cell Ther. 2023 May 19:S2666-6367(23)01294-0. Epub ahead of print.	A5
12	Wudhikarn K, Tomas AA, Flynn JR, Devlin SM, Brower J, Bachanova V, et al. Low toxicity and excellent outcomes in patients with DLBCL without residual lymphoma at the time of CD19 CAR T-cell therapy. Blood Adv. 2023 Jul 11;7(13):3192-3198.	A5
13	Cuffel A, Allain V, Faivre L, Di Blasi R, Morin F, Vercellino L, et al. Real-world characteristics of T-cell apheresis and clinical response to tisagenlecleucel in B-cell lymphoma. Blood Adv. 2022 Aug 9;6(15):4657-4660.	A5

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
14	Leahy AB, Devine KJ, Li Y, Liu H, Myers R, DiNofia A, et al. Impact of high-risk cytogenetics on outcomes for children and young adults receiving CD19-directed CAR T-cell therapy. Blood. 2022 Apr 7;139(14):2173-2185.	A7
15	Di Blasi R, Le Gouill S, Bachy E, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. Outcomes of patients with aggressive B-cell lymphoma after failure of anti-CD19 CAR T-cell therapy: a DESCAR-T analysis. Blood. 2022 Dec 15;140(24):2584-2593.	A2
16	Kuhnl A, Roddie C, Kirkwood AA, Tholouli E, Menne T, Patel A, et al. A national service for delivering CD19 CAR-Tin large B-cell lymphoma - The UK real-world experience. Br J Haematol. 2022 Aug;198(3):492-502.	A5
17	Messori A, Chiumente M, Mengato D. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Large B-Cell Lymphoma: Analysis of Overall Survival Based on Reconstructed Patient-Level Data. Clin Ther. 2022 Dec;44(12):1626-1632.	A7
18	Jakobs F, Jeck J, Ahmadi P, Kron A, Kron F. Health economic analysis of third-line interventions in diffuse large B-cell lymphomas in Germany: applying the efficiency frontier. Cost Eff Resour Alloc. 2022 Dec 12;20(1):67.	A7
19	Sun Z, Liu M. Systematic review and meta-analysis of the association between bridging therapy and outcomes of chimeric antigen receptor T cell therapy in patients with large B cell lymphoma. Cytotherapy. 2022 Sep;24(9):940-953.	A7
20	Pasqui DM, Latorraca CDOC, Pacheco RL, Riera R. CAR-T cell therapy for patients with hematological malignancies. A systematic review. Eur J Haematol. 2022 Dec;109(6):601-618.	A7
21	Ying Z, Song Y, Zhu J. Effectiveness and Safety of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor-T Cell Immunotherapy in Patients With Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pharmacol. 2022 Apr 25;13:834113.	A7
22	Ram R, Grisariu S, Shargian-Alon L, Amit O, Bar-On Y, Stepensky P, et al. Toxicity and efficacy of chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma above the age of 70 years compared to younger patients – a matched control multicenter cohort study. Haematologica. 2022 May 1;107(5):1111-1118.	A5
23	Casadei B, Argnani L, Guadagnuolo S, Pellegrini C, Stefoni V, Broccoli A, et al. Real World Evidence of CAR T-Cell Therapies for the Treatment of Relapsed/Refractory B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma: A Monocentric Experience. Cancers (Basel). 2021 Sep 24;13(19):4789.	A5
24	Xie J, Wu A, Liao L, Nastoupil LJ, Du EX, Noman A, et al. Characteristics and treatment patterns of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in patients receiving ≥3 therapy lines in post-CAR-T era. Curr Med Res Opin. 2021 Oct;37(10):1789-1798.	A5
25	Meng J, Wu X, Sun Z, Xun R, Liu M, Hu R, et al. Efficacy and Safety of CAR-T Cell Products Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, and Lisocabtagene Maraleucel for the Treatment of Hematologic Malignancies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Jul 26;11:698607.	A7
26	Brammer JE, Braunstein Z, Katapadi A, Porter K, Biersmith M, Guha A,	A5

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	et al. Early toxicity and clinical outcomes after chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy for lymphoma. J Immunother Cancer. 2021 Aug;9(8):e002303.	
27	Chong EA, Ruella M, Schuster SJ; Lymphoma Program Investigators at the University of Pennsylvania. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):673-674.	A7
28	Thuresson PO, Vander Velde N, Gupta P, Talbot J. A Systematic Review of the Clinical Efficacy of Treatments in Relapsed or Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma. Adv Ther. 2020 Dec;37(12):4877-4893.	A7
29	Alvi RM, Frigault MJ, Fradley MG, Jain MD, Mahmood SS, Awadalla M, et al. Cardiovascular Events Among Adults Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cells (CAR-T). J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 24;74(25):3099-3108.	A5
30	Jain T, Knezevic A, Pennisi M, Chen Y, Ruiz JD, Purdon TJ, et al. Hematopoietic recovery in patients receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematologic malignancies. Blood Adv. 2020 Aug 11;4(15):3776-3787.	A5
31	Li C, Zhang Y, Zhang C, Chen J, Lou X, Chen X, et al. Comparation of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma. JCI Insight. 2019 Jul 23;5(17):e130195.	A2
32	Schuster SJ, Maziarz RT, Rusch ES, Li J, Signorovitch JE, Romanov VV, et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial. Blood Adv. 2020 Apr 14;4(7):1432-1439.	A5
33	Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. N Engl J Med. 2017 Dec 28;377(26):2545-2554.	A7
34	Zettler ME, Feinberg BA, Phillips EG Jr, Klink AJ, Mehta S, Gajra A. Real-world adverse events associated with CAR T-cell therapy among adults age ≥ 65 years. J Geriatr Oncol. 2021 Mar;12(2):239-242.	A4

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05460533	A1
2	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05888493	A1
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541328	A5
4	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909	A5
5	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456023	A5
6	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037669	A5
7	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118	A5
8	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
9	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225676	A5
10	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311	A5
11	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117	A5
12	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061	A5
13	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541341	A5
14	NCT03876769	Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769	A5
15	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442	A5
16	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461	A5
17	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724	A5
18	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159	A5
19	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786	A5
20	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726	A5
21	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739	A5
22	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
23	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	A2
24	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939	A5
25	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	A1
26	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709	A5
27	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739	A5
28	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543	A5
29	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753	A5
30	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223	A5
31	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550	A5
32	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05310591	A1
33	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371	A5
34	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021	A5
35	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445248	A5
36	NCT02435849	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849	A5
37	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
38	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096	A5
39	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	A5
40	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054257	A5
41	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360	A5
42	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected Autologous T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276870	A1
43	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854	A5
44	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495	A5
45	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486	A1
46	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406	A5
47	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253	A5
48	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834	A5
49	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	A5
50	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT0	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			1551043	
51	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	A5
52	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579	A1
53	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199961	A5
54	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847	A5
55	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583	A5
56	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734	A5
57	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258	A5
58	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972	A5
59	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858	A5
60	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-I7 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603	A5
61	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819	A5
62	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180	A5
63	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		Study		
64	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937	A5
65	NCT02465983	Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983	A5
66	NCT04726787	RadiothErapy priMIng for CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726787	A5
67	NCT02277522	CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522	A5
68	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813	A5
69	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05633615	A7
70	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626	A5
71	NCT03767725	Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725	A5
72	NCT02445222	CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445222	A5
73	NCT02650999	Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999	A5
74	NCT04697940	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Treatment in r/r B-NHL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940	A5
75	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims Data Source (PMSI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349201	A5
76	NCT04553393	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Plus Epigenetic Agents in Aggressive r/r B-NHL With Huge Tumor Burden	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393	A2
77	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
78	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631576	A5
79	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428	A5
80	NCT02813837	Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837	A5
81	NCT05865301	Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05865301	A1
82	NCT02374333	Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	A5
83	NCT05535673	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of ThisCART19A in Patients With Refractory or Relapsed B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05535673	A5
84	NCT05480449	Autologous HuCART19 T Cells Manufactured Using the CliniMACS Prodigy Platform for Pediatric B-ALL (huCART19 Prodigy)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480449	A1
85	NCT05414162	Multiparametric Cardiac MRI in Patients Under CAR T-cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414162	A5
86	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029	A5
87	NCT04290000	Collection of Biological Samples From Patients Treated With CAR-T Cells for Hematological Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290000	A5
88	NCT04914091	Quality Of Life and Drug Use in Patients With CAR-T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914091	A5
89	NCT05164042	Allogeneic CD19 CAR-T Cells for the Treatment of Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164042	A1
90	NCT03960840	Phase I/II Study of Rapcabtagene Autoleucel in CLL, 3L+ DLBCL, ALL and 1L HR LBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
91	NCT04892277	CD19-Directed CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory B Cell Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892277	A5

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05888493	A1
2	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633615	A7
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541328	A5
4	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541341	A5
5	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia(B-ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05460533	A1
6	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims Data Source (PMSI)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05349201	A5
7	EUCTR2021-001535-99-Outside-EU/EEA	Study of efficacy and safety of reinfusion of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	A1
8	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05310591	A1
9	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199961	A5
10	EUCTR2021-003035-28-FR	" Combination of an Anti-PD1 antibody with CART cells Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?quer	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		persistence " CAPTiRALL	y=eudract_number :2021-003035-28	
11	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-I7 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://clinicaltrials .gov/show/NCT05 075603	A5
12	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials .gov/show/NCT05 037669	A5
13	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials .gov/show/NCT05 054257	A5
14	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04 890236	A5
15	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04 855253	A5
16	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04 778579	A1
17	EUCTR2019-002930-35-DE	CAR T cell treatment in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002930-35	A5
18	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04 456023	A5
19	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04 419909	A5
20	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected Autologous T Cells	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04 276870	A1
21	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04 237428	A5
22	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in	https://clinicaltrials .gov/show/NCT04	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	225676	
23	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234061	A5
24	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215016	A5
25	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04161118	A5
26	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156659	A5
27	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04134117	A5
28	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094311	A5
29	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896854	A5
30	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03876028	A2
31	EUCTR2017-005019-15-FR	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A5
32	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685786	A5
33	ChiCTR1800018211	One-arm, single-center, open phase II clinical study of CART-19 cells in the treatment of relapsed/refractory B cell leukemia/lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30248	A5
34	ChiCTR1800018210	CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25610	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
35	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03642626	A5
36	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631576	A5
37	EUCTR2017-002116-14-FR	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5
38	EUCTR2017-005019-15-ES	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A5
39	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630159	A5
40	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614858	A5
41	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601442	A5
42	EUCTR2017-002116-14-ES	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5
43	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610724	A5
44	EUCTR2017-002116-14-BE	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
45	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053	A7
46	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570892	A1
47	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568461	A5
48	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544021	A5
49	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455972	A5
50	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391726	A5
51	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391739	A5
52	ChiCTR-OPN-17013507	A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22440	A5
53	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03497819	A5
54	EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13	A5
55	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03144583	A5
56	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123939	A5
57	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03118180	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
58	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101709	A5
59	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027739	A5
60	EUCTR2016-002972-29-ES	Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29	A5
61	EUCTR2016-001991-31-AT	A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	A5
62	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935543	A5
63	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924753	A5
64	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906371	A5
65	ChiCTR-ORN-16008948	Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15130	A5
66	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02810223	A5
67	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794246	A5
68	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799550	A5
69	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640209	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)		
70	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624258	A5
71	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529813	A5
72	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476734	A5
73	NCT02445248	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult DLBCL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445248	A5
74	NCT02445222	CAR-T Long Term Follow Up (LTFU) Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02445222	A5
75	NCT02435849	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435849	A5
76	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228096	A5
77	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02167360	A5
78	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135406	A5
79	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081937	A5
80	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030834	A5
81	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030847	A5
82	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
		Malignancy by CART19	864889	
83	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747486	A1
84	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01626495	A5
85	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551043	A5
86	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366	A5

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
1	2013-003205-25	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25	A5
2	2016-001991-31	Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	A5
3	2015-003736-13	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13	A5
4	2014-003060-20	A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003060-20	A5
5	2014-001673-14	Long Term Follow-Up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			:2014-001673-14	
6	2021-001535-99	A phase II, open label, multi-center trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel re-infusion in Pediatric and Adolescent Young Adult (AYA) patients with acute lymphoblastic leukemia experiencing loss of B cell aplasia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	A1
7	2017-004385-94	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94	A5
8	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A5
9	2017-002849-30	A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30	A5
10	2016-002966-29	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29	A1
11	2021-003035-28	Combination of an Anti-PD1 antibody with Tisagenlecleucel Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence" CAPTiRALL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28	A1
12	2017-002116-14	A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A5
13	2019-002930-35	Phase II trial of TisaGenlecleucel in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory Agressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?quer	A5

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-5)
			y=eudract_number:2019-002930-35	

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Liste der ausgeschlossenen Studien aus ClinicalTrials.gov

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05460533	A1
2	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05888493	A1
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541328	A7
4	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04419909	A7
5	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04456023	A7
6	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05037669	A7
7	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04161118	A1
8	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156659	A1
9	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225676	A1
10	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094311	A2
11	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04134117	A1
12	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234061	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
13	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05541341	A7
14	NCT03876769	Study of Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in HR B-ALL EOC MRD Positive Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876769	A1
15	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03601442	A5
16	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568461	A1
17	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03610724	A1
18	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03630159	A2
19	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685786	A1
20	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391726	A7
21	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03391739	A1
22	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03628053	A1
23	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03876028	A2
24	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123939	A1
25	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03570892	A1
26	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101709	A2
27	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03027739	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
28	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935543	A1
29	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924753	A1
30	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810223	A1
31	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799550	A1
32	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05310591	A1
33	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906371	A1
34	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544021	A1
35	NCT02435849	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02435849	A1
36	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02794246	A1
37	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228096	A1
38	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640209	A1
39	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05054257	A7
40	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02167360	A1
41	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected	https://ClinicalTria	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Autologous T Cells	ls.gov/show/NCT04276870	
42	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896854	A1
43	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626495	A1
44	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747486	A1
45	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02135406	A1
46	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04855253	A7
47	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030834	A5
48	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029366	A1
49	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551043	A1
50	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01864889	A1
51	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04778579	A1
52	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199961	A7
53	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030847	A1
54	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03144583	A2

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
55	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476734	A2
56	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624258	A1
57	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455972	A1
58	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03614858	A1
59	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-I7 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075603	A7
60	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03497819	A1
61	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03118180	A7
62	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890236	A7
63	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02081937	A1
64	NCT02465983	Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465983	A1
65	NCT04726787	RadiothErapy priMIng for CAR-T	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04726787	A7
66	NCT02277522	CD19 Redirected Autologous T Cells for Hodgkin Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02277522	A1
67	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02529813	A5
68	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05633615	A7
69	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03642626	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
70	NCT03767725	Anti-BCMA or/and Anti-CD19 CART Cells Treatment of Relapsed Multiple Myeloma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767725	A1
71	NCT02650999	Pembrolizumab in Patients Failing to Respond to or Relapsing After CAR T Cell Therapy for Relapsed or Refractory Lymphomas	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650999	A2
72	NCT04697940	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Treatment in r/r B-NHL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697940	A2
73	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims Data Source (PMSI)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05349201	A7
74	NCT04553393	Decitabine-primed Tandem CD19/CD20 CAR T Cells Plus Epigenetic Agents in Aggressive r/r B-NHL With Huge Tumor Burden	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553393	A2
75	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215016	A5
76	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03631576	A1
77	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04237428	A2
78	NCT02813837	Chimeric Antigen Receptor T Cells (CART) Therapy in Refractory/Relapsed B Cell Hematologic Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813837	A7
79	NCT05865301	Outcomes in Pediatric and Young Adult B-Cell Malignancies After Commercially Available Immunotherapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05865301	A1
80	NCT02374333	Pilot Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Humanized Anti-CD19 in Patients With Relapsed or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma Previously Treated With Cell Therapy	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374333	A7
81	NCT05535673	Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of ThisCART19A in Patients With Refractory or Relapsed B Cell Lymphoma	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05535673	A7
82	NCT05480449	Autologous HuCART19 T Cells Manufactured Using the CliniMACS Prodigy Platform for Pediatric B-ALL (huCART19 Prodigy)	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480449	A1
83	NCT05414162	Multiparametric Cardiac MRI in Patients	https://ClinicalTria	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Under CAR T-cell Therapy	ls.gov/show/NCT05414162	
84	NCT04007029	Modified Immune Cells (CD19/CD20 CAR-T Cells) in Treating Patients With Recurrent or Refractory B-Cell Lymphoma or Chronic Lymphocytic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007029	A5
85	NCT04290000	Collection of Biological Samples From Patients Treated With CAR-T Cells for Hematological Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04290000	A7
86	NCT04914091	Quality Of Life and Drug Use in Patients With CAR-T Cells	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04914091	A7
87	NCT05164042	Allogeneic CD19 CAR-T Cells for the Treatment of Relapsed/Refractory B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05164042	A1
88	NCT03960840	Phase I/II Study of Rapcabtagene Autoleucel in CLL, 3L+ DLBCL, ALL and 1L HR LBCL	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03960840	A2
89	NCT04892277	CD19-Directed CAR-T Cell Therapy for the Treatment of Relapsed/Refractory B Cell Malignancies	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04892277	A7

Liste der ausgeschlossenen Studien aus International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1	NCT05888493	A Phase III Trial Comparing Tisagenlecleucel to Standard of Care (SoC) in Adult Participants With r/r Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05888493	A1
2	NCT05633615	Testing Drug Treatments After CAR T-cell Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05633615	A7
3	NCT05541328	Comparison of Clinical Outcomes Among Patients Treated With Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541328	A7
4	NCT05541341	Effectiveness and Safety Study of Tisagenlecleucel in Brazilian Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia or Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05541341	A7
5	NCT05460533	A Second Infusion (Early Reinfusion) of Tisagenlecleucel in Children and Young Adults With B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia(B-ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05460533	A1
6	NCT05349201	CAR T Cells Real World Evidence Study Based on the French Hospital Claims	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Data Source (PMSI)	349201	
7	EUCTR2021-001535-99-Outside-EU/EEA	Study of efficacy and safety of reinfusion of tisagenlecleucel in pediatric and young adult patients with Acute Lymphoblastic Leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	A1
8	NCT05310591	Combination of an Anti-PD1 Antibody With Tisagenlecleucel Reinfusion in Children, Adolescents and Young Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia After Loss of Persistence	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05310591	A1
9	NCT05199961	Quality of Life of Adults With Diffuse Large B-cell Lymphoma Treated With Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199961	A7
10	EUCTR2021-003035-28-FR	" Combination of an Anti-PD1 antibody with CART cells Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence " CAPTiRALL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28	A1
11	NCT05075603	Relapsed/Refractory Large B-cell Lymphoma With NT-I7 Post-CD19 CAR T-cell Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075603	A7
12	NCT05037669	Programmed Allogeneic CRISPR-edited T Cells Engineered to Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (PACE CART19) in Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05037669	A7
13	NCT05054257	CART19 Cells Effects in Patients With Relapsed or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT05054257	A7
14	NCT04890236	Duvelisib Exposure to Enhance Immune Profiles of T Cells in Patients With Recurrent or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DEEP T CELLS Study	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04890236	A7
15	NCT04855253	Study of E7777 Prior to Kymriah for R/R DLBCL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04855253	A7
16	NCT04778579	Study of the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19 + Acute Lymphoid Leukemia Resistant or Refractory to Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04778579	A1
17	EUCTR2019-002930-35-DE	CAR T cell treatment in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory B-cell Non-Hodgkin	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Lymphoma	search/search?query=eudract_number:2019-002930-35	
18	NCT04456023	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Adult Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Non-Hodgkin Lymphoma (DLBCL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04456023	A7
19	NCT04419909	Retreatment With CTL019/CTL119	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04419909	A7
20	NCT04276870	Orphan Indications for CD19 Redirected Autologous T Cells	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276870	A1
21	NCT04237428	CD19-CART in the Treatment of R/R CD19 Positive Non-Hodgkin's Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04237428	A2
22	NCT04225676	Study of Efficacy and Safety of Reinfusion of Tisagenlecleucel in Pediatric and Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04225676	A1
23	NCT04234061	Clinical Trial to Assess The Efficacy and Safety of the Combination of Tisagenlecleucel And Ibrutinib in Mantle Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04234061	A1
24	NCT04215016	Safety of Autologous Humanized Anti-CD19 and Anti-CD20 Dual Specific CAR-T Cells in Adult Patients With Diffuse Large B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215016	A5
25	NCT04161118	TisaGenlecleucel in Elderly Patients With First-Relapsed or Primary Refractory Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04161118	A1
26	NCT04156659	Study of Tisagenlecleucel in Chinese Pediatric and Young Adult Subjects With Relapsed or Refractory B-cell ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04156659	A1
27	NCT04134117	Tisagenlecleucel In Primary CNS Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04134117	A1
28	NCT04094311	Study of Out of Specification for Tisagenlecleucel	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04094311	A7
29	NCT03896854	CART-19 T Cell in CD19 Positive Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia (AML)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896854	A1
30	NCT03876028	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Ibrutinib in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03876028	A2

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
31	EUCTR2017-005019-15-FR	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A1
32	NCT03685786	CART19 Cells Treatment of MRD of B Cell Malignancies and Then Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685786	A1
33	ChiCTR1800018211	One-arm, single-center, open phase II clinical study of CART-19 cells in the treatment of relapsed/refractory B cell leukemia/lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30248	A7
34	ChiCTR1800018210	CART-19 recurrent or refractory source B cell acute lymphoblastic leukemia, single center of safety and effectiveness, single arm, open label, phase II clinical study	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=25610	A1
35	NCT03642626	MT2017-45: CAR-T Cell Therapy for Heme Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03642626	A7
36	NCT03631576	CD123/CLL1 CAR-T Cells for R/R AML (STPHI_0001)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03631576	A1
37	EUCTR2017-002116-14-FR	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent/young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A1
38	EUCTR2017-005019-15-ES	A study to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in children and adolescents with non-Hodgkin lymphoma (NHL)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A1
39	NCT03630159	Study of Tisagenlecleucel in Combination With Pembrolizumab in r/r Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03630159	A2
40	NCT03614858	CD19/CD22-targeted Chimeric Antigen Receptor Engineered T Cell (CART) in B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03614858	A1
41	NCT03601442	CTL019 Out of Specification MAP for ALL or DLBCL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03601442	A5
42	EUCTR2017-	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an	https://www.clinicaltrialsregister.eu/c	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
	002116-14-ES	investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	tr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	
43	NCT03610724	Phase II Open Label Trial to Determine Safety & Efficacy of Tisagenlecleucel in Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03610724	A1
44	EUCTR2017-002116-14-BE	A clinical study to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel, an investigational therapy, in first-line high-risk children and adolescent patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia who are minimal residual disease positive at the end of consolidation therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A1
45	NCT03628053	Tisagenlecleucel vs Blinatumomab or Inotuzumab for Patients With Relapsed/Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03628053	A1
46	NCT03570892	Tisagenlecleucel in Adult Patients With Aggressive B-cell Non-Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03570892	A1
47	NCT03568461	Efficacy and Safety of Tisagenlecleucel in Adult Patients With Refractory or Relapsed Follicular Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03568461	A1
48	NCT03544021	CART-19 FOR Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03544021	A1
49	NCT03455972	Study of T Cells Targeting CD19/BCMA (CART-19/BCMA) for High Risk Multiple Myeloma Followed With Auto-HSCT	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03455972	A1
50	NCT03391726	CART-19 Cells for R/R B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391726	A7
51	NCT03391739	CART-19 Cells For R/R B-ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03391739	A1
52	ChiCTR-OPN-17013507	A single-center, single-arm, open-label, dose escalation study to evaluate the safety & preliminary anti-tumor activity of CD19 single-chain antibody chimeric antigen receptor T cells (CAR-T-19) for the treatment of patients with relapsed / refractory B-cell leukemia / lymphoma	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22440	A5
53	NCT03497819	Autologous CARTmeso/19 Against	https://clinicaltrials	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Pancreatic Cancer	.gov/show/NCT03497819	
54	EUCTR2015-003736-13-Outside-EU/EEA	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003736-13	A1
55	NCT03144583	Pilot Study on the Infusion of ARI-0001 Cells in Patients With CD19+ Leukemia or Lymphoma Refractory to Therapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03144583	A2
56	NCT03123939	Phase III B in Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123939	A1
57	NCT03118180	CD19 Targeted Chimeric Antigen Receptor T Cells for B Cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03118180	A7
58	NCT03101709	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in Relapse and Refractory Patients With CD19+ B-cell Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03101709	A2
59	NCT03027739	CART-19 Cells For MRD Positive CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03027739	A1
60	EUCTR2016-002972-29-ES	Pilot study on the infusion of ARI-0001 cells in patients with CD19+ leukemia or lymphoma refractory to therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002972-29	A2
61	EUCTR2016-001991-31-AT	A clinical study to provide the opportunity to be treated with CTL019, an investigational gene therapy, for children and adolescent patients with a recurrent form of B-cell acute lymphoblastic leukaemia after the closure of the Novartis single-arm phase II pivotal registration trial (Study CCTL019B2202) and to collect additional safety information.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	A1
62	NCT02935543	CART19 in Adult Patients With Minimal Residual Disease During Upfront Treatment for ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935543	A1
63	NCT02924753	The Safety and Efficacy of CART-19 Cells in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (B-ALL).	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02924753	A1
64	NCT02906371	Study of the Tocilizumab Optimization Timing for CART19 Associated Cytokine Release Syndrome	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906371	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
65	ChiCTR-ORN-16008948	Therapeutic efficacy comparison of CART19 and chemotherapy in relapsed/refractory acute lymphocytic leukemia	http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15130	A1
66	NCT02810223	Efficacy of CART-19 Cell Therapy in B Cell Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02810223	A1
67	NCT02794246	CART-19 Post-ASCT for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02794246	A1
68	NCT02799550	Allogeneic CART-19 for Elderly Relapsed/Refractory CD19+ ALL	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799550	A1
69	NCT02640209	Pilot Trial Of Autologous T Cells Engineered To Express Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor (CART19)In Combination With Ibrutinib In Patients With Relapsed Or Refractory CD19+ Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)Or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL)	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02640209	A1
70	NCT02624258	Pilot Study of Non-Viral, RNA-Redirected Autologous T Cells in Patients With Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624258	A1
71	NCT02529813	CD19-Specific T-cells in Treating Patients With Advanced Lymphoid Malignancies	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02529813	A5
72	NCT02476734	FDG-PET/CT Imaging as Early Predictor of DP	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476734	A2
73	NCT02435849	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02435849	A1
74	NCT02228096	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Pediatric ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02228096	A1
75	NCT02167360	Study of Efficacy and Safety of CTL019 in Adult ALL Patients	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02167360	A1
76	NCT02135406	CART-19 for Multiple Myeloma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02135406	A1
77	NCT02081937	CART-19 Immunotherapy in Mantle Cell Lymphoma	http://clinicaltrials.gov/show/NCT02081937	A1
78	NCT02030834	Phase IIa Study of Redirected	https://clinicaltrials	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRz and 4-Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Relapsed or Refractory CD19+ Lymphomas	.gov/show/NCT02030834	
79	NCT02030847	Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCR and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02030847	A1
80	NCT01864889	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory B-cell Malignancy by CART19	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01864889	A1
81	NCT01747486	Dose Optimization Trial of CD19 Redirected Autologous T Cells	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01747486	A1
82	NCT01626495	Phase I/IIA Study of CART19 Cells for Patients With Chemotherapy Resistant or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01626495	A1
83	NCT01551043	Allo CART-19 Protocol	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01551043	A1
84	NCT01029366	CART19 to Treat B-Cell Leukemia or Lymphoma That Are Resistant or Refractory to Chemotherapy	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029366	A1

Liste der ausgeschlossenen Studien aus EU Clinical Trials Register (EU-CTR)

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
1	2013-003205-25	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003205-25	A1
2	2016-001991-31	Phase IIIb study for relapsed/refractory pediatric/young adult acute lymphoblastic leukemia patients to be treated with CTL019	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001991-31	A1
3	2015-003736-13	A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in pediatric patients with relapsed and refractory B-cell acute	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?quer	A1

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		lymphoblastic leukemia	y=eudract_number :2015-003736-13	
4	2021-001535-99	A phase II, open label, multi-center trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel re-infusion in Pediatric and Adolescent Young Adult (AYA) patients with acute lymphoblastic leukemia experiencing loss of B cell aplasia	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001535-99	A1
5	2017-004385-94	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004385-94	A1
6	2017-005019-15	A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the safety and efficacy of tisagenlecleucel in pediatric patients with relapsed or refractory mature B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL) (BIANCA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005019-15	A1
7	2017-002849-30	A Phase I/IIA Study of Redirected Autologous T Cells Engineered to Contain Anti-CD19 Attached to TCRzeta and 4-1BB Signaling Domains in Patients With Chemotherapy Resistant Or Refractory CD19+ Leukemia and Lymphoma.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002849-30	A1
8	2016-002966-29	Tisagenlecleucel versus standard of care in adult patients with relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A randomized, open label, phase III trial (BELINDA)	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002966-29	A1
9	2021-003035-28	Combination of an Anti-PD1 antibody with Tisagenlecleucel Reinfusion in children, adolescents and young adults with Acute Lymphoblastic Leukemia after loss of persistence" CAPTiRALL	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003035-28	A1
10	2017-002116-14	A phase II trial of tisagenlecleucel in first-line high-risk (HR) pediatric and young adult patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL) who are minimal residual disease (MRD) positive at the end of consolidation (EOC) therapy	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002116-14	A1
11	2019-002930-35	Phase II trial of TisaGenlecleucel in Elderly Patients with First-Relapsed or Primary Refractory Agressive B-cell	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A7

#	Studien Nummer	Titel	Link	Ausschlussgrund (siehe Tabelle 4-6)
		Non-Hodgkin Lymphoma	search/search?query=eudract_number:2019-002930-35	

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CCTL019C2201 (**JULIET**)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der Studie ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tisagenlecleucel bei erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Primäres Ziel dieser Studie ist die Evaluation der Wirksamkeit einer Tisagenlecleucel-Therapie in der Hauptkohorte (d. h. Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus US-Herstellung [Novartis-Fertigungsstätte in Morris Plains, USA] behandelt wurden), definiert als Ansprechrate (Overall response rate, ORR). Die ORR umfasst das Gesamtansprechen (Complete response, CR) bzw. das Teilansprechen (Partial response, PR), basierend auf der Lugano-Klassifikation und bewertet durch ein zentrales unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee, IRC). Statistische Hypothese H_0: $p \leq 0.2$ vs. H_a: $p>0.2$ Die primäre Wirksamkeitsanalyse wird durch Prüfung der Nullhypothese, dass ORR ≤20 % ist, gegen die Alternativhypothese, dass ORR größer als 20 % ist, auf einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5% getestet. Die ORR wird mit dem zweiseitigen, exakten 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall dargestellt. Die Studie erreicht das primäre Ziel, wenn die untere Grenze des zweiseitigen, exakten 95,28%-Konfidenzintervalls für die ORR größer als 20 % ist und die Nullhypothese verworfen werden kann.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen ≥18 Jahre mit rezidivierendem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL). Patienten wurden in zwei Kohorten eingeschlossen. • Hauptkohorte: Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus US-Produktion (hergestellt von der Novartis-Produktionsstätte in Morris Plains, USA) behandelt wurden. • Kohorte A: Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus EU-Produktion (hergestellt vom Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland) behandelt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Studie besteht aus den folgenden aufeinanderfolgenden Studienphasen: Screening, Vorbehandlung (Präparation des Zellprodukts und lymphozytendepletierende Chemotherapie), Behandlung und primäre Nachverfolgung, sekundäre Nachverfolgung (falls zutreffend) und Nachverfolgung bis zum Überleben. Die Gesamtdauer der Studie beträgt fünf Jahre. Die Wirksamkeit wird bis zum Zeitpunkt der Progression bewertet; die Verträglichkeit wird während der gesamten Studienlaufzeit bewertet. Im Rahmen einer gesonderten Studie werden Patienten bis zu 15 Jahre nach der letzten Tisagenlecleucel-Infusion auf verzögerte unerwünschte Ereignisse (UE) hin überwacht (gemäß den Anforderungen der Gesundheitsbehörden). Ungefähr 100 Patienten sollten eingeschlossen werden, um 80 Patienten in der Hauptkohorte zu behandeln. Neben dieser Hauptkohorte gibt es eine zusätzliche Kohorte (Kohorte A), die den Einfluss der Fertigungsstätte auf die klinischen Ergebnisse evaluiert. Ungefähr 18 Patienten sollten in diese zusätzliche Kohorte eingeschlossen werden, um 15 Patienten zu behandeln. Diese Kohorte dient der Bewertung des klinischen Profils (Verträglichkeit und Wirksamkeit, Pharmakokinetik [PK]) von Tisagenlecleucel, das am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie, Leipzig, Deutschland, hergestellt wurde. Gemäß Amendment 5 des Prüfplans, sollen ungefähr zehn zusätzliche japanische Patienten eingeschlossen werden, um mindestens sechs zusätzliche Patienten zu behandeln (insgesamt dann neun behandelte Patienten in Japan). Zu Beginn der Studie erfolgte eine Run-in Phase zur Verträglichkeit, bei der mindestens drei Patienten eingeschlossen wurden, um das Sicherheitsprofil des von Novartis hergestellten Zellprodukts Tisagenlecleucel zu bewerten. Diese ersten Patienten wurden sukzessive in die Studie eingeschlossen, der minimale Abstand zwischen den Tisagenlecleucel-Infusionen betrug 14 Tage. Nach der lymphozytendepletierenden Chemotherapie und der Tisagenlecleucel-Infusion wurden den Gesundheitsbehörden Produktcharakteristika und ein vollständiges Sicherheitsprofil von diesen Patienten übermittelt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das Studienprotokoll wurde viermal geändert: Amendment 1 (11.03.2015): • Aufnahme einer Zwischenanalyse, nachdem ca. 50 Patienten behandelt und über sechs Monate nachverfolgt wurden. • Aufnahme einer Run-in-Phase zur Verträglichkeit mit drei Patienten zur Bewertung des Sicherheitsprofils und der Produkteigenschaften von Tisagenlecleucel. • Aufnahme explorativer Endpunkte. • Modifikation der Eignungskriterien zur Sicherstellung einer homogenen Population. Amendment 2 (12.11.2015): • Ergänzung einer histologischen Bestätigung eines Rezidivs durch zentrale pathologische Begutachtung vor Einschluss zur Bestätigung, dass die Patienten histologisch ein Rezidiv haben. • Präzisierung der „r/r-Erkrankung nach ≥2 Chemotherapielinien …“ zu „r/r-Erkrankung nach ≥ 2 Chemotherapielinien inklusive Rituximab und Anthrazyclin…“, um sicherzustellen, dass die Patienten zuvor eine Standardbehandlung erhalten haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aktualisierung der erwarteten Toxizitäten, um detaillierte Empfehlungen zur Behandlung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) zu geben. • Ergänzungen hinsichtlich des Sicherheitsmonitorings der Leber. • Aktualisierung und Präzisierung der Pharmakokinetik (PK) und damit zusammenhängender Ziele und Endpunkte zur besseren Definierbarkeit spezifischer Analysen. Amendment 3 (18.12.2015): • Spezifizierung, dass eine PET-CT innerhalb von vier Wochen vor der Infusion, jedoch vor der lymphozytendepletierenden (LD) Therapie erfolgen muss. • Präzisierung, dass mindestens ein weiteres Röhrchen (*Sentinel vial*) zusammen mit dem Leukapherese-Produkt eingeschickt werden muss. Amendment 4 (07.07.2016): • Durchführung einer PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 für die primäre Analyse des Ansprechens gemäß der Lugano-Klassifizierung. Die bildgebenden Verfahren wurden nicht neu aufgenommen, da bereits im Original-Prüfprotokoll ein PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 implementiert war. • Niedrigere Dosen von Tisagenlecleucel, die außerhalb des im Prüfprotokoll spezifizierten Dosisbereiches liegen, wurden nicht länger zur Infusion freigegeben (vorläufige Dosisexpansionsanalysen deuten darauf hin, dass Patienten von niedrigeren Dosen wahrscheinlich keinen klinischen Nutzen haben). • Aufnahme der Kohorte A, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das *in-vivo*-zelluläre PK-Profil von Tisagenlecleucel zu bewerten, das am Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie in Leipzig, Deutschland, hergestellt wird. • Aktualisierung des CRS-Behandlungsalgorithmus mit zusätzlichen Details, um die Prüfärzte bei einem geeigneten CRS-Management zu unterstützen. Amendment 5 (09.03.2017): nur für Japan, nach dem Datenschnitt vom 08.03.2017 für die Primäranalyse): • Aufnahme von etwa 10 zusätzlichen japanischen Patienten in die Hauptkohorte, so dass mindestens 6 zusätzliche Patienten behandelt werden können, um ein Minimum von 9 und ein Maximum von 13 japanischen Patienten zu gewährleisten, die mit CTL019 behandelt werden. • Die Protokolländerungen infolge Amendment 5 bedürfen nur der Genehmigung durch das Institutional Review Board (IRB)/ Independent Ethics Committee (IEC) in Japan. Bei den Änderungen nimmt man an, dass sie keine Auswirkungen auf die Interpretation der Studienergebnisse hatten.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Haupteinschlusskriterien:</u> Die Studie schloss erwachsene Patienten ≥18 Jahre mit rezidivierender oder refraktärer (r/r) DLBCL nach ≥2 Chemotherapielinien, inklusive

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Rituximab und Anthrazyklin, ein mit einer Lebenserwartung ≥12 Wochen, die nicht für eine Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Patienten zeigten eine messbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses, ausreichende Organfunktion und einen Performance-Status gemäß der Eastern Cooperative Oncology Group von 0 oder 1 beim Screening. Für jeden Patienten musste ein Apharese produkt nicht-mobilisierter Zellen von der Fertigungsstätte akzeptiert werden. <u>Hauptausschlusskriterien:</u> Hauptausschlusskriterien sind eine vorherige Behandlung mit Anti-CD19/Anti-CD3 oder jedwede andere Anti-CD19-Therapie, Behandlung mit einem gentherapeutischen Produkt, aktive maligne Beteiligung des Zentralen Nervensystems, vorherige allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation (SZT), Eignung für eine und Einwilligung zu einer autologen SZT, Chemotherapie (außer lymphozytendepletierender [LD] Chemotherapie) innerhalb von zwei Wochen vor der Infusion, Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening, vorherige Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Infusion, aktive Replikation von oder vorherige Infektion mit Hepatitis B oder aktive Hepatitis C, HIV-positive Patienten, unkontrollierte, akute lebensbedrohliche bakterielle, virale oder mykotische Infektionen (z. B. Blutkultur positiv ≤72 Stunden vor Infusion) sowie instabile Angina pectoris und/oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening. Weitere im Prüfplan aufgeführte Kriterien fanden Anwendung.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Novartis Studienzentren: 26 Zentren in zehn Ländern gemäß Angaben des Studienregisters ClinicalTrial.gov; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445248?term=CCTL019C2201&rank=1, aufgerufen am 03.08.2023: Australien (2 Zentren), Deutschland (2 Zentren), Frankreich (1 Zentrum), Italien (1 Zentrum), Japan (3 Zentren), Kanada (2 Zentren), Niederlande (1 Zentrum), Norwegen (1 Zentrum), Österreich (1 Zentrum) und USA (12 Zentren).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Tisagenlecleucel (autologe T-Zellen, transduziert mit einem CD19-TCR-ζ/4-1BB Vektor), verabreicht als eine einzelne intravenöse Infusion. Tisagenlecleucel-Dosis gemäß Protokoll: $5{,}0\times10^8$ Tisagenlecleucel (akzeptabler Dosisbereich $1{,}0\times10^8$ – $5{,}0\times10^8$). Die Behandlung der Patienten wurde mit einzelnen, individuellen Chargen vorgenommen, die mit einer individuellen Zellkulturidentifikationsnummer versehen wurden. Direkt vor der Infusion musste von einem Arzt überprüft werden, ob der Patient die Einschlusskriterien erfüllte. Eine Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin oder H1-Antihistaminika ist möglich. Geschultes Personal sollte die Infusion unter Vorsichtsmassnahmen für immunsupprimierte Patienten und hinsichtlich möglicher Infusionsreaktionen wie Anaphylaxie oder starkem Blutdruckabfall vornehmen. Für den Fall eines auftretenden Zytokin-Freisetzungssyndroms müssen zwei Dosen Tocilizumab, eine Dosis Siltuximab sowie Steroide verfügbar sein. Die Infusion sollte innerhalb von 30 Minuten nach dem Auftauen des kryokonservierten Produktes abgeschlossen sein, um die maximale Zelllebensfähigkeit zu erhalten.
6	Zielkriterien	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Ziel: Evaluation der Wirksamkeit einer Tisagenlecleucel-Therapie in der Hauptkohorte (d. h. Patienten, die mit Tisagenlecleucel aus US-Herstellung [Novartis-Fertigungsstätte in Morris Plains, USA] behandelt wurden), gemessen als Ansprechrate (Overall response rate, ORR). Die ORR beinhaltet das Gesamtansprechen (Complete response, CR) bzw. Teilansprechen (Partial response, PR) basierend auf der Lugano-Klassifikation und bewertet durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (*Independent Review Committee, IRC*). Sekundäre Ziele: Sekundäre Ziele sind - Dauer des Gesamtansprechens (*Duration of remission*, DOR), - Ereignisfreies Überleben (*Event-free survival*, EFS), - Progressionsfreies Überleben (*Progression-free survival*, PFS), - Zeit-Response Analysen (*Time-to-response,* TTR), - Gesamtüberleben (*Overall survival,* OS) - (*Unerwünschte Ereignisse*, UE, sowie *unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse,* AESI) - sowie die Wirksamkeit und Verträglichkeit in histologischen und molekularen Subgruppen. Weitere sekundäre Ziele sind die Evaluation von *in-vivo*-zellulären kinetischen Profilen (Spiegel, Expansion und Persistenz) von Tisagenlecleucel (zusammengefasst gemäß klinischem Ansprechen), Immunogenität, Vorhandensein replikationskompetenter Lentiviren, Wirksamkeit und Verträglichkeit in Kohorte A und Evaluation der ORR aller behandelten Patienten.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Aufnahme der Kohorte A, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie das *in-vivo*-zelluläre PK-Profil von Tisagenlecleucel zu bewerten, das am Fraunhofer Institut für Zelltherapie und Immunologie in Leipzig, Deutschland, hergestellt wird. Ergänzung explorativer Endpunkte
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	In zwei retrospektiven Studien mit r/r DLBCL-Patienten, die Zweit- und Drittlinien-Therapien erhalten haben, lag die beobachtete ORR bei 14 % bzw. 20 %. In einer prospektiven klinischen Studie mit Ibrutinib bei Patienten, die im Median drei vorherige Therapielinien hatten, lag die ORR im ABC-Subtyp bei 40 % und im GC-Subtyp bei 5 %, was eine Gesamt-ORR von 21,7 % ergibt. Basierend auf der Nullhypothese ORR ≤20 % und einer Alternativhypothese ORR >20 % würden 80 Patienten in der primären Analyse eine kumulative Power von 94 % liefern, um mittels des Lan-DeMets Ansatzes im sequentiellen Design mit O'Brien-Fleming Grenzen und einem exakten Konfidenzintervall bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzniveau von 0,025 statistische Signifikanz zu zeigen, sofern die zugrundeliegende ORR 38 % beträgt. In diesem Setting würde eine ORR von 30 % (= 24/80) zur Zielerreichung erforderlich sein. Unter der Annahme, dass 20 % der eingeschlossenen Patienten aus Gründen wie z. B. Tisagenlecleucel-Produktionsproblemen oder einer Verschlechterung des Patientenzustands keine Infusion erhalten, müssten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		ungefähr 100 Patienten eingeschlossen werden, um sicherzustellen, dass 80 Patienten behandelt werden und in die primäre Analyse eingehen können. Jeweils mindestens 25 Patienten der GC- und ABC-DLBCL-Subtypen werden behandelt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Therapieabbruch	Laut Studienprotokoll waren ursprünglich drei Analysen geplant, die durchgeführt wurden: - Interimsanalyse mit Datenschnitt 20.12.2016: sobald die ersten mit Tisagenlecleucel behandelten 51 Patienten der Hauptkohorte mindestens drei Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen. In dieser Analyse wurde das primäre Studienziel erreicht. - Primäranalyse mit Datenschnitt 08.03.2017: sobald die ersten mit Tisagenlecleucel behandelten 81 Patienten der Hauptkohorte mindestens drei Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen. Diese Analyse wurde bei verschiedenen Zulassungsbehörden eingereicht. - Finale Analyse mit Datenschnitt 22.12.2022: sobald alle Patienten für 60 Monate nachbeobachtet worden waren oder vorher abbrachen. Mit dieser Analyse wurde die Studie protokollgemäß beendet. Zusätzlich wurden 4 weitere Analysen zur Einreichung bei Zulassungsbehörden durchgeführt: - 9-Monats-Follow-up-Analyse mit Datenschnitt 06.09.2017: sobald alle 43 Patienten mit Therapieansprechen der ersten 81 Patienten aus der Hauptkohorte mindestens 9 Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen. - 12-Monats-Follow-up-Analyse mit Datenschnitt 08.12.2017: sobald die ersten 81 Patienten aus der Hauptkohorte mindestens 12 Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen. - 17-Monats-Follow-up-Analyse mit Datenschnitt 21.05.2018: sobald die ersten 81 Patienten aus der Hauptkohorte mindestens 17 Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen und alle Patienten, einschließlich 9 Patienten aus Japan, mindestens 3 Monate lang beobachtet worden waren oder vorher abbrachen. - 24-Monats-Follow-up-Analyse mit Datenschnitt 11.12.2018: die ersten 81 Patienten aus der Hauptkohorte waren mindestens 24 Monate lang beobachtet worden oder hatten vorher abgebrochen. Die mittlere Beobachtungsdauer aller infundierten Patienten betrug 25,95 Monate (9,7 bis 38,2 Monate). - Auf Anforderung des Gemeinsamen Bundesausschusses wurde eine 30-Monats-Follow-up-Analyse mit Datenschnitt 01.07.2019 für die Einreichung eines Dossiers im März 2020 durchgeführt. Die ersten 81 Patienten der Hauptkohorte waren mindestens 30 Monate lang beobachtet worden oder hatten vorher abgebrochen. Die mittlere Nachbeobachtungsdauer aller infundierten Patienten betrug 32,59 Monate (16,3 bis 44,9 Monate). - 24- Monats -Follow-up-Analyse mit Datenschnitt 06.10.2020. Die Analyse erfolgte auf Anforderung der EMA. Die gesamte Studie konnte zu jeder Zeit aus jedem Grund vom Sponsor Novartis beendet werden oder falls eines der Abbruchkriterien zutrifft. Es wird angenommen, dass UE in dieser Population aufgrund der zugrundeliegenden fortgeschrittenen hämatologischen Malignität häufig auftreten und dass diese auch schwerwiegend sein können. Deshalb gibt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		es keine Abbruchregel, die durch das Auftreten einer bestimmten Anzahl an SUE bedingt ist. Allerdings bildet die Überprüfung der SUE die Basis für eine mögliche vorzeitige Beendigung der Studie. Nur unerwartete SUE, die im Zusammenhang zu Tisagenlecleucel stehen, würden eine Abbruchregel darstellen. Die Überprüfung dieser unerwünschten Ereignisse und jegliche Entscheidung den Patienteneinschluss vorzeitig zu beenden, wird vom DMC (*Data Monitoring Committee*) gefällt und von der Ethikkommission auf Zentrumsebene bewertet. Eine vorzeitige Beendigung der Studie kann durch die Gesundheitsbehörden veranlasst werden, falls Probleme mit der Herstellung des Genprodukts oder mit der Verträglichkeit gemäß der Einschätzung des Prüfers auftauchen. Zusätzlich kann die Rekrutierung nach Einschätzung des Sponsors gestoppt werden, Gründe hierfür können langsame Rekrutierungsgeschwindigkeit, Protokollverstöße oder nicht adäquate Datenaufzeichnung sein. Kriterien für einen Abbruch oder ein Pausieren der Studie: Vor der Run-In-Phase zur Verträglichkeit, falls eines der folgenden Ereignisse zutrifft. • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der Tisagenlecleucel-Therapie zugeordnet werden kann, wie. Hohes Fieber, Hypotonie, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls zu Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität führen bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Therapie steht. Nach der Run-In-Phase zur Verträglichkeit wird die Studie pausiert, falls eines der folgenden Ereignisse eintritt: • Lebensbedrohliche Toxizität (Grad 4), die der Prüftherapie zugeordnet wird, nicht handhabbar ist, nicht mit der Chemotherapie in Zusammenhang steht und der Tisagenlecleucel-Therapie zugeordnet werden kann, wie Hohes Fieber, Hypotension, Hypoxie, disseminierte intravaskuläre Koagulation, Enzephalopathie (z. B. Lethargie, Konfusion, Aphasie, Krampfanfälle), Einweisungen auf die Intensivstation, Dialyse und künstliche Beatmung. Die erwarteten Nebenwirkungen können ebenfalls zu Lebertoxizität von Grad 4 und Nephrotoxizität führen bzw. andere Organe betreffen. • Tod, der im Zusammenhang mit der Tisagenlecleucel-Therapie steht. • Ein Patient entwickelt unkontrollierte T-Zell Proliferationen später als acht Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion, die nicht handhabbar ist. • Irgendein Patient entwickelt nachweisbare replikationskompetente Lentiviren während der Studie. • Der Sponsor, das DMC oder eine andere Aufsichtsbehörde entscheiden, dass die weitere Teilnahme an der Studie die Patientensicherheit gefährden könnte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Sponsor entscheidet sich, die Entwicklung der Intervention dieser Studie zu beenden. Gründe für den vorzeitigen Ausschluss eines Patienten: • Patienten können jederzeit freiwillig ihre Teilnahme an der Studie beenden. • Der Kontakt zum Patienten geht verloren (*Lost to follow-up*). • Der Prüfarzt ist der Ansicht, dass eine weitere Teilnahme schädlich für den Patienten sein könnte. Der Patient entwickelt eine Erkrankung, die einer Tisagenlecleucel-Therapie entgegensteht.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandl	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.

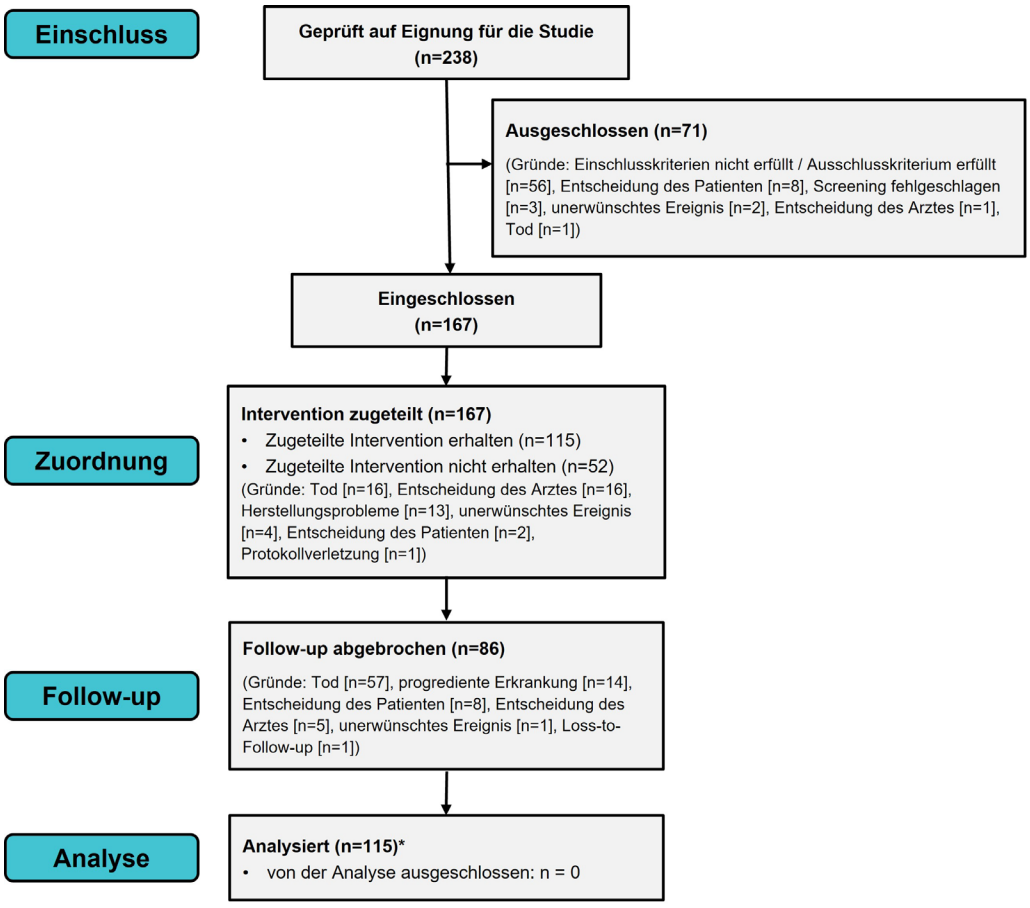
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	*Bewertungskriterien:* Wirksamkeit: Hierzu zählen Bewertungen des Tumors: ORR (inklusive CR und PR), DOR, EFS, PFS, OS, TTR. Verträglichkeit: Hierzu zählt der Anteil an Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE), schwerwiegenden UE (SUE), UE von besonderem Interesse (Adverse events of special interest, AESI), der Anteil an Todesfällen und Immunogenitäts-Ereignissen und CRS. Weitere Sicherheitsbewertungen betreffen die klinische Chemie, Schwangerschaft, kardiale Bildgebung, Patienten-berichtete Endpunkte (*Patient reported outcomes*), Vitalzeichen und Ressourceneinsatz. Zelluläre Kinetik: Die Konzentration von CD3+CTL019+-Zellen und Tisagenlecleucel-Transgenspiegel wurden im peripheren Blut (und im Knochenmark und in der zerebrospinalen Flüssigkeit [CSF], sofern vorhanden) bestimmt. Das Ausmaß der Tisagenlecleucel-Expansion im Blut und die Persistenz von Tisagenlecleucel im Blut, Knochenmark und im CSF wurden bestimmt. Biomarker: Biomarker-Analysen waren von explorativer Natur und beinhalteten die molekulare Charakterisierung von Biopsiematerial, das zu Studienbeginn entnommen wurde, und die Korrelation mit dem klinischen Ansprechen. Im Weiteren beinhalteten sie die Analyse der Korrelation von Biomarkermessungen mit den wichtigsten Resultaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die Identifikation von Biomarkern zur Vorhersage des Ansprechens auf die Tisagenlecleucel-Behandlung. *Statistische Methoden:* Die primäre Wirksamkeitsanalyse wurde durchgeführt durch Prüfung der Nullhypothese, dass die ORR ≤20 % ist, gegen die Alternativhypothese, dass die ORR größer als 20 % ist, bei einem einseitigen Gesamtsignifikanzniveau von 2,5%. Die ORR wurde mit dem zweiseitigen 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervall dargestellt. Die Studie erreichte den primären Endpunkt, wenn die unteren Grenzen des zweiseitigen 95%-Clopper-Pearson-Konfidenzintervalls für die ORR größer als 20 % waren. Die Analyse der sekundären und explorativen Endpunkte war deskriptiv (z. B. Mittelwerte, Standardabweichungen). Kumulative Inzidenzfunktionen, Kaplan-Meier -Kurven und Zeit-Ereignis-Mediane wurden – sofern angemessen – für die Zeit-Ereignis-Variablen (DOR, EFS, TTR und OS) gezeigt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wenn möglich, werden zusätzliche Analysen zur Bewertung der Wirksamkeit durchgeführt, indem die Daten dieser Studie mit den Daten der über 15 Jahre laufenden Langzeitstudie (LTFU) kombiniert werden. *Analysesets:* Die folgenden Analysesets wurden für die Auswertung und Darstellung der Ergebnisse genutzt: • Das Screened Set umfasst alle Patienten mit einer unterschriebenen Einwilligungserklärung, die gescreent wurden. • Das Enrolled Set umfasst alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Das Einschlussdatum wurde definiert als der Zeitpunkt, an dem der Patient alle Einschlusskriterien erfüllte und das Leukapherese-Produkt des Patienten aus den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde. Im Falle einer Protokollabweichung (Protocol deviation, PD), etwa wenn Patienten eingeschlossen wurden, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten, werden die Patienten im „Enrolled Set“ berücksichtigt, wenn das Leukapherese-Produkt des Patienten von den Fertigungsstätten entgegengenommen und akzeptiert wurde. • Das Full Analysis Set (FAS-Population, infused set) umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. • Das Efficacy Analysis Set (EAS) besteht aus dem Teil der Patienten der FAS-Population, die mindestens drei Monate vor dem Cut-off-Datum eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. • Das Safety-Set umfasst alle Patienten, die die Tisagenlecleucel-Infusionen erhalten haben (das Safety Set und die FAS-Population sind in dieser Studie identisch). • Das Per-Protocol Set besteht aus dem Teil der Patienten des EAS oder des FAS, die keine Abweichungen von den wichtigsten Anforderungen des Studienprotokolls zeigten. • Das Pharmacokinetic Analysis Set besteht aus den Patienten, von denen mindestens eine auswertbare Probe zur PK-Konzentrationsmessung vorhanden ist. Das Tocilizumab Pharmacokinetic Analysis Set besteht aus dem Teil der Patienten der FAS-Population, die mindestens eine Dosis Tocilizumab erhalten haben und mindestens eine Tocilizumab-PK-Probe zur Konzentrationsanalyse zur Verfügung gestellt haben.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	*Bewertung der Wirksamkeit in molekularen Subgruppen.* Die klinischen Endpunkte zur Wirksamkeit (ORR, PFS, OS, EFS und DOR) wurden für jede histologische und molekulare Subgruppe deskriptiv zusammengefasst, sofern mindestens fünf Patienten in jeder der Gruppen waren: • Histologische Subgruppen: DLBCL, nicht gesondert spezifiziert, transformierte Lymphome und andere. • Molekulare Subgruppen: GC (Keimzentrumszellen), ABC (Aktivierte B-Zellen) und andere. Die folgenden Subgruppen wurden in die Analysen eingeschlossen: • Alter: <40 Jahre, ≥40 Jahre bis <65 Jahre, ≥65 Jahre • Geschlecht: männlich, weiblich • Region: US, EU, Rest der Welt • Abstammung: weiß, asiatisch, schwarz, andere

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Ethnische Zugehörigkeit: Hispanisch oder lateinamerikanisch, andere • herapieansprechen gegenüber der letzten Linie: refraktär, rezidiviert IPI (Internationaler Prognostischer Index) zu Studienbeginn: <2 Risikofaktoren, ≥2 Risikofaktoren • Anzahl an vorheriger anti-neoplastischer Therapien: ≤2 Linien, ≥2 Linien • Krankheitsstadium bei Baseline: I/II, III/IV • Vorherige SZT-Therapie: ja, nein • Molekularer Subtyp: GC, ABC, andere • Rearrangements in MYC/BCL2/BCL6-Genen: Doppel/Triple, andere • Zeit zwischen letztem Rezidiv und CTL019-Infusion: ≤Median, >Median • Totales Tumorvolumen zu Baseline: ≤Median, >Median • Histologischer Subtyp: DLBCL, nicht spezifiziert, transformiertes Lymphom, andere
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	s. Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle
13a	Anzahl der Studien-teilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Ziel-kriteriums berück-sichtigt wurden	a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. b) Insgesamt 167 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Von diesen erhielten 115 Patienten eine Tisagenlecleucel-Infusion (Hauptkohorte [n = 99]; Kohorte A [n = 16]). c) 115 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt 52 der 167 eingeschlossene Patienten (Hauptkohorte [n = 48]; Kohorte A [n = 4]) erhielten keine Tisagenlecleucel-Infusion (Gründe: Tod [n = 16], Entscheidung des Arztes [n = 16], Herstellungsprobleme [n = 13], unerwünschtes Ereignis [n = 4], Entscheidung des Patienten [n = 2] und Protokollverletzung [n = 1]). Von den 115 mit Tisagenlecleucel behandelten Patienten beendeten 29 Patienten die Studie wie vorgesehen. 86 Patienten schieden nach Tisagenlecleucel-Infusion im Verlauf der Studie aus (Gründe: Tod [n = 57], progrediente Erkrankung [n = 14], Entscheidung des Patienten [n = 8], Entscheidung des Arztes [n = 5], unerwünschtes Ereignis [n = 1], Loss-to-Follow-up [n = 1]).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Erste Visite des ersten Patienten (First-Patient-First-Visit, FPFV): 29.Juli 2015. • Letzte Visite des letzten Patienten (Last-Patient-Last-Visit, LPLV): 22. Dezember 2022 • Screening Zeitraum der Tisagenlecleucel-infundierten Patienten [Erster Patient - Letzter Patient]: Hauptkohorte [17.August 2015 bis 02.November 2017]; Kohorte A [30.Juni 2016 bis 20.Juli 2017]. • Zeitraum der Tisagenlecleucel-Infusionen [Erster Patient - Letzter Patient]: Hauptkohorte [05.Oktober 2015 - 20.Februar 2018]; Kohorte A [13.Oktober 2016 - 05.Oktober 2017].
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie im Protokoll vorgesehen am 22. Dezember 2022 beendet, nachdem alle Patienten für 60 Monate nachbeobachtet worden waren oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. **a: nach CONSORT 2010.**		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



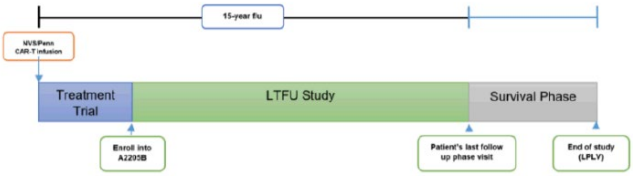
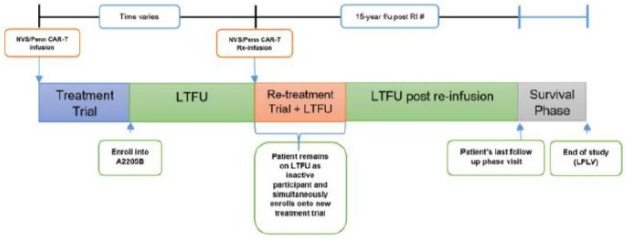
** Alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hatte, wurden in die Analyse eingeschlossen*

Insgesamt 20 Patienten der Studie **JULIET** gingen in die Langzeit-Nachbeobachtungs-Studie **(LTFU) A2205B** über.
Von diesen 20 Patienten brach 1 Patient (5,0 %) die Nachbeobachtung in der Studie **LTFU** ab (Grund: Tod) (s. Item 13b (LTFU)).

Abbildung 4-22: Patientenfluss nach **CONSORT** für die Studie **JULIET** (Stand: finaler Datenschnitt 22. Dezember 2022)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.

Tabelle 4-114 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **LTFU (A2205B)**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel der Studie ist es, ausgewählte im Verdacht mit einer früheren CAR-T-Therapie im Zusammenhang stehende verzögerte unerwünschte Ereignisse (AEs) zu beschreiben. Zu den sekundären Zielen gehört die Überwachung von: • Persistenz des CD19 CAR-Transgens im peripheren Blut • RCL-Expression • Langfristige Wirksamkeit von CD19 CAR-T • Lymphozyten-Spiegel • Wachstum, Entwicklung und weiblicher Reproduktionsstatus bei Patienten, die zum Zeitpunkt der ersten CD19 CAR-T Infusion über 18 Jahre alt waren Testhypothese: Es ist keine Hypothesenprüfung geplant.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive Studie zur langfristigen Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten, die eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie erhalten haben. Die Studienzeiträume umfassen die Baseline, die Langzeit-Follow-up-Periode (bis zu 15 Jahre nach der letzten CAR-T-Infusion) und die Überlebens-Follow-up-Periode (bis zum letzten Besuch des Patienten in der LTFU A2205B-Studie). Es erfolgte keine Intervention innerhalb der LTFU A2205B-Studie. Alle Patienten wurden nach Abschluss oder vorzeitigem Abbruch einer Behandlungsstudie in diese Studie aufgenommen. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe A zugeordnet. Nach der Aufnahme in LTFU A2205B wurden einige Patienten im Rahmen einer anderen von Novartis oder University of Pennsylvania gesponserten klinischen Studie mit einer zusätzlichen CAR-T-Therapie re-infundiert. Die Patienten kamen für eine Langzeit-Nachbeobachtung in LTFU A2205B in Frage. Diese re-infundierten Patienten wurden in LTFU A2205B bis zum Abschluss der Wiederbehandlungsstudie in einen inaktiven Zustand versetzt. Daraufhin unterzogen sie sich einer erneuten Baseline-Untersuchung in LTFU A2205B und wurden wieder in einen aktiven Zustand versetzt. Diese Patienten sind gemäß Studiendesign Gruppe B zugeordnet. Alle Patienten, unabhängig von der Gruppenzuordnung, wurden für 15 Jahre ab dem Datum der letzten zulässigen CAR-T-Infusion aktiv nachbeobachtet. An die 15-jährigen Nachbeobachtungszeit schließt eine Überlebensnachbeobachtung an.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Group A:  **Group B:** 
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Amendment 1 vom Januar 2015: Die Forderung der FDA, die Nachbeobachtung jedes Neugeborenen von 3 auf 6 Monate im Rahmen der Schwangerschaftsnachbeobachtung zu verlängern, wurde integriert. Die Sprache im Protokoll wurde geändert, damit sie mit der genehmigten CTL019-Standardprotokollsprache und auch mit der vom Unternehmen vorgeschriebenen DOCE-Sprache (Discontinuation of Clinical Trial Protocol Elements) übereinstimmt. Amendment 2 vom November 2016: Das Protokoll wurde geändert, um die Art der in Frage kommenden Patienten für die Studie zu erweitern, z.B. Patienten von Novartis Managed Access Programmen, und um Änderungen für das Patientenmanagement einzuführen. Die Änderungen basieren auf Anforderungen der Gesundheitsbehörden und aus den laufenden Studienerfahrungen aus den CAR-T-Behandlungsprotokollen. Um die Teilnahme der Patienten zu optimieren, wurden weitere Optimierungen eingearbeitet: Anpassung der Häufigkeit und Komplexität der Besuche, Streichung des Besuchs in Monat 2, Streichung der Bewertung des Performance Status (Lansky, Karnofsky, ECOG) und der Vitalparameter sowie der Zulassung von Fernbewertungen der Patienten. Ziel war es, eine bessere Erfassung der Patientendaten nach der CAR-T-Infusion zu gewährleisten und den Richtlinien der Gesundheitsbehörden für Zell- und Gentherapie-Studien zu entsprechen. Die statistische Analyse umfasste Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten, zusammengefasst und aufgelistet nach Typ der CAR-T-Therapie; Patienten, die eine murine CAR-T-Therapie (CTL019), eine humanisierte CAR-T-Therapie (CTL110) oder beides erhielten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Einschluss der Patienten, die zuvor mit einer CAR-T Therapie durch ein Novartis Managed Access Programm behandelt wurden, wurde spezifiert. Der Zeitplan der Immunogenitätsuntersuchungen wurde reduziert und auf 12 Monate nach der CAR-T-Infusion begrenzt. Diese reduzierte Erhebung basierte auf einem einmaligen CAR-T-Infusionsschema im Vergleich zur chronischen Studienbehandlung. Im ersteren Fall war eine erweiterte Probensammlung aufgrund der fehlenden wiederholten Dosierung nicht informativ. Die Erhebung der Überlebensdaten wurde von jährlich auf alle 6 Monate geändert. Die Formulierungen zu Schwangerschaft und Empfängnisverhütung wurde aktualisiert, um einen Hinweis zu schwangeren Partnerinnen hinzuzufügen. Modifizierte SAE-Kriterien wurden hinzugefügt. Die Bewertung des Tanner-Stadiums sollte durchgeführt werden, bis ein Patient Stadium 5 erreicht hat oder bis er/sie 18 Jahre alt wird, je nachdem, welches Kriterium zuerst eintritt. Spezifizierte Besuchsfenster Amendment 3 vom Juli 2019: Das Protokoll wurde geändert, um den Einschluss von Patienten zu ermöglichen, die mit anderen CAR-T-Therapien als CD 19-gerichteten CAR-T-Therapien behandelt wurden. Diese Änderung basierte auf der Notwendigkeit, die Studie in ein einziges „Basket“-Protokoll für alle klinischen Studien aus allen von Novartis gesponsorten CAR-T-Untersuchungsprogrammen zu modifizieren. Die Einschlusskriterien wurden entsprechend angepasst. Diese Änderung enthielt neue Richtlinien für die LTFU von Patienten, die nach der Aufnahme in die Studie erneut mit CAR-T behandelt wurden. Patienten, die eine erneute Behandlung mit CAR-T benötigen, mussten nicht mehr aus der Studie ausscheiden, um die Behandlung zu erhalten. Diese Änderung wurde vorgenommen, um die Patientenbindung zu erleichtern. Die entsprechenden Besuche nach der erneuten Behandlung wurden in den Zeitplan für die Auswertung der Besuche aufgenommen und in Abschnitt 7 des Protokolls beschrieben. Der Plan, alle 5 Jahre Zwischenanalysen durchzuführen, wurde auf Wunsch der Gesundheitsbehörden in das Protokoll aufgenommen. Das Protokoll wurde aktualisiert, um die neusten Sicherheitsinformationen und Datenschutzrichtlinien widerzuspiegeln und Abschnitte zu verdeutlichen, wo es angebracht ist. Die Meldung von unerwünschten und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen wurde modifiziert, um die Belastung der Prüfstelle zu verringern und die Patientenbindung zu unterstützen. Aufgrund der Langlebigkeit des Protokolls wurden die UEs gemäß der aktualisierten CTCAE Version 5.0 bewertet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Schwangerschaftsüberwachung und die Empfehlung hochwirksame Verhütungsmittel zu verwenden, wurden aufgrund der Sicherheitsanforderungen des Programms aktualisiert.
4	Probanden/Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	Haupteinschlusskriterien: Eingeschlossen werden konnten Patienten, welche eine CAR-T-Therapie einer der folgenden Möglichkeiten erhalten haben: • Von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorte CAR-T-Behandlungsstudie, in denen CAR-T als Monotherapie oder als Kombinationstherapie verabreicht wurde • Novartis Managed-Access-Programm außerhalb des kommerziellen Rahmens, d.h. wo die CAR-T-Therapie die im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponserten CAR-T-Behandlungsstudie verabreicht werden sollte Ein weiteres Einschlusskriterien war eine unterschriebene Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie. Hauptausschlusskriterien: Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien für die Studie.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: Novartis Studienzentren: 72 Zentren in 17 Ländern gemäß Angaben des Studienregisters ClinicalTrial.gov; https://clinicaltrials.gov/study/NCT02445222?term=CCTL019A2205B&rank=1, aufgerufen am 03.08.2023: Australien (3 Zentren), Belgien (1 Zentrum), Dänemark (1 Zentrum), Deutschland (9 Zentren), Finnland (1 Zentrum), Frankreich (3 Zentren), Italien (1 Zentrum), Japan (5 Zentren), Kanada (4 Zentren), Niederlande (3 Zentren), Norwegen (2 Zentren), Österreich (3 Zentren), Singapur (1 Zentrum), Spanien (10 Zentren), Taiwan (1 Zentrum), USA (23 Zentren) und Vereinigtes Königreich (1 Zentrum).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Während der Teilnahme an dieser Studie wurde den Patienten keine Studienbehandlung verabreicht.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt Primäres Ziel dieser Studie ist die Beschreibung ausgewählter, verzögerter UE, welche vermutlich im Zusammenhang mit einer früheren CAR-T-Zell-Therapie stehen. Dazu werden die Anteile der Patienten mit Ereignissen in jeder der folgenden Kategorien herangezogen: • Neue sekundäre Malignome, • Neue schwerwiegende Infektionen,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Neues Auftreten einer schwerwiegenden neurologischen Störung, • Neues Auftreten oder Exazerbation einer früheren rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankung, • Neues Auftreten einer hämatologischen Störung • Andere UEs, die im Zusammenhang mit einer CAR-T-Therapie betrachtet werden Sekundäre Endpunkte • Anteil der Patienten mit detektierbaren CAR-Transgene-Spiegeln im peripherem Blut gemessen durch quantitative Polymerase-Kettenreaktion (q-PCR) zu vorher festgelegten Zeitpunkten • Anteil der Patienten mit detektierbarer RCL-Expression durch ein Vesikuläres Stomatitis-Virus, Glykoprotein (VSV-G) q-PCR im peripheren Blut zu vorher festgelegten Zeitpunkten • Anteil an Patienten die ein Rezidiv oder Progression erlitten haben, bei Patienten ohne Rezidiv oder Progress bei Studieneintritt/-wiedereintritt • Aufreten von Todesfällen • B- und T-Lymphozyten-Spiegel • Größe, Gewicht, Tanner Status und Menstruationsstatus Bei allen Patienten, die sich beim Studieneintritt nicht in einem Rezidiv befanden, wurde der primäre Malignitätsstatus zu festgelegten Zeitpunkten während der Studie untersucht: • Alle 3 Monate während des ersten Jahres • Alle 6 Monate von Jahr 2 bis Jahr 5, und • Jährlich vom Jahr 6 bis zum Jahr 15, oder • Bis zum ersten Rezidiv (falls zutreffend)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Punkt 3b.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da es sich um eine Langzeit-Erweiterungsstudie mit primär deskriptivem Zweck handelt, wurde keine Berechnung des Stichprobenumfangs zur Bestimmung der Rekrutierung in dieser Studie verwendet. Die Stichprobengröße basiert nicht auf statistischen Überlegungen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für die Studie waren auf Wunsch der Gesundheitsbehörden jährliche Sicherheitsberichte und Zwischenanalysen alle 5 Jahre beginnend in 2020 vorgesehen. Die Studie wird, unabhängig von den Ergebnissen der Zwischenanalysen, nicht abgebrochen. Für diese Studie wird auf Anfrage der Gesundheitsbehörden ein Annual Safety Report erstellt. In Jahren, in denen eine Zwischenanalyse durchgeführt wird, fungiert der Interims-Report als Annual Safety Report. Der Annual Safety Report wird nur die wichtigsten Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen enthalten. Zu den wichtigsten Sicherheitsthemen gehören: Todesfälle, UE, SUE, AESI, RCL-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Tests, PK, Immunogenität und Schwangerschaft. Die wichtigsten Themen zur Wirksamkeit umfassen: DOR und OS. Zusätzliche deskriptive Analysen können bei Bedarf durchgeführt werden (z.B. um Anforderungen der Gesundheitsbehörden zu erfüllen)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (Allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend, da keine Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da keine Verblindung.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Primärer Endpunkt</u> Es ist keine formale statistische Hypothese geplant. Das Safety-Set wird für die primäre Analyse verwendet. Die Berichterstattung über UEs wird auf der Grundlage von MedDRA und Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 erfolgen. Die UEs werden nach Kategorie (Gruppenbegriff), PT, Zeitpunkt, Schweregrad und Zusammenhang mit CAR-T zusammengefasst. Ein Patient mit mehreren CTC-Graden für ein UE wird unter dem maximalen CTC-Grad, der für das Ereignis aufgezeichnet wurde,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		zusammengefasst. Die Häufigkeit von CTC Grad 3 und 4 UEs wird separat zusammengefasst. <u>Wesentliche sekundäre Endpunkte</u> Nicht anwendbar. Weitere sekundäre und explorative Endpunkte: Das Safety-Set wird für die sekundäre Wirksamkeitsanalyse verwendet. Die folgenden Analysesets wurden für die Auswertung und Angaben der Ergebnisse genutzt: • All Subjects Set: Das „All Subjects“ Set umfasst alle Patienten, die in die vorliegende Studie LTFU A2205B aufgenommen wurden. • Safety Set: Das Safety Set umfasst Patienten, die entweder eine Novartis oder University of Pennsylvania CAR T-Zell Infusion erhielten und alle Einschlusskriterien für die vorliegende Studie LTFU A2205B erfüllten. Patienten, die das Einschlusskriterium der CAR-T-Therapie innerhalb einer Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie oder eines Novartis ManagementAccesProgramms außerhalb des kommerziellen Rahmens nicht erfüllten, wurden nicht in das Safety Set aufgenommen. Einige Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten, wurden irrtümlich in diese Studie aufgenommen und sind inzwischen ausgeschieden (diese Patienten wurden aufgeführt) • Pooled Set: Das Pooled Set umfasst Patienten, die CTL019 in einer der sieben ursprünglichen Behandlungsstudien erhielten, für die Novartis Zugang zu den jeweiligen klinischen Datenbanken hatte (A2201, B2001X, B2101J, B2102J, B2202, B2203J und B2205J). Für Patienten die aus anderen Quellen (z.B. University of Pennsylvania-Studien, MAP-Studien) in LTFU A2205B eingeschrieben wurden, hat Novartis keinen Zugang zu den Daten vor der Einschreibung in LTFU A2205B und daher wurden diese von den explorativen Wirksamkeitsanalysen ausgeschlossen. • Pharmacokinetic Pooled Set: Das pharmakokinetische Pooled Set umfasst Patienten aus dem Pooled Set, für die ein auswertbares zelluläres kinetisches Profil verfügbar war.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	a) Nicht zutreffend, da keine Randomisierung. b) 414 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, davon erhielten 414 Patienten eine oder mehrere Tisagenlecleucel-Infusionen.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	c) 414 Patienten.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Von den 20 eingeschlossenen Patienten der Studie **JULIET** brach 1 Patient (5,0 %) die Nachbeobachtung in der Studie ab (Grund: Tod).
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	• Erste Visite des ersten Patienten: 02.11.2015 • Cut-off-Date der Zwischenanalyse: 03.05.2022
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie läuft noch. Es werden noch Patienten eingeschlossen.
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: nach CONSORT 2010.		

Aufgrund des Basket Trial Design der Studie sind Patienten aus verschiedenen Studien eingeschlossen. Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Patienten der **JULIET** relevant. Der Patientenfluss dieser Patienten wird mit dem Flow-Chart der ursprünglichen Studie bereits dargestellt (Abbildung 4-22).

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-115 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **JULIET**

Studie: JULIET

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis. Final Study Report. Clinical Development. CTL019 (tisagenlecleucel). CCTL019C2201. A Phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). Stand: 30.06.2023. 2023.	CCTL019C2201 [10]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie.

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

2.
<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie JULIET handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:
Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis des FAS (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Ansprechrate

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei Patienten der ITT-Population wurde das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben. Gemäß Definition des Endpunktes ist somit die Anzahl der Patienten mit Komplettremission bzw. ohne Ansprechen identisch mit der Anzahl in der FAS-Population. Für die ITT-Population wurden nichtinfundierte Patienten in Bezug auf die Ansprechrate als Non-Responder imputiert. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Remissionsdauer

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei Patienten der ITT-Population wurde das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Ansprechen mehr erhoben und dementsprechend die Remissionsdauer für die ITT-Population nicht dargestellt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis des FAS (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis des FAS (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: das Ansprechen bzw. eine Progression ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt. Die Bewertung des Endpunktes erfolgte außerdem durch ein unabhängiges zentrales Komitee (IRC).

Endpunkt: FACT-Lym

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei Patienten der ITT-Population wurde der FACT-Lym nur zu Screening erhoben. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Fragebogen mehr erhoben und dementsprechend wird der FACT-Lym für die ITT-Population nur zu Studienbeginn dargestellt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nichtrandomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

Endpunkt: SF-36

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei Patienten der ITT-Population wurde der SF-36 nur zum Screening erhoben. Da diese Patienten keine Infusion erhielten, wurde zu späteren Zeitpunkten kein Fragebogen mehr erhoben und dementsprechend wird der SF-36 für die ITT-Population nur zu Studienbeginn dargestellt.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Patientenberichtete Endpunkte zur Lebensqualität unterliegen aufgrund der fehlenden Verblindung einer potenziellen Verzerrung.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auswertungen zur Sicherheit erfolgten auf Basis der Sicherheitspopulation (*Safety Set*), die alle Patienten umfasst, die mit der Studienmedikation behandelt wurden.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Studie: LTFU A2205B

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Novartis. Annual Safety Report. Clinical Development. CTL019/ tisagenlecleucel/ Kymriah®. CCTL019A2205B. Long-Term Follow-up of Patients Exposed to Lentiviral-Based CAR T-Cell Therapy. Release date: 01-Sep-2022. 2022.	LTFU A2205B [11]

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie LTFU A2205B handelt es sich um eine prospektive Studie zur Langzeit-Nachbeobachtung.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie LTFU A2205B handelt es sich um eine prospektive Studie, die als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Eine Einstufung der zeitlichen Parallelität der Gruppen erübrigt sich damit.

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie LTFU A2205B handelt es sich um eine prospektive Studie, die als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Eine Einstufung der Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. die Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren in den Gruppen erübrigt sich damit.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine unverblindete, einarmige Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgetriebene Berichterstattung der Endpunkte.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Studienebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie LTFU A2205B handelt es sich um eine prospektive Studie, die als Basketprotokoll zur Langzeit-Nachbeobachtung der Sicherheit und Wirksamkeit aller pädiatrischen und erwachsenen Patienten konzipiert worden, welche eine CD19 CAR-T (CTL019 oder CTL119) Therapie im Rahmen einer von Novartis oder University of Pennsylvania gesponsorten Studie erhalten haben. Angaben zu Randomisierung, verdeckter Gruppenzuteilung und Verblindung entfallen daher. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Das Verzerrungspotenzial ist damit grundsätzlich sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Auswertungen zur Wirksamkeit erfolgten auf Basis des FAS (Infused Set) und des Enrolled Set gemäß dem ITT-Prinzip. Art und Häufigkeit von Protokollverletzungen sind ausreichend im Studienbericht beschrieben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: der Eintritt des Todes ist frei von jeglicher Subjektivität und objektiv feststellbar, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt es sich um eine einarmige nicht kontrollierte Studie. Die Endpunkterheber sind ebenfalls nicht verblindet.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Auswertung erfolgte auf Basis der Sicherheitspopulation, da alle Patienten der Studie A2205B in der jeweiligen Ursprungsstudie (im vorliegenden Fall JULIET) eine Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten haben.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Die Endpunkte waren vordefiniert und wurden entsprechend ausgewertet.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Auf Endpunktebene liegen keine sonstigen Aspekte vor, die zur Verzerrung führen können.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Ergebnisse aus nicht-randomisierten, nicht-vergleichenden Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [32]. Trotz eines aufgrund des einarmigen Studiendesigns hohen Verzerrungspotenzials auf der Studienebene wird von einer hohen Aussagekraft des Endpunktes ausgegangen: die Erfassung unerwünschter Ereignisse erfolgte zentral und nach anerkannten standardisierten Verfahren, was einen aussagekräftigen Nachweis zum patientenrelevanten Nutzen des Arzneimittels zulässt.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Therapieabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen

Studie GLA/DRST

Charakterisierung der Studie GLA/DRST

Tabelle 4-116 (Anhang): Charakterisierung der Studie GLA/DRST

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
GLA/DRST	Retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie	Patienten (≥18 Jahre) mit DLBCL, die eine Behandlung mit kommerziell verfügbarem Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) oder Tisagenlecleucel (Kymriah®) erhalten haben und für die Daten in der DRST/EMBT Datenbank zwischen August 2019 und April 2021 verfügbar waren.	Infusion mit Axicabtagene ciloleucel N=173[a] oder Tisagenlecleucel N=183	November 2018 bis April 2021	21 Zentren der GLA	Gesamtüberleben (OS) Ansprechrate (ORR) Progressionsfreies Überleben (PFS) Non-Relapse Überleben (NRM) Häufigkeit und Schwere (gem. ASTCT Grading Skala) des Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome [ICANS])
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis. a: Für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant. Quelle: [15]						

Tabelle 4-117: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention[a]	Kontrollgruppe	Vorbehandlung
GLA/DRST	Tisagenlecleucel i.v., einmalig	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase (optional) und Chemotherapie zur Lymphozytendepletion vor Infusion

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
a: Es werden nur die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Interventionen dargestellt.

Tabelle 4-118: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie **GLA/DRST** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tisagenlecleucel
GLA/DRST	**N=183**
Alter	
Median (Min; Max)	61 (19-83)
Geschlecht – n (%)	
Weiblich	67 (36)
Männlich	116 (64)
ECOG PS – n (%)	
≥2	29 (16)
Histologie – n (%)	
DLBCL	170 (93)
PMBCL	2 (1)
tFL/Andere	11 (6)
IPI zu Beginn der LD – n (%)	
Hoch/Hoch-mittel	79 (57)
Anzahl vorherige Therapielinien – n (%)	
≥3	136 (74)
Vorausgegangene Stammzelltransplantation – n (%)	64 (35)
Zeit von der Apherese bis zur Infusion (Tage)	
Median (Min; Max)	55 (27-526)
Zeit von der Indikation bis zur Infusion (Tage)	
Median (Min; Max)	68 (28-194)

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [15]

Studiendesign:

Die GLA/DRST-Studie ist eine retrospektive, multizentrische Beobachtungsstudie. Sie basiert auf Daten aus den Registern *German Registry for Stem Cell Transplantation* (DRST) in Kooperation mit der *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Die Studie wurde unter Schirmherrschaft der nationalen Lymphom Studiengruppe (German Lymphoma Alliance [GLA]) durchgeführt. Teilnehmende Mitgliedszentren der GLA verpflichteten sich, ihre Daten für dieses Projekt zur Verfügung zu stellen. Zum Zeitpunkt der

Analyse nahmen 21 von 26 möglichen Zentren, die eine CAR-T Zelltherapie durchführen, an der Studie teil.

Die Studienpopulation umfasste Patienten (≥18 Jahre) mit LBCL, die eine Behandlung mit kommerziell verfügbarem Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) oder Tisagenlecleucel (Kymriah®) erhalten haben und für die Daten in der DRST/EMBT Datenbank zwischen August 2019 und April 2021 verfügbar waren.

Das Ziel der Studie war, neben der Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit einer kommerziellen CAR-T Zelltherapie bei Patienten mit LBCL im Versorgungsalltag in Deutschland, auch die Identifikation potentieller Prädiktoren auf die nachfolgend untersuchten Endpunkte:

- Gesamtüberleben (OS)
- Ansprechrate (ORR)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Non-Relapse Überleben (NRM)
- Häufigkeit und Schwere (gem. ASTCT Grading Skala) des Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (immune effector cell associated neurotoxicity syndrome [ICANS])

Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse des Tisagenlecleucel-Arms der GLA/DRST Studie waren nur für das CRS und ICANS verfügbar. Diese werden nachfolgend in Tabelle 4-119 dargestellt. Ergebnisse des Vergleichs zwischen den beiden CAR-T-Zelltherapien sind nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung und können der Publikation entnommen werden [15].

Patientencharakteristika

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Tisagenlecleucel-Arms deskriptiv dargestellt.

Insgesamt wurden 356 konsekutive Patienten, die in einem der 21 teilnehmenden CAR-T-Zell Zentren behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen. Von diesen 356 Patienten erhielten 183 Patienten eine Therapie mit Tisagenlecleucel.

Das mediane Alter lag bei 61 Jahren (Min; Max: 19; 83). Der Anteil männlicher Patienten war mit 64% höher als der Anteil weiblicher Patienten. Insgesamt wurden in der Studie 13 Patienten (7 %) mit anderer Histologie als DLBCL (primär mediastinales B-Zell-Lymphom oder follikuläres Lymphom) aufgenommen. Etwa 16% der Patienten hatten einen ECOG PS von ≥2 und etwas mehr als die Hälfte der Patienten wiesen einen International prognostic index (IPI) von hoch bzw. mittel bis hoch auf. Die Mehrheit der Patienten (74%) erhielten 3 oder mehr Therapielinien vor Beginn der Bridging-Therapie oder Lymphozytendepletion. Eine vorherige Stammzelltransplantation wurde bei 35% der Patienten durchgeführt. Von den 183 Patienten

erhielten 153 (84%) eine Bridging-Therapie, wobei 83 % dieser Patienten vor Beginn der Lymphozytendepletion vom behandelnden Arzt als refraktär gegenüber der Chemotherapie eingestuft wurden. Der überwiegende Anteil der Patienten wäre zudem für eine Teilnahme an der Studie JULIET geeignet gewesen (siehe Item 4a in Anhang 4-E).

Die mediane Zeit von Indikationsstellung zur Tisagenlecleucel Infusion betrug 68 Tage (Min; Max: 28; 194). Die mediane Zeit zwischen Leukapherese und Tisagenlecleucel Infusion betrug 55 Tage (Min; Max: 27; 526).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Alle Patienten wurden in deutschen Studienzentren behandelt. Die Studie spiegelt damit direkt den deutschen Versorgungskontext wider.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der Studie **GLA/DRST** handelt es sich um eine nationale, nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer kommerziellen CAR-T Zelltherapie (Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) oder Tisagenlecleucel (Kymriah®) bei Patienten mit LBCL im Versorgungsalltag in Deutschland. Die Studie basiert auf Daten aus den Registern German Registry for Stem Cell Transplantation (DRST) in Kooperation mit der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) und wurde unter Schirmherrschaft der nationalen Lymphom Studiengruppe (German Lymphoma Alliance [GLA]) durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse für den Tisagenlecleucel-Arm herangezogen. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studie daher nicht angezeigt.

Ergebnisse

Tabelle 4-119: Häufigkeit und Schwere (gem. ASTCT Grading Skala) des Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS) aus **GLA/DRST** für den Tisagenlecleucel-Arm

	Tisagenlecleucel N = 183
CRS 1-4	118 (65)
CRS ≥3	24 (13)
CRS 5	1 (0,5)
ICANS 1-4	40 (22)
ICANS ≥3	12 (7)
ICANS 5	0
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.	

Studie CCTL019B2401

Charakterisierung der Studie CCTL019B2401

Tabelle 4-120: Charakterisierung der Studie CCTL019B2401

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CCTL019B2401	Globale, nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungs-studie	Pädiatrische oder junge Erwachsene mit r/r B-Zell-ALL und Patienten mit großzelligem B-Zell-Lymphom (einschließlich DLBCL), die im kommerziellen Umfeld mit Tisagenlecleucel behandelt wurden.	Infusion mit Tisagenlecleucel im Rahmen der Realversorgung Insgesamt: N=2.305 davon Patienten mit NHL: n=1.447 CIBMTR-Register NHL: n=1.159 (davon 899 Patienten mit DLBCL und 260 Patienten mit nicht-DLBCL) EBMT-Register NHL: n=288 (davon 265 Patienten mit DLBCL und 23 Patienten mit nicht-DLBCL)	Einschlussphase: 5 Jahre (Nach)beobachtungs-dauer: 15 Jahre Mediane Follow-Up-Zeit (Min; Max) zum aktuellen Datenschnitt: CIBMTR-Register NHL: 6,9 Monate (0,1; 38,9) Mittelwert (SD): 10,0 (8,35) Monate EBMT-Register NHL: 7,7 Monate (0,1; 32,7) Mittelwert (SD): 9,6 (7,7) Monate	09/2018 - laufend Geplantes Studienende: 12/2037 Auswertungen basierend auf dem Datentransfer von 07.06.2022 (CIBMTR) und aggregiertem Report vom 31.05.2022 (EBMT) CIBMTR-Register USA, Kanada 12/2018 - laufend (retrospektive Auswertung ab 10/2017) Datenschnitt vom: 04.05.2022 EBMT-Register Belgien, , Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande Norwegen, Schweiz, Spanien, UK 12/2018 – laufend Datenschnitt: 07.04.2022	Primärer Endpunkt UE (einschließlich Sekundärmalignome) Sekundäre Endpunkte Ansprechrate (ORR); MRD-Status im Knochenmark; Remissionsdauer (DOR); Rezidivfreies Überleben (RFS); Ereignisfreies Überleben (EFS); Progressionsfreies Überleben (PFS); Gesamtüberleben (OS); Häufigkeit und Ausgang der Schwangerschaft

Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.
Quelle: [14]

Charakterisierung der Interventionen - Studie CCTL019B2401

Tabelle 4-121: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention	Kontrollgruppe	Vorbehandlung
CCTL019B2401	Tisagenlecleucel i.v., einmalig im Rahmen der Realversorgung (weitere Infusionen waren nach Einschätzung des behandelnden Arztes möglich)	Nicht zutreffend	Bridging-Chemotherapie während der Herstellungsphase und Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion vor Infusion (am häufigsten verwendet: Cyclophosphamid + Fludarabin) Da es sich um eine Beobachtungs-studie handelte, war eine Behandlung mit Begleitmedikation erlaubt. Diese umfasste unter anderem Tocilizumab und/oder Kortikosteroide bei Patienten mit Zytokin-Freisetzungs-syndrom, i. v. Gabe von Immuno-globulinen und neue Anti-Krebs-Therapien im Anschluss an die Tisagenlecleucel-Infusion (einschließlich hämatopoetischer SZT)
Abkürzungen: siehe Abkürzungsverzeichnis.			

Charakterisierung der Studienpopulationen – Studie CCTL019B2401

Tabelle 4-122: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **CIBMTR**

	ALL **N=778**	**NHL** **N=1159**
Age at infusion (years)		
n	778	1159
Mean (SD)	13.84 (7.00)	64.47 (12.94)
Median (Min - Max)	14.00 (0.40 - 37.60)	67.10 (0.00 - 91.00)
Age category 1 at infusion (years), n (%)		
<3	58 (7.5)	1 (0.1)
≥ 3 to <10	193 (24.8)	0
≥10 to <18	286 (36.8)	2 (0.2)
≥18	241 (31.0)	1156 (99.7)
Age category 2 at infusion (years), n (%)		
<40	778 (100)	65 (5.6)
≥40 to <65	0	428 (36.9)
≥65	0	666 (57.5)
Sex - n (%)		
Female	313 (40.2)	450 (38.8)
Male	465 (59.8)	709 (61.2)
Race - n (%)		
White	549 (70.6)	883 (76.2)
African-American	44 (5.7)	53 (4.6)
Asian	26 (3.3)	38 (3.3)
Native American	5 (0.6)	1 (0.1)
Other	30 (3.9)	3 (0.3)
Unknown	75 (9.6)	50 (4.3)
Not reported	49 (6.3)	131 (11.3)

	ALL N=778	NHL N=1159
Ethnicity - n (%)		
Hispanic or Latino	308 (39.6)	74 (6.4)
Non-Hispanic or Latino	387 (49.7)	897 (77.4)
Other	57 (7.3)	132 (11.4)
Unknown	26 (3.3)	55 (4.7)
Not reported	0	1 (0.1)
Country - n (%)		
Canada	37 (4.8)	72 (6.2)
Israel	0	52 (4.5)
United States	741 (95.2)	1035 (89.3)
Karnofsky/Lansky score prior to Kymriah - n (%)		
>= 90 to 100	505 (64.9)	422 (36.4)
>= 80 to < 90	113 (14.5)	339 (29.2)
< 80	110 (14.1)	261 (22.5)
Not reported	50 (6.4)	137 (11.8)
ECOG performance status - n (%)		
0	505 (64.9)	422 (36.4)
1	181 (23.3)	545 (47.0)
2	39 (5.0)	49 (4.2)
3	3 (0.4)	4 (0.3)
4	0	2 (0.2)
Not reported	50 (6.4)	137 (11.8)
Time from apheresis to infusion(days)		
n	769	1135
Mean (SD)	72.16 (106.13)	45.23 (26.89)
Median (Min - Max)	48.00 (24.00 - 1196.00)	39.00 (3.00 - 593.00)

Tabelle 4-123: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **CIBMTR** DLBCL Patienten

	Total N=1159 n (%)
Sub-disease	
Diffuse, large B-cell lymphoma - NOS	295 (25.5)
Diffuse, large B-cell lymphoma - germinal center B-cell type	328 (28.3)
Diffuse, large B-cell lymphoma - activated B-cell type	276 (23.8)
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6rearrangements	148 (12.8)
High-grade B-cell lymphoma, NOS	21 (1.8)
Primary diffuse, large B-cell lymphoma of the CNS	19 (1.6)
T-cell/histiocytic rich large B-cell lymphoma	16 (1.4)
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma	12 (1.0)
Other B-cell lymphoma	8 (0.7)
EBV+ DLBCL, NOS	7 (0.6)
Follicular, predominantly large cell (grade IIIA)	7 (0.6)
Burkitt lymphoma	5 (0.4)
Mantle cell lymphoma	3 (0.3)
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)	3 (0.3)
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and cHL	2 (0.2)
Follicular, predominantly large cell (grade IIIA vs IIIB unspecified)	2 (0.2)
Primary cutaneous DLBCL, leg type	2 (0.2)
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)	1 (0.1)
Follicular (grade unknown)	1 (0.1)
Follicular, mixed small cleaved and large cell	1 (0.1)
Follicular, predominantly large cell (grade IIIB)	1 (0.1)
Plasmablastic lymphoma	1 (0.1)
Double/triple hit at initial diagnosis of primary disease	
Neither	423 (36.5)
Double/triple hit	148 (12.8)
Not reported	588 (50.7)
Histologic transformation	
No transformation	828 (71.4)
Transformation from a different lymphoma histology	287 (24.8)
Transformation from CLL	44 (3.8)
Disease status at Kymriah infusion	
Primary induction failure - Unknown sensitivity	18 (1.6)
Primary induction failure – Resistant	321 (27.7)
Primary induction failure – Sensitive	131 (11.3)
1st complete remission	16 (1.4)
2nd complete remission	39 (3.4)

	Total N=1159 n (%)
≥ 3rd complete remission	23 (2.0)
1st relapse – Untreated	17 (1.5)
1st relapse – Resistant	205 (17.7)
1st relapse – Sensitive	58 (5.0)
2nd relapse – Untreated	23 (2.0)
2nd relapse – Resistant	125 (10.8)
2nd relapse – Sensitive	48 (4.1)
≥ 3rd relapse – Untreated	11 (0.9)
≥ 3rd relapse – Resistant	55 (4.7)
≥ 3rd relapse – Sensitive	17 (1.5)
Disease untreated	6 (0.5)
1st relapse - Unknown sensitivity	13 (1.1)
2nd relapse - Unknown sensitivity	22 (1.9)
≥ 3rd relapse - Unknown sensitivity	7 (0.6)
Not reported	4 (0.3)
Disease status at Kymriah infusion - derived, n (%)	
Primary refractory	470 (40.6)
Relapsed disease	601 (51.9)
Morphological CR	78 (6.7)
Missing	10 (0.9)
Age at initial diagnosis of primary disease	
n	1158
Mean (SD)	61.72 (12.96)
Median (Min - Max)	64.10 (-3.17 - 88.00)
Time from initial diagnosis to Kymriah infusion (days)	
n	1158
Mean (SD)	1000.15 (1376.58)
Median (Min - Max)	460.50 (29.00 - 12028.00)
Stage of organ involvement at initial diagnosis	
I	93 (8.0)
II	116 (10.0)
III	223 (19.2)
IV	366 (31.6)
Unknown	172 (14.8)
Not reported	189 (16.3)
B-symptoms present at initial diagnosis of primary disease	278 (24.0)
Extranodal involvement at initial diagnosis of primary disease	
No	292 (25.2)
Yes	579 (50.0)
Adrenal	17 (1.5)
Bone	149 (12.9)
Bone marrow	95 (8.2)
Brain	31 (2.7)
Cerebrospinal fluid	9 (0.8)

	Total N=1159 n (%)
Epidural space	5 (0.4)
GI tract	84 (7.2)
Heart involvement	6 (0.5)
Kidney	42 (3.6)
Leptomeningeal	7 (0.6)
Liver	71 (6.1)
Lung	72 (6.2)
Pericardium	10 (0.9)
Pleura	28 (2.4)
Skin	22 (1.9)
Spleen	183 (15.8)
Other site	228 (19.7)
Unknown	98 (8.5)
Not reported	190 (16.4)
Number of prior HCTs, n (%)	
0	867 (74.8)
1	254 (21.9)
2	5 (0.4)
Not reported	33 (2.8)
Prior HCT type, n (%)	
No prior HCT	867 (74.8)
Prior allo-HCT(s)	14 (1.2)
Prior auto-HCT(s)	270 (23.3)
Prior auto and allo-HCT(s)	4 (0.3)
Not reported	4 (0.3)
Prior cellular therapy (CT), n (%)	
No	1141 (98.4)
Yes	18 (1.6)
No prior CAR-T	13 (1.1)
Prior CAR-T	5 (0.4)
Number of lines of pre-infusion therapies (in category), n (%)	
1	26 (2.2)
2	232 (20.0)
≥ 3	707 (61.0)
Not reported	194 (16.7)

	Total N=1159 n (%)
Number of lines of pre-infusion therapies	
n	965
Mean (SD)	3.61 (1.65)
Median (Min - Max)	3.00 (1.00 - 14.00)
Pre-infusion therapy, n (%)	
Yes	1038 (89.6)
Intrathecal therapy	240 (20.7)
Systemic therapy	977 (84.3)
Radiation therapy	321 (27.7)
Surgery	39 (3.4)
Not reported	121 (10.4)

Tabelle 4-124: Charakterisierung der Studienpopulationen – Demografische und allgemeine Charakteristika der Studie CCTL019B2401 – Register **EBMT**

	N Missing	ALL N=80 n (%)	NHL N=288 n (%)
Age at infusion (years)			
n		80	288
Mean (SD)		14.7 (7.0)	61.2 (12.4)
Median (Min-Max)		16.5 (1.2-26.6)	62.9 (20.1-84.2)
Age category 1 at infusion (years), n (%)			
< 3		4 (5.0)	0 (0.0)
≥ 3 to < 10		24 (30.0)	0 (0.0)
≥ 10 to < 18		20 (25.0)	0 (0.0)
≥ 18		32 (40.0)	288 (100.0)
Age category 2 at infusion (years), n (%)			
< 40		80 (100.0)	19 (6.6)
≥ 40 to < 65		0 (0.0)	144 (50.0)
≥ 65		0 (0.0)	125 (43.4)
Sex - n (%)			
Male		52 (65.0)	174 (60.4)
Female		28 (35.0)	114 (39.6)
Country - n (%)			
Belgium		1 (1.2)	0 (0.0)
Czech Republic		2 (2.5)	9 (3.1)
Denmark		5 (6.2)	0 (0.0)
Finland		3 (3.8)	0 (0.0)
France		2 (2.5)	36 (12.5)
Germany		9 (11.2)	43 (14.9)
Greece		2 (2.5)	2 (0.7)
Israel		0 (0.0)	10 (3.5)
Italy		1 (1.2)	17 (5.9)
Norway		1 (1.2)	0 (0.0)
Poland		11 (13.8)	0 (0.0)
Spain		5 (6.2)	26 (9.0)
Switzerland		19 (23.8)	95 (33.0)
The Netherlands		12 (15.0)	0 (0.0)
United Kingdom		7 (8.8)	50 (17.4)

	N Missing	ALL N=80 n (%)	NHL N=288 n (%)
ECOG performance status prior to CT[1]			
0	4	24 (30.4)	107 (37.5)
1		40 (50.6)	139 (48.8)
2		13 (16.5)	32 (11.2)
3		1 (1.3)	6 (2.1)
4		1 (1.3)	1 (0.4)
Time from apheresis to infusion (days)			
n	4	80	284
Mean (SD)		60.6 (25.6)	66.3 (38.9)
Median (Min-Max)		53 (29-182)	54 (27-280)

Tabelle 4-125: Charakterisierung der Studienpopulationen – Krankheitscharakteristika der Patienten der Studie CCTL019B2401 – Register **EBMT** DLBCL Patienten

	N Missing	Total N=288 n (%)
Sub-disease		
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS		265 (92.0)
T-cell/histiocyte rich large B cell lymphoma		4 (1.4)
Primary DLBCL of the CNS		4 (1.4)
Primary cutaneous DLBCL, leg type		2 (0.7)
EBV positive DLBCL, NOS		1 (0.3)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)		1 (0.3)
High grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements		2 (0.7)
Intermediate DLBCL/BL		4 (1.4)
Intermediate DLBCL/HD		2 (0.7)
B-cell lymphoma, other or NOS		2 (0.7)
Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD)		1 (0.3)
Double/ triple hit at CT		
Neither	60	87 (38.2)
Double/ triple hit		54 (23.7)
Not done/ failed		87 (38.2)
Histologic transformation		
No transformation	9	220 (78.9)
Transformation from a different lymphoma histology		55 (19.7)
Transformation from CLL		4 (1.4)
Disease status at CT[1]		
CR		17 (5.9)
PR		45 (15.6)
Relapse/progression		211 (73.3)
Stable disease		15 (5.2)
Age at initial diagnosis of primary disease (years)		
n		288
Median (Min-Max)		59.5 (19.4-83.7)
Mean (SD)		58.4 (12.3)

Number of prior HSCTs, n (%)		
0		209 (72.6)
1		76 (26.4)
2		3 (1.0)
Prior HSCT type		
No prior HSCT		209 (72.6)
Prior allo-HSCT		4 (1.4)
Prior auto-HSCT		72 (25.0)
Prior auto-auto		2 (0.7)
Prior allo-allo		1 (0.3)
Prior CT		
No		288 (100.0)
Yes		0 (0)
Number of lines of pre-infusion therapies other than HSCT (in category)		
1	16	18 (6.6)
2		75 (27.6)
≥3		179 (65.8)
Pre-infusion therapy other than HSCT		
Systemic therapy	16	272 (100.0)
Total body irradiation		1 (0.4)
Other radiation therapy		47 (17.3)
Pre-infusion systemic therapy: drug[°]		
R-CHOP	66	185 (26.9)
R-DHAP		51 (7.4)
R-ICE		38 (5.5)
R-GEMOX		36 (5.2)
R-GDP		27 (3.9)
R-DHAOx		17 (2.5)
R-ESHAP		17 (2.5)
R-DA-EPOCH		15 (2.2)
R-Bendamustine		14 (2.0)
CD20(rituximab,mabthera)		12 (1.7)
R-Polatuzumab-Bendamustine		12 (1.7)
R-CHOP + HD-MTX		10 (1.5)
Other†		255 (37.0)
Bridging therapies*		
R-Polatuzumab-Bendamustine		13 (10.8)
R-ICE		12 (10.0)
Other†		95 (79.2)
Number of lines of pre-infusion therapies other than HSCT		
n	16	272
Median (Min-Max)		3 (1-8)
Mean (SD)		3.1 (1.3)

Studiendesign

Die Studie **CCTL019B2401** ist eine nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie. Sie basiert auf Sekundäranalysen der Daten aus den Registern *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) und *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Die Studienpopulation umfasst Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der Realversorgung in einer zugelassenen Indikation in den teilnehmenden Ländern erhalten haben.

Die Patienten werden nach der Behandlung mit Tisagenlecleucel bis zu 15 Jahre weiterbeobachtet. Mess- bzw. Bewertungszeitpunkte sind 100 Tage, sechs und zwölf Monate nach Baseline sowie danach jährlich bis zu 15 Jahren Insgesamt sollen rund 2.500 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren eingeschlossen werden, davon mindestens 1.000 pädiatrische und junge erwachsene Patienten, die Tisagenlecleucel zur Behandlung ihrer r/r B-cell ALL erhalten haben sowie 1.500 erwachsene Patienten, die Tisagenlecleucel zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL), darunter zu > 90 % Patienten mit DLBCL, erhalten haben. Die finale Auswertung zum Zeitpunkt geplant, an dem etwa 2.500 Patienten über 15 Jahre nachverfolgt wurden.

Bei der Auswertung werden folgende Populationen unterschieden:

- Das Infused Set umfasst alle Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.
- Das Efficacy Evaluable Set (EES) besteht aus dem Teil der Patienten der FAS-Population, die auch bei der Nachbeobachtung an Tag 100 erfasst waren.
- Das Safety Evaluable Set ist identisch zum EES definiert.

Primäres Studienziel ist die Beurteilung der Verträglichkeit von mit Tisagenlecleucel in einem Real-World-Setting behandelten Patienten mit B-Lymphozyten-Malignomen. Das wichtigste sekundäre Ziel ist die Beurteilung der Langzeit-Wirksamkeit von Tisagenlecleucel.

Der primäre Endpunkt der Studie CCTL019B2401 ist die Art und Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UE, einschließlich Sekundärmalignome). Die sekundären Studienendpunkte umfassen die Gesamtansprechrate (ORR), der MRD-Status im Knochenmark, die Remissionsdauer (DOR), das rezidivfreie Überleben (RFS), das ereignisfreie Überleben (EFS), das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) sowie die Häufigkeit und der Ausgang von Schwangerschaften.

Patientencharakteristika

Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten Infusion betrug bei NHL-Patienten 67,1 Jahre (Min; Max: 0,0; 91,0 [CIBMTR]) bzw. 62,9 Jahre (Min; Max: 20,1; 84,2 [EBMT]). Der überwiegende Anteil der Patienten war dabei in beiden Registern mindestens 40 Jahre alt. In beiden Registern war der Anteil männlicher Patienten höher als der Anteil weiblicher Patienten. Ferner war die Mehrheit der Patienten (76,2 % [n = 883]) im CIBMTR-Register weiß und der

überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patienten gehörte zur Ethnie „Nicht-Hispano oder Latino“ (77,4 % [n = 897]). In beiden Registern hatte die Mehrheit der Patienten einen *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG PS) von 0 (CIBMTR: 36,4 % [n = 422]; EBMT: 37,5 % [n = 107]) oder 1 (CIBMTR: 47,0 % [n = 545]; EBMT: 48,8 % [n = 139]) und konnte somit entweder uneingeschränkt normalen Aktivitäten nachgehen (ECOG PS: 0) oder war bei körperlicher Anstrengung eingeschränkt und konnte daher nur leichter körperlicher Arbeit nachgehen (ECOG PS: 1).

Sowohl im CIBMTR-Register als auch im EBMT-Register wies die Mehrheit der Patienten ein primäres DLBCL auf (77,6 % [n = 899] bzw. 92,0 % [n =265]). Eine Transformation von einer anderen Histologie wurde im CIBMTR-Register bei 331 Patienten (28,6 %) und im EBMT-Register bei 59 Patienten (21,1 %) festgestellt. Insgesamt wurden im CIBMTR-Register 260 Patienten (22,4 %) mit nicht-DLBCL unterschiedlicher Histologie (u.a. primäres DLBCL des ZNS, primär mediastinales (thymisches) B-Zell-Lymphom, T-Zell/histiozytenreiches großzelliges B-Zell-Lymphom, Burkitt-Lymphom, follikuläres Lymphom), die nicht in ein DLBCL transformierten, aufgenommen. Dieser Anteil lag bei 8,0 % (n = 23) im EBMT-Register. Bei der Erstdiagnose wurde im CIBMTR-Register bei 148 Patienten (12,8 %) ein *Double/Triple-Hit*-Lymphom festgestellt. Dieser Anteil war im EBMT-Register mit 23,7 % (n = 54) deutlich höher. Bei der Mehrheit der Patienten im CIBMTR-Register lag ein Stadium III (19,2 % [n = 223]) oder Stadium IV (31,6 % [n = 366]) vor, wobei bei 579 Patienten (50,0 %) eine extra-nodale Beteiligung und bei 278 Patienten (24,0 %) B-Symptome dokumentiert worden waren. Im EBMT-Register lag bei 73,3 % der Patienten (n = 211) zum Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion ein Rezidiv oder eine Krankheitsprogression vor. Dieser Anteil lag bei 92,4 % (n = 1.071; primär refraktäre Erkrankung bzw. Rezidivierende Erkrankung) im CIBMTR-Register. Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 64,1 Jahre im CIBMTR-Register und 59,5 Jahre im EBMT-Register.

Im CIBMTR-Register wurde bei 1.038 Patienten (89,6 %) mindestens eine vorherige Therapielinie dokumentiert, wobei der Median der erfassten vorherigen Therapielinien pro Patient 3,0 betrug (Min; Max: 1,0; 14,0) und somit in beiden Registern gleich war (EBMT: 3,0 [Min; Max: 1,0; 8,0]). Im CIBMTR-Register hatten 867 Patienten (74,8 %) in der Vorgeschichte bisher keine SZT erhalten, 270 Patienten (23,3 %) erhielten eine autologe und 14 Patienten (1,2 %) eine allogene SZT. Dieser Anteil war im EBMT-Register ähnlich und lag bei 72,6 % Patienten ohne vorherige SZT (n = 209), 74 Patienten (25,7 %) hatten vorher eine autologe SZT und 5 Patienten (1,7 %) eine allogene SZT erhalten. Insgesamt hatten im EBMT-Register 272 Patienten (94,4 %) mindestens eine vorherige Therapie (keine SZT) erhalten.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Im Rahmen der Studie CCTL019B2401 wurden die Patienten gemäß der klinischen Routinepraxis in verschiedenen Zentren behandelt. Es erfolgte keine Auswahl der Patienten nach bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien. Aus diesem Grund können die analysierten Patienten als repräsentativ für die allgemeine DLBCL-Patientenpopulation angesehen werden. Aufgrund dieses Studiendesigns spiegelt die Studie die reale Lebenssituation von Patienten wider, die eine CAR-T-Therapie erhalten. Ferner stammen die Daten von Patienten aus Europa

(u. a. Deutschland) sowie den USA und Kanada, sodass diese auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei der Studie **CCTL019B2401** handelt es sich um eine nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie. Sie basiert auf Sekundäranalysen der Daten aus den Registern *Center for International Blood and Marrow Transplant Research* (CIBMTR) und *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Die Studienpopulation umfasst Patienten, die eine Tisagenlecleucel-Infusion im Rahmen der Realversorgung in einer zugelassenen Indikation in den teilnehmenden Ländern erhalten haben. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Annual Safety Report 2022 mit Datenschnitt 04.05.2022 (CIBMTR) bzw. 07.04.2022 (EBMT) berichtet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige verzerrende Aspekte. Eine Detail-Bewertung des Verzerrungspotenzials (mit Einstufung hoch / niedrig) ist für diese Studie nicht angezeigt.

Ergebnisse

Die für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse des Annual Safety Reports 2022 werden nachfolgendend dargestellt.

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt **BOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	NHL N=968	
	n(%)	95% CI
Best overall responses (BOR) during the follow-up		
CR	431 (44.5)	
PR	145 (15.0)	
NR/SD	83 (8.6)	
PD	272 (28.1)	
Not assessed	36 (3.7)	
Not reported	1 (0.1)	
Overall response rate (CR + PR) during the follow-up	576 (59.5)	(56.3,62.6)
Best overall responses (BOR) at 100-day reporting		
CR	377 (38.9)	
PR	159 (16.4)	
NR/SD	90 (9.3)	
PD	290 (30.0)	
Not assessed	50 (5.2)	
Not reported	2 (0.2)	
Overall response rate (CR + PR) at 100-day reporting	536 (55.4)	(52.2,58.5)

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt **BOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten

	Total N=256	
	n (%)	95% CI
BOR on this therapy during the follow-up		
CR	88 (34.4)	
PR	56 (21.9)	
Stable disease[1]/No response	78 (30.5)	
Relapse/Progression	33 (12.9)	
Not evaluated	1 (0.4)	
Overall response rate (CR + PR) on this therapy during follow-up		
CR + PR	144 (56.2)	(49.9-62.4)
BOR at 100-day reporting		
CR	73 (28.5)	
PR	55 (21.5)	
Stable disease[1]/No response	76 (29.7)	
Relapse/Progression	32 (12.5)	
Not evaluated	20 (7.8)	
Overall response rate (CR + PR) at 100 day reporting		
CR + PR	128 (50.0)	(43.7-56.3)

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt **DOR** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	NHL N=968		
	BOR as CR/PR N=576	**BOR as CR N=431**	**BOR as PR N=145**
Number of patients achieved CR/PR post - infusion, n(%)	576 (100)	431 (100)	145 (100)
DOR event and censoring status, n(%)[1]			
Alive and relapse free	343 (59.5)	286 (66.4)	57 (39.3)
Relapse	197 (34.2)	119 (27.6)	78 (53.8)
Death due to reason other than underlying cancer	29 (5.0)	20 (4.6)	9 (6.2)
HSCT	5 (0.9)	4 (0.9)	1 (0.7)
Other	2 (0.3)	2 (0.5)	
Percentiles of DOR in month (95% CI)			
25th	3.2 (2.5, 4.0)	5.1 (4.0, 7.2)	1.6 (1.4, 2.0)
50th	27.6 (17.4, NE)	35.2 (27.6, NE)	3.0 (2.3, 4.4)
75th	NE	NE	20.1 (6.3, NE)
Event-free probability estimates (95% CI)			
Month 3	75.9 (71.8, 79.5)	84.0 (79.8, 87.4)	49.6 (40.0, 58.5)
Month 6	64.3 (59.6, 68.6)	73.5 (68.4, 77.9)	34.2 (25.1, 43.5)
Month 9	58.9 (54.0, 63.4)	67.9 (62.5, 72.7)	29.1 (20.4, 38.4)
Month 12	56.9 (51.9, 61.6)	65.9 (60.3, 71.0)	27.2 (18.4, 36.7)
Month 15	56.9 (51.9, 61.6)	65.9 (60.3, 71.0)	27.2 (18.4, 36.7)
Month 18	54.9 (49.6, 60.0)	63.4 (57.1, 68.9)	27.2 (18.4, 36.7)
Month 21	52.6 (46.9, 58.0)	61.4 (54.7, 67.3)	23.3 (13.6, 34.5)
Month 24	52.6 (46.9, 58.0)	61.4 (54.7, 67.3)	23.3 (13.6, 34.5)
Month 27	50.4 (43.4, 57.0)	58.7 (50.3, 66.1)	23.3 (13.6, 34.5)
Month 30	45.4 (36.2, 54.1)	52.5 (41.3, 62.6)	23.3 (13.6, 34.5)
Month 33	45.4 (36.2, 54.1)	52.5 (41.3, 62.6)	NE
Month 36	40.3 (28.1, 52.3)	46.7 (31.9, 60.2)	NE
Month 39	NE	NE	NE

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt **OS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten

	NHL N=968
Number of patients post-infusion, n (%)	968 (100)
Event and censoring status, n (%)	
Alive	563 (58.2)
Death	405 (41.8)
Percentiles (95% CI)	
25th	5.43 (4.41, 6.28)
50th	16.41 (14.61, 20.95)
75th	NE (37.34, NE)
Event-free probability estimates (95% CI)	
Month 3	84.4 (82.0, 86.6)
Month 6	73.2 (70.2, 76.0)
Month 9	65.5 (62.2, 68.7)
Month 12	59.7 (56.1, 63.0)
Month 15	52.6 (48.6, 56.5)
Month 18	48.3 (44.0, 52.4)
Month 21	45.1 (40.6, 49.4)
Month 24	43.6 (39.1, 48.0)
Month 27	39.5 (34.3, 44.7)
Month 30	38.4 (32.9, 43.8)
Month 33	36.1 (30.0, 42.1)
Month 36	34.8 (28.6, 41.1)
Month 39	NE

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt **OS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten

Time interval (Months)	Number of risk at the beginning of the interval	Number of events during the interval	Number of censored during the interval	OS probability at the end of the interval	95% CI of overall survival probability
0-3	256	54	3	78.85	(73.84: 83.86)
3-6	199	34	12	65.03	(59.12: 70.94)
6-9	153	19	18	56.14	(49.83: 62.45)
9-12	116	13	22	49.51	(42.99: 56.03)
12-15	81	1	32	48.58	(41.93: 55.23)
15-18	48	3	5	45.39	(38.26: 52.51)
18-21	40	3	6	41.95	(34.38: 49.53)
21-24	31	3	10	37.08	(28.58: 45.58)
24-27	18	1	11	32.44	(21.15: 43.74)
27-30	6	0	3	32.44	(21.15: 43.74)

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt **PFS** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel, DLBCL Patienten

	NHL N=968
Number of patients post-infusion, n (%)	968 (100)
Event and censoring status, n (%)	
Alive and event free	355 (36.7)
Relapse	556 (57.4)
Death due to reason other than underlying cancer	44 (4.5)
HSCT	7 (0.7)
Other	5 (0.5)
Other CAR-T	1 (0.1)
Percentiles (95% CI)	
25th	1.88 (1.61, 2.07)
50th	4.11 (3.45, 4.90)
75th	30.46 (23.16, NE)
Event-free probability estimates (95% CI)	
Month 3	60.5 (57.3, 63.6)
Month 6	43.2 (40.0, 46.5)
Month 9	37.7 (34.5, 41.0)
Month 12	34.1 (30.8, 37.4)
Month 15	31.9 (28.5, 35.4)
Month 18	31.6 (28.2, 35.1)
Month 21	28.8 (25.2, 32.5)
Month 24	28.4 (24.7, 32.1)
Month 27	26.8 (22.7, 31.0)
Month 30	25.6 (21.2, 30.2)
Month 33	23.2 (18.2, 28.5)
Month 36	21.6 (16.2, 27.5)
Month 39	NE

Tabelle 4-132: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **CIBMTR** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Within 100 days		>Day 100 to month 12		>Month 12		Anytime post infusion	
	ALL N=711 n (%)	NHL N=990 n (%)	ALL N=618 n (%)	NHL N=782 n (%)	ALL N=370 n (%)	NHL N=362 n (%)	ALL N=711 n (%)	NHL N=990 n (%)
Cytokine release syndrome (CRS)	408 (57.4)	576 (58.2)	3 (0.5)	7 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	413 (58.1)	584 (59.0)
Neurotoxicity	158 (22.2)	223 (22.5)	1 (0.2)	3 (0.4)	1 (0.3)	0	161 (22.6)	227 (22.9)
Subsequent neoplasms	5 (0.7)	8 (0.8)	1 (0.2)	15 (1.9)	2 (0.5)	11 (3.0)	8 (1.1)	34 (3.4)
Hypogammaglobulinemia	426 (59.9)	354 (35.8)	59 (9.5)	65 (8.3)	8 (2.2)	14 (3.9)	492 (69.2)	435 (43.9)
Tumor lysis syndrome	15 (2.1)	11 (1.1)	4 (0.6)	3 (0.4)	NA	NA	21 (3.0)	13 (1.3)
Other toxicity	41 (5.8)	43 (4.3)	4 (0.6)	4 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.1)	53 (7.5)	48 (4.8)
Grade 3 or 4 organ toxicity	57 (8.0)	41 (4.1)	1 (0.2)	9 (1.2)	NA	NA	68 (9.6)	47 (4.7)
Gastrointestinal	8 (1.1)	9 (0.9)	0	2 (0.3)	NA	NA	9 (1.3)	11 (1.1)
Maximum grade 3	6 (0.8)	7 (0.7)	0	1 (0.1)	NA	NA	7 (1.0)	8 (0.8)
Maximum grade 4	2 (0.3)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	NA	NA	2 (0.3)	3 (0.3)
Heart	16 (2.3)	13 (1.3)	0	3 (0.4)	NA	NA	16 (2.3)	16 (1.6)
Maximum grade 3	9 (1.3)	10 (1.0)	0	2 (0.3)	NA	NA	9 (1.3)	12 (1.2)
Maximum grade 4	7 (1.0)	3 (0.3)	0	1 (0.1)	NA	NA	7 (1.0)	4 (0.4)
Kidney	19 (2.7)	14 (1.4)	0	4 (0.5)	NA	NA	21 (3.0)	17 (1.7)
Maximum grade 3	2 (0.3)	11 (1.1)	0	2 (0.3)	NA	NA	4 (0.6)	12 (1.2)
Maximum grade 4	17 (2.4)	3 (0.3)	0	2 (0.3)	NA	NA	17 (2.4)	5 (0.5)
Liver	26 (3.7)	5 (0.5)	1 (0.2)	0	NA	NA	28 (3.9)	5 (0.5)
Maximum grade 3	13 (1.8)	3 (0.3)	1 (0.2)	0	NA	NA	12 (1.7)	3 (0.3)
Maximum grade 4	13 (1.8)	2 (0.2)	NA	NA	NA	NA	16 (2.3)	2 (0.2)
Lungs	26 (3.7)	11 (1.1)	0	2 (0.3)	NA	NA	27 (3.8)	12 (1.2)
Maximum grade 3	7 (1.0)	5 (0.5)	0	2 (0.3)	NA	NA	6 (0.8)	6 (0.6)
Maximum grade 4	19 (2.7)	6 (0.6)	NA	NA	NA	NA	21 (3.0)	6 (0.6)
Musculoskeletal	1 (0.1)	2 (0.2)	NA	NA	NA	NA	1 (0.1)	2 (0.2)
Maximum grade 3	1 (0.1)	2 (0.2)	NA	NA	NA	NA	1 (0.1)	2 (0.2)
Neurologic	9 (1.3)	7 (0.7)	0	1 (0.1)	NA	NA	11 (1.5)	8 (0.8)
Maximum grade 3	5 (0.7)	2 (0.2)	0	1 (0.1)	NA	NA	5 (0.7)	3 (0.3)
Maximum grade 4	4 (0.6)	5 (0.5)	NA	NA	NA	NA	6 (0.8)	5 (0.5)
Other organ	10 (1.4)	4 (0.4)	NA	NA	NA	NA	10 (1.4)	4 (0.4)
Maximum grade 3	7 (1.0)	3 (0.3)	NA	NA	NA	NA	7 (1.0)	3 (0.3)
Maximum grade 4	3 (0.4)	1 (0.1)	NA	NA	NA	NA	3 (0.4)	1 (0.1)
Clinically significant infection	209 (29.4)	176 (17.8)	155 (25.1)	114 (14.6)	49 (13.2)	46 (12.7)	377 (53.0)	305 (30.8)
Bacterial infectious disorders	109 (15.3)	97 (9.8)	76 (12.3)	44 (5.6)	15 (4.1)	19 (5.2)	174 (24.5)	152 (15.4)
Fungal infectious disorders	16 (2.3)	16 (1.6)	17 (2.8)	8 (1.0)	4 (1.1)	6 (1.7)	37 (5.2)	30 (3.0)
Infections - pathogen unspecified	36 (5.1)	35 (3.5)	25 (4.0)	27 (3.5)	7 (1.9)	7 (1.9)	63 (8.9)	64 (6.5)
Parasitic infectious disorders	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0	NA	NA	2 (0.3)	0
Viral infectious disorders	110 (15.5)	69 (7.0)	99 (16.0)	58 (7.4)	33 (8.9)	29 (8.0)	205 (28.8)	145 (14.6)

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt **Unerwünschte Ereignisse** aus der Studie **CCTL019B2401** Register **EBMT** mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	N Missing	ALL N=67 n (%)	NHL N=256 n (%)
Cytokine release syndrome (CRS)			
Yes	1	38 (56.7)	176 (69.0)
Neurotoxicity			
Yes	2	7 (10.4)	52 (20.5)
Secondary malignancy*			
Yes	4	1 (1.5)	6 (2.4)
Hypogammaglobulinemia			
Yes	20	27 (42.9)	104 (43.3)
Unknown		3 (4.8)	4 (1.7)
Tumor lysis syndrome (TLS)			
Yes	15	1 (1.5)	2 (0.8)
Unknown		1 (1.5)	0 (0)
Grade 3 or 4 organ toxicity			
Yes	7	3 (4.5)	23 (9.2)
Unknown		0 (0.0)	2 (0.8)
Gastrointestinal			
Yes, Grade 3	12	0 (0.0)	3 (1.2)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	3 (1.2)
Heart			
Yes, Grade 3	11	0 (0.0)	2 (0.8)
Yes, Grade 4		1 (1.5)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	2 (0.8)
Kidney			
Yes, Grade 3	8	0 (0.0)	1 (0.4)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	9 (3.6)
Liver			
Yes, Grade 3	9	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade 4		1 (1.5)	3 (1.2)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	6 (2.4)
Lungs			
Yes, Grade 3	11	0 (0.0)	1 (0.4)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	1 (0.4)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	0 (0.0)
Skin			
Grade 3	12	0 (0.0)	3 (1.2)
Grade 4		1 (1.5)	1 (0.4)

	N Missing	ALL N=67 n (%)	NHL N=256 n (%)
Unknown		0 (0.0)	0 (0.0)
Other organ			
Yes, Grade 3	14	1 (1.5)	0 (0.0)
Yes, Grade 4		0 (0.0)	0 (0.0)
Yes, Grade Unknown		0 (0.0)	1 (0.4)
Infection			
Yes	6	24 (36.9)	86 (34.1)
Pathogen [1]			
Bacterial	10	18 (26.9)	75 (29.3)
Fungal		3 (4.5)	4 (1.6)
Viral		11 (16.4)	41 (16.0)
Parasital		0 (0.0)	0 (0.0)