

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

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

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL)**

Datum der Veröffentlichung: 1. Juli 2020

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis .....	5
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien.....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	9
2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie .....	15
2.3 Endpunkte.....	22
2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte.....	22
2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte .....	25
2.4 Statistische Methoden .....	37
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	38
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie.....	39
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	39
3.2 Mortalität .....	44
3.3 Morbidität .....	45
3.4 Lebensqualität .....	46
3.5 Sicherheit.....	47
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	54
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel .....	54
4.2 Design und Methodik der Studie .....	55
4.3 Mortalität .....	57
4.4 Morbidität .....	58
4.5 Lebensqualität .....	58
4.6 Sicherheit.....	58
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	62
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	63
Referenzen .....	65
Anhang .....	70

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie JULIET .....	15
Tabelle 3: Protokolländerungen der Studie JULIET .....	20
Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Tisagenlecleucel .....	21
Tabelle 5: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie JULIET .....	22
Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität .....	25
Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität .....	26
Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität .....	28
Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	32
Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte in der primären Nachbeobachtungsphase der Studie JULIET .....	36
Tabelle 11: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019).....	39
Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019).....	41
Tabelle 13: Gesamtüberleben in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019).....	44
Tabelle 14: Bestes Gesamtansprechen (ORR) gemäß Bewertung durch IRC und ärztliches Prüfpersonal in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	45
Tabelle 15: Rücklaufquoten des FACT-Lym in der FAS-/ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	46
Tabelle 16: Rücklaufquoten des SF-36 in der FAS-/ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	46
Tabelle 17: Zusammenfassung der UE in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019).....	47
Tabelle 18: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5$ % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019).....	48
Tabelle 19: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	51
Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Studie JULIET (inklusive Preferred Terms mit einer Inzidenz $\geq 5$ %, Datenschnitt: 01.07.2019).....	52
Tabelle 21: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019) .....	53
Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JULIET .....	63
Tabelle 23: ATC-Klassen der in der Studie JULIET verwendeten Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ % (Datenschnitt 01.07.2019) .....	70
Tabelle 24: Charakterisierung der Studie SCHOLAR-1 .....	72
Tabelle 25: Charakterisierung der Studie ZUMA-1 .....	73

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns (entnommen aus EPAR [15]).....	16
Abbildung 2: Bewertung des Therapieansprechens ab Protokollversion 4 (entnommen aus Modul 4B des Dossiers [38]) .....	26
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben innerhalb der ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019).....	45
Abbildung 4: Graphische Darstellung der verschiedenen Abschnitte der Studie ZUMA-1 (in Phase II); Zeitpunkt 0 ist die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (eigene Abbildung).....	80

## Abkürzungsverzeichnis

ABC-Typ	Activated B-cell type (aktivierter B-Zell-Typ)
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BCL2	Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 2
BCL6	Transcription repressor B-cell CLL lymphoma 6
CAR-T	T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor
CD19	Cluster of differentiation (cluster of designation) 19 molecule
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen)
CRS	Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB-Typ	Germinal center B-cell type (Keimzentrums-B-Zell-Typ)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MYC	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrates)
P25	25. Perzentile
P75	75. Perzentile
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie
PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome

PMBCL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PR	Partial Response (Teilweises Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes
pU	pharmazeutischer Unternehmer
r/r	rezidiert oder refraktär
RCT	Randomized Controlled Trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short-Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
TFL	Transformiertes folliculäres Lymphom
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

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

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

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tisagenlecleucel in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 17. März 2020 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 1. Juli 2020 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

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

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Table 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
JULIET <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	
CIMBTR Registry [27]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben<sup>2)</sup></li> <li>Keine Auswertungen bezogen auf die ITT-Population<sup>3)</sup></li> <li>Unklar, ob Studienpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets</li> </ul>
CAR-T-Cell Consortium [42]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben<sup>2)</sup></li> <li>Studienpopulation teilweise außerhalb des Anwendungsgebiets (18 % primär refraktär, 5 % kein DLBCL)</li> </ul>
Fall-Serie von Schuster et al. [43]	Nein	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben<sup>4)</sup></li> <li>Studienpopulation teilweise außerhalb des Anwendungsgebiets (primär refraktär)<sup>5)</sup></li> </ul>
<b>Studien zu externen Kontrollen</b>				
SCHOLAR-1 [12]	Ja	Ja	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie JULIET nicht gegeben (Unterschiede in Einschlusskriterien, Datenerhebung, Charakteristika der Studienpopulation)</li> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben<sup>6)</sup></li> </ul>
ZUMA-1 [30]	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie JULIET nicht gegeben (Unterschiede in Studiendesign und Charakteristika der Studienpopulation)</li> </ul>

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Gründe, warum Studie nicht relevant für die Nutzenbewertung
CORAL [45,46]	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie JULIET wurde nicht nachgewiesen (Unterschiede in Studiendesign und Charakteristika der Studienpopulation, z. B. hinsichtlich Vortherapie und IPI)</li> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben<sup>6)</sup></li> <li>Endpunkt Gesamtüberleben anders operationalisiert als in Studie JULIET<sup>7)</sup></li> </ul>
Eyre [17]	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben<sup>6)</sup></li> <li>Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie JULIET nicht gegeben (Unterschiede in Einschlusskriterien, deutliche Unterschiede hinsichtlich Baseline-Charakteristika zur Studie JULIET, z. B. hinsichtlich Alter, ECOG-Status, IPI; Unterschiede in der Datenerhebung (prospektiv vs. retrospektiv))</li> </ul>
PIX301 [39,40]	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben<sup>6)</sup></li> <li>Hinreichende Vergleichbarkeit mit Studie JULIET nicht nachgewiesen (Unterschiede in Einschlusskriterien, keine Angaben zu Baseline-Charakteristika für die für den Vergleich relevante Subgruppe)</li> </ul>

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

<sup>2)</sup> Die Ergebnisse der Studien wurden lediglich in Form eines Kongressbeitrages vorgelegt. Studienprotokoll, Analyseplan sowie eine detaillierte Ergebnisdarstellung wurden nicht eingereicht. Dadurch fehlen beispielsweise detaillierte Angaben zur Studienpopulation (z. B. Einschlusskriterien, Patientenfluss, Baseline-Charakteristika), Studiendurchführung (Erhebungsmethodik, Erhebungszeitpunkte), Datengrundlage (Vollständigkeit, Vollzähligkeit), Operationalisierung der Endpunkte und angewendete statistische Methoden. Es ist davon auszugehen, dass die vorgelegten Konferenzbeiträge keine vollständige Darstellung aller innerhalb der Studien erhobenen Endpunkte gemäß eines präspezifizierten Analyseplans darstellen.

<sup>3)</sup> Unter ITT-Population wird die Population verstanden, für die eine Behandlung mit Tisagenlecleucel vorgesehen war.

<sup>4)</sup> Es fehlen detaillierte Angaben zu Studienverlauf, Patientendisposition innerhalb der Nachbeobachtungsphasen, Begleitmedikation, Protokollverletzungen sowie zur Operationalisierung der Endpunkte.

<sup>5)</sup> Es ist unklar, wie groß der Anteil an Personen nach Primärtherapie ist, welche außerhalb des Anwendungsgebiets liegen.

<sup>6)</sup> Grundlage bildet eine Publikation. Studienprotokoll, Analyseplan sowie eine detaillierte Ergebnisdarstellung wurden nicht eingereicht. Dadurch fehlen beispielsweise detaillierte Angaben zur Studienpopulation (z. B. Patientenfluss, für wichtige prognostische Faktoren liegen teilweise keine Angaben zu Baseline-Charakteristika vor), Studiendurchführung (Erhebungsmethodik, Erhebungszeitpunkte) und zur Operationalisierung der Endpunkte.

<sup>7)</sup> Gesamtüberleben ist in Studie CORAL operationalisiert als die Zeit ab Versagen der Salvage-Chemotherapie bzw. ab dem Zeitpunkt des Rezidivs bis zum Tod bzw. Zensurierung. Im Vergleich mit Studie JULIET, in der die Erfassung der Überlebenszeit mit Einschluss in die Studie beginnt, ergibt sich für Teilnehmende der Studie JULIET ein Zeitraum, in dem das Ereignis Tod bedingt durch die unterschiedliche Operationalisierung des Gesamtüberlebens nicht auftreten kann und demzufolge ein starkes Bias beim Vergleich der beiden Studien.

Abkürzungen: CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EPAR: European Public Assessment Report; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung kann lediglich die zulassungsbegründende Studie herangezogen werden (Tabelle 1). Die vom pU vorgelegten weiteren Daten aus Beobachtungsstudien [27,42] basieren als Datenquelle lediglich auf Kongressbeiträgen. Studienprotokoll, Analyseplan sowie eine detaillierte Ergebnisdarstellung wurden nicht eingereicht. Dadurch fehlen beispielsweise detaillierte Angaben zur Studienpopulation (z. B. Einschlusskriterien, Patientenfluss, Baseline-Charakteristika), Studiendurchführung (Erhebungsmethodik, Erhebungszeitpunkte), Datengrundlage (Vollständigkeit, Vollzähligkeit), Operationalisierung der Endpunkte und angewendete statistische Methoden. Es ist davon auszugehen, dass die vorgelegten Konferenzbeiträge keine vollständige Darstellung aller innerhalb der Studien erhobenen Endpunkte gemäß eines präspezifizierten Analyseplans darstellen. Zudem ist unklar, inwieweit die Studienpopulation dem Anwendungsgebiet entsprechen. Diese Daten stellen damit keine geeignete Grundlage für die Nutzenbewertung dar.

Für den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit externen Kontrollen wurde vom pU eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Insgesamt 5 relevante Studien (SCHOLAR-1, ZUMA-1, CORAL, PIX301, Studie von Eyre et al., siehe Tabelle 1) wurden vom pU identifiziert und ein indirekter Vergleich mit der Studie JULIET auf Basis der publizierten, aggregierten Daten durchgeführt und in Form von Technical Reports vorgelegt. Für die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) PIX301 lagen keine Angaben zu Baseline-Charakteristika für die für den Vergleich relevante Subgruppe vor, sodass eine hinreichende Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET nicht nachgewiesen werden konnte (Tabelle 1).

Ein Vergleich mit den Studien SCHOLAR-1, CORAL und der Studie von Eyre et al. wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung eingereicht. Für die Studien CORAL und die Studie von Eyre et al. wurden keine über die Erstbewertung hinausgehenden Informationen vorgelegt, sodass die Einschätzung bestehen bleibt, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind [19,20]. Für beide Studien bestehen deutliche Unterschiede in den Baseline-Charakteristika im Vergleich zur Studie JULIET, z. B. hinsichtlich Alter, ECOG-Status und Internationalem Prognostischem Index (IPI) für die Studie von Eyre et al. und hinsichtlich Vortherapie und IPI für die Studie CORAL. Daher werden auch vom pU naive Vergleiche als nicht adäquat bewertet. Dieser Bewertung wird gefolgt. Zur Adjustierung der Unterschiede in den Baseline-Charakteristika werden vom pU MAIC (Matching-Adjusted Indirect Comparisons) ohne Brückenkomparator vorgelegt. Dabei erfolgt allerdings keine systematische Herangehensweise zur Identifikation aller bekannter und relevanter prognostischer Faktoren. Die Möglichkeit der Adjustierung ist durch die in den Publikationen zu den externen Kontrollen [17,45,46] angegebenen Faktoren und Kategorisierungen der Faktoren limitiert und wird auf diese beschränkt. Für beide Studien fehlen jedoch beispielsweise Angaben und damit die Möglichkeit der Adjustierungen für molekularen Subtyp, Knochenmarksbefall, Bulk und Mutationsstatus der MYC-/BCL2-/BCL6-Gene, welche als prognostische Faktoren gelten [13]. Die durchgeführten Adjustierungen sind zudem durch Bildung sehr grober Kategorien (z. B. Dichotomisierung des IPI) und beispielsweise Nutzung des IPI anstelle der Einzelvariablen ungenau und bergen ein hohes Risiko für residuales Confounding. Mit dem IPI werden die wichtigsten prognostischen Faktoren für DLBCL zusammengefasst. Der Punktwert berechnet sich aus der Summe der zutreffenden folgenden Faktoren: Alter > 60 Jahre, ECOG-Status  $\geq 2$ , 2 oder mehr extralymphatische Befälle, erhöhter Lactatdehydrogenase (LDH)-Wert und Krankheitsstadium III oder IV. Es kann nicht angenommen werden, dass eine Strukturgleichheit in allen dem IPI zugrunde liegenden prognostischen Faktoren durch einen für die Adjustierung in zwei Kategorien unterteilten IPI-Score erreicht werden kann. Zudem liegt die Informationen zu den Confoundern lediglich in aggregierter Form vor, sodass die Verteilung der Confounder in der Population nicht berücksichtigt werden konnte. Aufgrund der

mangelnden Berücksichtigung aller relevanten Confounder und die Art der Information zu den Confoundern kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass die vom pU vorgelegten Vergleiche auf Basis eines MAIC ohne Brückenkomparator valide sind. Zudem liegen Unterschiede in der Datenerhebung für die Studie von Eyre et al. (Tabelle 1) und Unterschiede bei der Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ für die Studie CORAL (Tabelle 1) vor, für die keine Adjustierung möglich ist. Die beobachteten Effektstärken haben zudem nicht die Größenordnung bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist. Dementsprechend erfolgt keine Darstellung in der Nutzenbewertung.

Für den indirekten Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 legt der pU neue Daten im Vergleich zur Erstbewertung vor und zieht diesen Vergleich als einzigen der in Form von Technical Reports vorgelegten indirekten Vergleiche zur Nutzenbewertung heran. Dieser Vergleich wird im Folgenden detaillierter beschrieben und bewertet. In die Studie SCHOLAR-1 wurden 636 Personen mit DLBCL aus zwei Phase-III-Extensionsstudien und zwei Beobachtungsstudien eingeschlossen. Die Studienpopulation umfasst Personen, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren oder ein Rezidiv nach einer autologen Stammzelltransplantation (SZT) innerhalb der ersten 12 Monate (siehe Anhang Tabelle 24) hatten. Diese wurden mit nicht näher spezifizierten Salvage-Chemotherapien behandelt. Für den Vergleich mit der Studie JULIET zieht der pU die im Nutzenbewertungsverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel publizierten, aggregierten Daten [18,21,28] einer Subpopulation der Studie SCHOLAR-1 heran (n = 390), bei der primär refraktäre Studienteilnehmende und solche mit einem ECOG-Status größer als 1 aus der Studienpopulation der Studie SCHOLAR-1 entsprechend den Einschlusskriterien der Studie JULIET ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv berichtet, da laut Technical Report aufgrund begrenzter Daten (z. B. fehlende Kaplan Meier-Kurven und fehlende Angaben von Standardfehlern oder Konfidenzintervallen) keine Berechnung von Effektschätzern möglich war. Wie bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel beschrieben, ist der Patientenfluss zur Ableitung der Studienpopulation nicht nachvollziehbar [18]. Weiterhin fehlen für diese Population wichtige prognostische Faktoren in den Angaben der Baseline-Charakteristika (z. B. Krankheitsstadium, IPI, molekularer Subtyp, Knochenmarksbefall, Bulk und Mutationsstatus der MYC-/BCL2-/BCL6-Gene), sodass eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht nachgewiesen werden kann. Der Nachweis einer hinreichenden Vergleichbarkeit wird zusätzlich dadurch erschwert, dass die Baseline-Charakteristika (größtenteils) nicht zu Beginn der Salvage-Chemotherapie erhoben wurden, sondern zumeist zu einem früheren Zeitpunkt (Zeitpunkt der Diagnose für Beobachtungsstudien bzw. Zeitpunkt der Randomisierung auf eine frühere Therapielinie für RCT) und können sich somit bis zum Beginn des Beobachtungszeitraums verändert haben. Für die vorliegenden (aufgrund des Erhebungszeitpunktes mit Unsicherheiten behafteten) prognostischen Faktoren sind Unterschiede hinsichtlich Alter (< 65 Jahre: JULIET: 71,9 %, SCHOLAR-1: 83,6 %; keine Angabe kontinuierlicher Werte), Anteil an Personen mit DLBCL (JULIET: 77,2 %, SCHOLAR-1: 86,9 %) und Anzahl an vorangegangenen Therapielinien (< 3 Vortherapien: JULIET: 47,3 %, SCHOLAR-1: 75,4 %) erkennbar, die einen unadjustierten Vergleich nicht valide erscheinen lassen. Der pU führt daher erneut eine Adjustierung mittels MAIC durch, welche ebenfalls den oben beschriebenen Einschränkungen unterliegt und daher nicht als valide anzusehen ist. Zudem erfüllen 20 % der Teilnehmenden der Studie JULIET die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1 nicht. Dies betrifft Personen mit einem Rezidiv nach mehreren vorangegangenen Therapielinien und Personen mit einem Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer autologen SZT. Diese Patientinnen und Patienten sind Bestandteil der Studie JULIET, aber nicht von Studie SCHOLAR-1 umfasst. Für diese Unterschiede hinsichtlich der Einschlusskriterien ist

eine Adjustierung nicht möglich. Ebenfalls sind Unterschiede bezüglich des Startpunktes der Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben möglich. Für die Intention-to-Treat (ITT)-Population der Studie JULIET beginnt die Beobachtungszeit mit Studieneinschluss, in Studie SCHOLAR-1 mit Beginn der Salvage-Chemotherapie. Beide Ereignisse können zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach Versagen der vorangegangenen Therapielinie erfolgen und somit zu Bias führen. Der indirekte Vergleich der Studie JULIET gegenüber der Studie SCHOLAR-1 wird insgesamt als nicht valide angesehen. Die beobachteten Effektstärken haben zudem nicht die Größenordnung bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist, sodass der Vergleich insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Der pU legt weiterhin einen indirekten Vergleich gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vor, einer anderen CAR-T-Zelltherapie im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Diesen Vergleich auf Basis der Studie ZUMA-1 zieht der pU allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzen heran, da die Unterschiede zwischen den Studien zu gravierend seien. Diesem Vorgehen wird gefolgt. Die Studie ZUMA-1 ist eine prospektive, offene, multizentrische, unkontrollierte Phase-I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Personen mit Chemotherapiefraktärem DLBCL (inklusive Subtyp TFL (Transformiertes follikuläres Lymphom)) und primär mediastinalem B-Zell-Lymphom (PMBCL) untersucht (siehe Anhang Tabelle 25). Während das TFL dem DLBCL zuzuordnen ist, gilt das PMBCL als eigene Krankheitsentität (9 von 111 Studienteilnehmenden der ITT-Population, Phase II). Die Endpunkte beider Studien sind ähnlich.

In der Studie ZUMA-1 wurden Patientinnen und Patienten mit DLBCL eingeschlossen, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren. Eine refraktäre Erkrankung lag dann vor, wenn eine oder mehrere der folgenden Definitionen erfüllt war: Kein Ansprechen der Erstlinienchemotherapie, kein Ansprechen der zweiten oder weiteren Therapielinien oder refraktär nach autologer SZT (für genauere Studiendetails, siehe Anhang Tabelle 25). Demzufolge wurden in Studie ZUMA-1 primär refraktäre Erkrankte eingeschlossen, die vom Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel (und auch Axicabtagen-Ciloleucel) nicht umfasst sind (3 von 101 Studienteilnehmenden der modifizierten ITT-Population, Phase II). Zudem war es in Studie ZUMA-1 erlaubt, dass die Studienteilnehmenden nach einem vollständigen oder partiellen Ansprechen unter bestimmten Voraussetzungen erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt wurden (9 von 101 Studienteilnehmenden der modifizierten ITT-Population, Phase II). Patientinnen und Patienten mit rezidiertem DLBCL ohne SZT oder einer autologen SZT  $\geq$  12 Monate waren nicht Bestandteil der ZUMA-1-Studienpopulation, sind aber in der Studienpopulation der Studie JULIET eingeschlossen wurden.

Für den indirekten Vergleich der Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „Sicherheit“ zwischen den Studien hat der pU für beide Studien lediglich die mit den jeweiligen CAR-T-Zell-Produkten infundierten Personen herangezogen (JULIET:  $n = 115$ , ZUMA-1:  $n = 101$ ) und nicht die ITT-Population. Aus den vom pU eingereichten Unterlagen [1] geht hervor, dass sich beide Studienpopulationen, die für den Vergleich herangezogen wurden, hinsichtlich verschiedener Merkmale unterscheiden: Neben den bereits erwähnten Unterschieden hinsichtlich des Einschlusses von Patientinnen und Patienten mit PMBCL liegen Unterschiede hinsichtlich des Anteils an Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-Status von 1 vor (JULIET: 43,5 %, ZUMA-1: 58,4 %), des Anteils der vorangehenden autologen SZT (JULIET: 48,7%, ZUMA-1: 24,8 %), des Anteils der Studienteilnehmenden mit weniger als drei Vortherapien (JULIET: 48,7 %, ZUMA-1: 30,7 %), des Anteils der Studienteilnehmenden mit Rückfall innerhalb von 12 Monaten nach einer autologen SZT (JULIET: 33,9 %, ZUMA-

1: 20,8 %) sowie des Anteils der Studienteilnehmenden mit „double/triple hits in MYC/BCL2/BCL6 genes“ (JULIET: 17,4 %, ZUMA-1: 4 %).

Neben diesen Hinweisen auf Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der beiden Studienpopulationen gibt es wesentliche Unterschiede hinsichtlich des Studienablaufs vor der Infusion der CAR-T-Zellen zwischen den beiden Studien.

Während in Studie JULIET die Dauer zwischen Apherese und Infusion im Median 115 Tage (Spanne: 49–369, n = 115) dauerte, betrug der Zeitraum in Studie ZUMA-1 im Median 23 Tage (Spanne: 15–72, n = 101). In diesem Zeitraum erhielten in der Studie JULIET knapp 90 % der Studienteilnehmenden eine oder mehrere Brückenchemotherapie(n). In der Studie ZUMA-1 war eine Brückenchemotherapie 7 Tage vor Leukapherese und 5 Tage vor Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel nicht erlaubt. Aus den Unterlagen des pU [1] geht hervor, dass in der Studie ZUMA-1 keine Person eine Brückenchemotherapie erhalten hat. Ein weiterer Unterschied betraf die Medikation zur Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, die in den Tagen vor der Infusion der CAR-T-Zellen vorgesehen war. In Studie JULIET erhielten 74 % der Studienteilnehmenden eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mit Cyclophosphamid und Fludarabin, 19 % mit Bendamustin und 7 % erhielten keine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion. Im Gegensatz dazu erhielten in Studie ZUMA-1 laut Angaben des pU [1] alle Studienteilnehmenden eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion mit Cyclophosphamid und Fludarabin.

Der pU hat für den indirekten Vergleich drei Analysen berechnet. Es wird der naive Vergleich beider Studienarme (Tisagenlecleucel vs. Axicabtagen-Ciloleucel) berechnet (teils als Sensitivitätsanalysen) sowie der Vergleich auf die Unterschiede zwischen den Studien adjustiert mit zwei verschiedenen Methoden. Zum einen mit einer Adjustierung mittels MAIC zum anderen mit einer Prädiktoranalyse, die einer „Simulated Treatment Comparison“ Adjustierung entspricht [26].

Wie bereits ausgeführt zeigen sich Hinweise auf mögliche Unterschiede der Populationen in verschiedenen Baseline-Charakteristika sowie Unterschiede im Studienablauf, daher ist davon auszugehen, dass der naive Vergleich verzerrt ist.

Dem pU liegen für die Studie JULIET individuelle Patientendaten vor, während für die Studie ZUMA-1 aggregierte Patientendaten vorliegen. Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige Studien, sodass es sich beim Vergleich der beiden Studienarme um Vergleiche ohne einen Brückenkomparator handelt. Beide Methoden (MAIC und Prädiktoranalyse) sollen die Heterogenität zwischen den Studien minimieren, indem die Charakteristika der Studienpopulation mit den individuellen Patientendaten (hier JULIET) auf die der Studienpopulation mit den aggregierten Daten (hier ZUMA-1) adjustiert werden. Dabei werden bei den Adjustierungen des MAIC und der Prädiktoranalyse unterschiedliche Ansätze verfolgt. Beim MAIC werden die ausgewählten Studiencharakteristika der einzelnen Patientinnen und Patienten der Studie JULIET gewichtet und somit die Charakteristika der JULIET- an die ZUMA-Studienpopulation angepasst. Bei der Prädiktoranalyse werden für die ausgewählten Studiencharakteristika der Studie JULIET Prädiktoren über eine Regressionsanalyse für den jeweiligen Endpunkt geschätzt. Diese Prädiktoren werden dann wiederum auf die aggregierten (also durchschnittlichen) Charakteristika der Population von Studie ZUMA-1 angewendet und somit eine Schätzung für einen Endpunkt in der Studie JULIET mit den Charakteristika der Studie ZUMA-1 berechnet.

Darüber hinaus unterscheiden sich die Studienpopulationen im Studienablauf deutlich (z. B. Zeit zwischen Einschluss und CAR-T-Zell-Infusion, Brückenchemotherapie und Medikation der Lymphozytendepletion; siehe oben). Diese Unterschiede werden beim MAIC nicht berücksichtigt.

Daher ist davon auszugehen, dass dieser Vergleich stark verzerrt ist. Bei der Prädiktoranalyse soll für diese Unterschiede (Brückenchemotherapie und Medikation der Lymphozytendepletion) adjustiert werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass auch die Prädiktoranalyse ein hohes Verzerrungspotential aufweist, da einerseits die Unterschiede so gravierend sind und andererseits wesentliche Unterschiede wie die Zeit zwischen Einschluss und der CAR-T-Zell-Infusion, die erneute Infusion der CAR-T Zellen (in Studie ZUMA-1) und Einschluss von Studienteilnehmenden mit PMBCL (in Studie ZUMA-1) nicht berücksichtigt werden können.

Insgesamt weisen somit alle drei Vergleiche (naiv, MAIC und Prädiktoranalyse) ein sehr hohes Verzerrungspotential auf und können nicht als valide angesehen werden. Die vom pU vorgelegten Vergleiche basieren zudem nicht auf der ITT-Population. Der Vergleich mit der Studie ZUMA-1 wird daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### Zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel herangezogene Studien und Daten

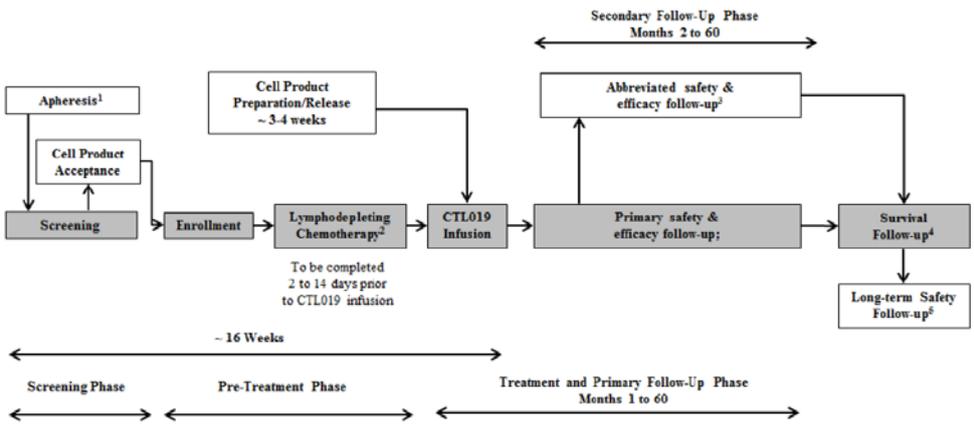
- Herstellerdossier zu Tisagenlecleucel [38]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [15]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie JULIET (CTL019C2201) [33,36] sowie Zusatzauswertungen [34] und Risk Management Plan [35]
- Zusatzdokumente zu historischen Vergleich [1,2,3,4,5,6] und Publikationen zu externen Kontrollen [12,17,30,39,40,45,46]
- Eingereichte Quellen zu Beobachtungsstudien [27,42]
- Unterlagen des G-BA zum bereits erfolgten Nutzenbewertungsverfahren von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet DLBCL [19,20,23]
- Unterlagen des G-BA zum Nutzenbewertungsverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel [18,21,22]

## 2.2 Aufbau und Design der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel basieren auf der Zulassungsstudie JULIET (CTL019C2201); Studie und Intervention werden in den Tabellen 2–4 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der pivotalen Studie JULIET

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit r/r DLBCL. Abhängig von der Produktionsstätte wurden die Studienteilnehmenden in zwei Kohorten unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptkohorte: Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel aus der US-Produktionsstätte</li> <li>• Kohorte A: Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel aus der europäischen Produktionsstätte</li> </ul> <p>In der Hauptkohorte sollte die primäre Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen, Kohorte A diene dazu die Vergleichbarkeit der Fertigungsstätten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zu evaluieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie begann mit einer <u>Screeningphase</u>, in welcher die Patientinnen und Patienten auf die Eignung für die Studie untersucht wurden und ihnen per Apherese Blutzellen entnommen wurden.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erfüllte eine Person die erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien und wurde das Leukapherese-Produkt vom pU für den Herstellungsprozess akzeptiert, so wurde die Person in die Studie eingeschlossen und es folgte die <u>Prä-Infusionsphase</u>. In dieser konnten die Patientinnen und Patienten eine Überbrückungschemotherapie erhalten, um den Erkrankungsstatus während der mehrwöchigen Wartezeit auf Tisagenlecleucel stabil zu halten.</li> <li>• 2 bis 14 Tage vor der Tisagenlecleucel-Infusion erfolgte eine <u>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</u> (Lymphozytendepletions-Phase).</li> <li>• An die <u>Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion</u> schloss sich eine <u>primäre Nachbeobachtung</u> bis Monat 60, Krankheitsprogression oder Abbruch aus einem anderen Grund (z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung oder Durchführung einer hämatopoetischen SZT) an.</li> <li>• Personen, die vor Monat 60 die primäre Nachbeobachtung oder die Behandlung abbrechen, wurden in einer <u>sekundären Nachbeobachtungsphase</u> bis zu 5 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion weiterverfolgt, um unter anderem Informationen über den Überlebensstatus, Krankheitsstatus (bis zum Progress) und das Auftreten von späten UE zu dokumentieren.</li> <li>• Für Personen, welche vorzeitig die primäre und sekundäre Nachbeobachtung beendeten, schloss sich eine <u>Überlebensnachbeobachtung</u> an, welche alle 3 Monate bis zum geplanten Studienende oder dem Einschluss in eine Studie zur Langzeitnachbeobachtung den Überlebensstatus erfragte.</li> <li>• In die Studie zur Langzeitnachbeobachtung sollen alle Personen automatisch übergehen, wenn sie vorzeitig aus der Studie JULIET ausscheiden oder diese regulär beenden; eine separate Einverständniserklärung ist notwendig. Innerhalb der <u>Langzeitnachbeobachtung</u> wird 1–2 Mal jährlich eine Studienvsiste durchgeführt, bei der eine körperliche Untersuchung und Anamnese durchgeführt wird, um potentielle Langzeitschäden durch die Gentherapie zu untersuchen. Diese Erhebung erfolgt in einer separaten Studie (CTL019A2205B) bis zu 15 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion gemäß den Anforderungen der Gesundheitsbehörden/Zulassungsbehörden.</li> </ul>  <p>The diagram illustrates the study design timeline. It is divided into three main phases: Screening Phase (0-16 weeks), Pre-Treatment Phase (16 weeks), and Treatment and Primary Follow-Up Phase (Months 1 to 60). Key events include: Apheresis<sup>1</sup> and Cell Product Acceptance (before Screening); Screening; Enrollment; Lymphodepleting Chemotherapy<sup>2</sup> (completed 2-14 days prior to CTL019 infusion); CTL019 Infusion; Primary safety &amp; efficacy follow-up; Survival Follow-up<sup>4</sup>; Long-term Safety Follow-up<sup>5</sup>; and Abbreviated safety &amp; efficacy follow-up<sup>3</sup> (Months 2 to 60). A Secondary Follow-Up Phase (Months 2 to 60) is also indicated.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 Performed prior to Study Entry</li> <li>2 As indicated per protocol</li> <li>3 Only for patients who drop out of the Primary Follow-up before Month 60.</li> <li>4 Patients will be followed for survival until the end of trial, or until they are enrolled in the long-term follow-up.</li> <li>5 Long term safety follow-up conducted per health authority guidance under a separate protocol</li> </ol> <p>Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns (entnommen aus EPAR [15])</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre.</li> <li>• Histologisch bestätigtes DLBCL.</li> <li>• r/r DLBCL nach <math>\geq</math> 2 Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin.</li> <li>• Keine Eignung oder Zustimmung für SZT.</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq</math> 12 Wochen.</li> <li>• Messbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nodale Läsion größer als 20 mm in der Längsachse unabhängig von der Länge der Querachse</li> <li>○ Extralymphatische Läsion (außerhalb der Lymphknoten oder nodalen Masse, aber inklusive Leber und Milz): <math>\geq</math> 10 mm in Längs- und Querachse</li> </ul> </li> <li>• ECOG-Status 0 oder 1 zum Zeitpunkt des Screenings.</li> <li>• Adäquate Organfunktion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nierenfunktion: Serum-Kreatinin von <math>\leq</math> 1,5 x ULN oder geschätzte glomeruläre Filtrationsrate <math>\geq</math> 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup></li> <li>○ Leberfunktion: ALT <math>\leq</math> 5 x ULN für Alter, Bilirubin <math>\leq</math> 2,0 mg/dl (Ausnahme sind Personen mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom; für diese galt: Gesamtbilirubin <math>\leq</math> 3,0 x ULN und direktes Bilirubin <math>\leq</math> 1,5 x ULN)</li> <li>○ Lungenreserve: <math>\leq</math> Grad-1-Dyspnoe und Sauerstoffsättigung <math>&gt;</math> 91 % bei Raumluft</li> </ul> </li> <li>• Hämodynamisch stabil und linksventrikuläre Ejektionsfraktion <math>\geq</math> 45 % gemessen durch Echokardiogramm oder MUGA (Multiple Uptake Gated Acquisition).</li> <li>• Adäquate Knochenmarksreserve ohne Transfusion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Absolute Neutrophilen-Zahl <math>&gt;</math> 1.000/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Absolute Lymphozyten-Zahl <math>&gt;</math> 300/mm<sup>3</sup> und absolute Zahl an CD3<sup>+</sup>-T-Zellen <math>&gt;</math> 150/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Thrombozyten <math>\geq</math> 50.000/mm<sup>3</sup></li> <li>○ Hämoglobin <math>&gt;</math> 8,0 g/dl</li> </ul> </li> <li>• Aphereseprodukt aus nicht-mobilisierten Zellen von Fertigungsstelle akzeptiert.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlung mit Anti-CD19-/Anti-CD3- oder jedwede andere Anti-CD19-Therapie.</li> <li>• Behandlung mit einem gentherapeutischen Produkt.</li> <li>• Aktive maligne Beteiligung des ZNS.</li> <li>• Vorherige allogene hämatopoetischen SZT.</li> <li>• Eignung für eine und Einwilligung zu einer autologen SZT (SZT).</li> <li>• Chemotherapie (außer lymphozytendepletierender Chemotherapie) innerhalb von zwei Wochen vor der Infusion.</li> <li>• Prüfmedikationen innerhalb von 30 Tagen vor dem Screening.</li> <li>• Einnahme folgender Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Steroide (innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, physiologische Steroidersatztherapie mit <math>&lt;</math> 12 mg/m<sup>2</sup>/Tag war erlaubt)</li> <li>○ Immunsuppression (innerhalb von <math>\geq</math> 2 Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, inklusive Checkpoint-Inhibitoren)</li> <li>○ Antiproliferative Therapien mit Ausnahme von Chemotherapie zur Lymphozytendepletion innerhalb von 2 Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>○ Kurzwirksame antiproliferative Medikamente (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren und Hydroxyurea) innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion</li> <li>○ Antikörper-Therapie (inkl. CD20-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion (oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit); Rituximab innerhalb von 4 Wochen vor Infusion</li> <li>○ ZNS-Erkrankungsprophylaxe 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion (z. B. intrathecales Methotrexate)</li> </ul> </li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Infusion.</li> <li>• Aktive Replikation von o. vorherige Infektion mit Hepatitis B oder aktive Hepatitis C.</li> <li>• HIV-Infektion.</li> <li>• Unkontrollierte, akute lebensbedrohliche bakterielle, virale oder mykotische Infektionen (z. B. Blutkultur positiv ≤ 72 Stunden vor Infusion).</li> <li>• Instabile Angina pectoris und/oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.</li> <li>• Vorangegangene oder gleichzeitige maligne Tumorerkrankung mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adäquat behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom</li> <li>○ In-situ-Karzinom der Zervix oder der Brust, welches kurativ behandelt wurde und ohne Hinweis auf ein Rezidiv für mindestens 3 Jahre vor der Studie</li> <li>○ Primäre maligne Tumorerkrankung mit kompletter Tumoresektion und in kompletter Remission für ≥ 5 Jahre</li> </ul> </li> <li>• Herzrhythmusstörungen, welche mit medikamentöser Behandlung nicht kontrolliert werden können.</li> <li>• Vorangegangene Behandlung mit jeglicher adoptiver T-Zell-Therapie.</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit THRBCL, PMBCL, EBV-positivem DLBCL bei älteren Menschen, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom, mit aktiver neurologischer Autoimmun- oder inflammatorischer Erkrankung (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose).</li> </ul>
<b>Intervention und Zahl der Patienten und Patientinnen</b>	<p>Der pU legt im Dossier Ergebnisse für den vom G-BA geforderten Datenschnitt am 01.07.2019 vor. Daneben wurden 2 prä-spezifizierte Datenschnitte (Interimsanalyse, primäre Analyse) und 4 weitere Datenschnitte innerhalb der Studien durchgeführt. Bis auf den Interimsdatenschnitt und die primäre Analyse waren die Datenschnitte vorab nicht geplant, sondern wurden auf Anforderung von Zulassungsbehörden durchgeführt.</p> <p><u>Datenschnitt vom 01.07.2019 (verwendet in Nutzenbewertung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 238 Personen gescreent</li> <li>• 167 Personen eingeschlossen (Hauptkohorte: n = 147; Kohorte A: n = 20)</li> <li>• 115 Personen erhielten die Tisagenlecleucel-Infusion (Hauptkohorte: n = 99; Kohorte A: n = 16).</li> </ul> <p><u>Weitere Datenschnitte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse: 20.12.2016</li> <li>• Primären Analyse: 08.03.2017</li> <li>• Datenschnitt 06.09.2017</li> <li>• Datenschnitt 08.12.2017</li> <li>• Datenschnitt 21.05.2018</li> <li>• Datenschnitt 11.12.2018</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Ort der Durchführung</b> 27 Zentren in USA, Kanada, Österreich, Deutschland, Italien, Frankreich, Niederlande, Australien, Norwegen und Japan.</p> <p><b>Dauer der Studie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeitraum der Durchführung: Juli 2015 –</li> <li>• Erste/r Patient/in erste Visite: 29.07.2015</li> <li>• Rekrutierung: abgeschlossen (Einschluss von insgesamt 167 Personen).</li> <li>• Nachbeobachtung: laufend</li> <li>• Studienende geplant 5 Jahre (oder zum Zeitpunkt einer frühzeitigen Beendigung) nach Infusion letzte/r Patient/in</li> </ul> <p><u>Datenschnitt vom 01.07.2019 (verwendet in Nutzenbewertung)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Visite erste/r Patient/in: 29.07.2015</li> <li>• Erste Visite letzte/r Patient/in: 02.11.2017(1)</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusion erste/r Patient/in: 05.10.2015</li> <li>• Infusion letzte/r Patient/in: 20.02.2018</li> <li>• Zum Zeitpunkt des Datenschnitts befanden sich 29 Personen in der primären Follow-up-Phase, 9 Personen in der sekundären Follow-up-Phase, 15 Personen in der Überlebensnachbeobachtung und keine Person unter Langzeitnachbeobachtung.</li> </ul>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b> Gesamtansprechrate (ORR) (CR oder PR) nach IRC-Bewertung gemäß IWG-Kriterien</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen</li> <li>• Dauer des Ansprechens</li> <li>• Ereignisfreies Überleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Sicherheit und Wirksamkeit bei histologischen und molekularen Subtypen</li> <li>• Pharmakokinetik</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker (z. B. Zytokine)</li> <li>• Korrelation des Baseline-Rituximab-Spiegels mit dem Ansprechen</li> <li>• Anti-Zytokin-Therapie</li> <li>• Wirksamkeit in Subgruppen</li> <li>• PRO-Daten (FACT-Lym, SF-36 Version 2)</li> <li>• Anteil Personen, welche eine SZT erhalten</li> <li>• Ressourcennutzung im Gesundheitssystem (z. B. Verbrauch an Infusion, Krankenhausaufenthalte)</li> <li>• Korrelation des Ansprechens auf die Überbrückungs-Chemotherapie und auf Ansprechen auf Prüfmedikation</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	<p><b>A priori geplant</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter (&lt; 40 Jahre, ≥ 40 Jahre bis &lt; 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Ethnie (asiatisch, schwarz, kaukasisch, native Amerikaner, andere, pazifische Insulaner, unbekannt)</li> <li>• Ethnizität (hispanisch oder Latino, chinesisches, indisch, japanisch, gemischte Ethnizität, andere)</li> <li>• Status des vorherigen Ansprechens (primär refraktär, Rezidiv ohne SZT, Rezidiv nach SZT)</li> <li>• IPI bei Einschluss (&lt; 2 Risikofaktoren, ≥ 2 Risikofaktoren)</li> <li>• Anzahl vorheriger Therapielinien (anti-neoplastische Therapie) (≤ 2 Linien, 3–4 Linien, &gt; 4 Linien)</li> <li>• Krankheitsstadium zu Baseline (I/II, III/IV)</li> </ul> <p>Im SAP (Version 5.0) vom 29.01.2019 werden folgende zusätzliche Subgruppenanalysen aufgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Stammzelltherapie (ja, nein)</li> <li>• Rearrangements in den MYC-/BCL2-/BCL6-Genen (Double/Triple hits, andere)</li> <li>• Zeit zwischen letztem Rezidiv und Tisagenlecleucel-Infusion (≤ oder &gt; Median)</li> <li>• Molekularer Subtyp (GCB, ABC und andere)</li> </ul>

<sup>1)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population. Angaben bezogen auf die ITT-Population liegen nicht vor.

Abkürzungen: ABC: Aktivierter B-Zelltyp; ALT: Alanin-Aminotransferase; BCL2: Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 2; BCL6: Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 6; CD3 / 19 / 20: Cluster of differentiation (cluster of designation) 3 / 19 / 20 molecule; CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG: Eastern

Cooperative Oncology Group; EPAR: European Public Assessment Report; FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; IPI: Internationaler Prognostischer Index; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; IWG: International Working Group; MYC: MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor; PMBCL: Primär media-stinales B-Zell-Lymphom; PR: Teilweises Ansprechen; PRO: Patient Reported Outcomes; pU: pharmazeutischer Unternehmer; r/r: rezidiert oder refraktär; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: Short-Form 36; SZT: Stammzelltransplantation; THRBCL: T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalbereiches; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Das Original-Studienprotokoll vom 28. August 2014 wurde mehrfachen Änderungen unterzogen. Wesentliche Veränderungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der vom 1. Juli 2019 und schließt Patientinnen und Patienten ein, die unter den Protokollversionen 1–5 eingeschlossen, behandelt und nachbeobachtet wurden. Zum Zeitpunkt der ersten Protokolländerungen waren noch keine Personen rekrutiert. Unter den Protokollversionen 1–3 wurden 72 Personen eingeschlossen und 29 mit Tisagenlecleucel behandelt. Unter der 4. Protokollversion wurden alle weiteren Personen der primären Analyse eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der 5. Protokollversion waren 144 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und 95 bereits mit Tisagenlecleucel behandelt. Unter Protokollversion 5 wurden somit 23 Personen eingeschlossen und 16 mit Tisagenlecleucel behandelt. Wesentliche Protokolländerungen gab es mit Protokollversion 4, bei der die Kriterien für den primären Endpunkt (Gesamtansprechen) geändert wurden. Für alle bis dahin bewerteten Personen fand eine Neubewertung des Ansprechens gemäß den neuen Kriterien statt. Weiterhin wurde mit Protokollversion 4 eine separate Kohorte aufgemacht, in welche Personen eingeschlossen wurden, die das Prüfmedikament aus der neuen Fertigungsstätte in Europa erhielten.

Tabelle 3: Protokolländerungen der Studie JULIET

Version	Wesentliche Änderung
Version 1.0 vom 11.03.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aufnahme einer Zwischenanalyse, nachdem ca. 50 Personen behandelt und über 6 Monate nachverfolgt wurden.</li> <li>• Aufnahme einer Run-in-Phase zur Sicherheit mit 3 Personen zur Bewertung des Sicherheitsprofils und der Produkteigenschaften von Tisagenlecleucel.</li> <li>• Aufnahme zusätzlicher explorativer Endpunkte (z. B. Hospitalisierung).</li> <li>• Modifikation/Präzisierung der Einschlusskriterien.</li> </ul>
Version 2.0 vom 12.11.2015 (nach Einschluss der/des ersten Patientin/Patienten (29.07.2015))	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer histologischen Bestätigung eines Rezidivs durch zentrale pathologische Begutachtung vor Einschluss zur Bestätigung, dass die Teilnehmenden ein Rezidiv haben.</li> <li>• Präzisierung der „r/r-Erkrankung nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien“ zu „r/r-Erkrankung nach <math>\geq 2</math> Chemotherapielinien inklusive Rituximab und Anthrazyklin“, um sicherzustellen, dass die Teilnehmenden zuvor eine Standardbehandlung erhalten haben.</li> <li>• Änderung der Ausschlusskriterien (Ausschluss von Personen mit THRBCL, PMBCL, EBV-positivem DLBCL bei älteren Menschen, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom, mit aktiven neurologischen oder inflammatorischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Guillain-Barre-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose).</li> <li>• Aktualisierung der angenommenen Toxizitäten, um detaillierte Empfehlungen zur Behandlung eines CRS zu geben.</li> <li>• Ergänzungen hinsichtlich des Sicherheitsmonitorings der Leber.</li> <li>• Aktualisierung und Präzisierung der PK und damit zusammenhängender Ziele und Endpunkte zur besseren Definierbarkeit spezifischer Analysen.</li> <li>• Änderung der Empfehlungen zu Impfungen und Verhütung.</li> <li>• Aufnahme eines zusätzlichen explorativen Endpunktes basierend auf PET-CT: Ansprechen in Monat 3.</li> </ul>

Version	Wesentliche Änderung
Version 3.0 vom 18.12.2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Spezifizierung, dass eine PET-CT innerhalb von 4 Wochen vor der Infusion, jedoch vor der lymphozytendepletierenden Therapie erfolgen muss.</li> <li>• Präzisierung, dass mindestens ein weiteres Röhrchen zusammen mit dem Leukapherese-Produkt eingeschickt werden muss.</li> </ul>
Version 4.0 vom 07.07.2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung der PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 für die primäre Analyse des Ansprechens gemäß Lugano-Klassifizierung. Die bildgebenden Verfahren wurden nicht neu aufgenommen, da bereits im Original-Prüfprotokoll eine PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 implementiert war. Geändert wurden die diesbezüglichen Responsekriterien, welche nun explizit Kriterien für die PET-CT formulieren. Die PET-CT soll bevorzugt zur Beurteilung des Ansprechens herangezogen werden.</li> <li>• Niedrigere Dosen von Tisagenlecleucel als solche, die in dem im Prüfprotokoll angegebenen Dosisbereich liegen, wurden nicht länger zur Infusion freigegeben (vorläufige Dosisexpansionsanalysen deuten darauf hin, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass die Teilnehmenden von niedrigen Dosen einen klinischen Nutzen haben).</li> <li>• Aufnahme der Kohorte A und zusätzlicher Analysen, um Wirksamkeit und Sicherheit sowie das in-vivo-zelluläre PK-Profil von Tisagenlecleucel zu bewerten, das am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie in Leipzig (Deutschland) hergestellt wird.</li> <li>• Präzisierung, dass der primäre Endpunkt nur auf den Analysen in der Hauptkohorte beruht.</li> <li>• Aktualisierung des CRS-Behandlungsalgorithmus mit zusätzlichen Details, um die Prüfpersonen bei einem geeigneten CRS-Management zu unterstützen.</li> <li>• Präzisierung von Ein- und Ausschlusskriterien.</li> </ul>
Version 5.0 vom 09.03.2017 (nach primärem Datenschnitt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erlaubt die Aufnahme von (ca. 10) zusätzlichen japanischen Patientinnen und Patienten in die Hauptkohorte.</li> </ul>

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; PK: Pharmakokinetik; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär; THRBCL: T-Zell-/Histiocyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom.

*Tabelle 4: Charakterisierung der Intervention Tisagenlecleucel*

Intervention
<p>Einmalige Infusion i.v. von <math>5,0 \times 10^8</math> lebensfähigen Tisagenlecleucel-transduzierten Zellen (akzeptabler Dosisbereich: <math>1,0 \times 10^8</math> – <math>5,0 \times 10^8</math> lebensfähige Tisagenlecleucel-transduzierte Zellen)</p> <p>Vorthherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fludarabin (<math>25 \text{ mg/m}^2</math> i.v. täglich in 3 Dosen) und Cyclophosphamid (<math>250 \text{ mg/m}^2</math> i.v. täglich in 3 Dosen) beginnend mit Fludarabin.</li> <li>○ Bei bekannter Unverträglichkeit oder Resistenz gegen Cyclophosphamid-haltige Chemotherapien: Bendamustin <math>90 \text{ mg/m}^2</math> i.v. täglich für 2 Tage.</li> </ul> </li> <li>• Bei <math>\text{WBC} \leq 1.000</math> Zellen/<math>\mu\text{l}</math> innerhalb der Woche vor Infusion keine Vorthherapie notwendig.</li> </ul>
<p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF).</li> <li>• Steroide (innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, physiologische Steroidersatztherapie mit <math>&lt; 12 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}</math> war erlaubt).</li> <li>• Andere immunsupprimierende Arzneimittel (innerhalb von <math>\geq 2</math> Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, inklusive Checkpoint-Inhibitoren).</li> </ul>

Intervention
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antiproliferative Therapien mit Ausnahme von Chemotherapie zur Lymphozytendepletion innerhalb von 2 Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• Kurzwirksame antiproliferative Medikamente (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren und Hydroxyurea) innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion.</li> <li>• Antikörper-Therapie (inkl. CD20-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion (oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit); Rituximab innerhalb von 4 Wochen vor Infusion.</li> <li>• ZNS-Erkrankungsprophylaxe 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion (z. B. intrathekales Methotrexat).</li> <li>• Andere Prüfmedikation.</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b> U. a. Tocilizumab und Siltuximab im Fall von CRS.</p>

Abkürzungen: CD20: Cluster of differentiation (cluster of designation) 20 molecule; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; WBC: Weiße Blutkörperchen; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## 2.3 Endpunkte

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

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotential und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen für den FACT-Lym (Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma) und den SF-36 (Short-Form 36) durchgeführt.

### 2.3.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 5: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie JULIET

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	In der Nutzenbewertung als patientenrelevant bewertet
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Gesamtansprechrates (ORR) (Primärer Endpunkt)	Morbidität	Ja	Nein <sup>1)</sup>
Remissionsdauer		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
Ereignisfreies Überleben		Ja	Nein
FACT-Lym	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	Ja
SF-36		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja <sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>2)</sup> Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short-Form 36.

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

- Gesamtansprechrates (ORR): Das Ansprechen innerhalb der Studie wurde basierend auf bildgebenden Verfahren (PET-CT oder CT) und einer Knochenmarksbiopsie zur Bestätigung des kompletten Ansprechens bewertet. Die Gesamtansprechrates ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer kompletten (CR) oder partiellen Remission (PR) zwischen der Infusion und dem Fortschreiten der Erkrankung oder einer neuen Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Der Endpunkt „Komplette Remission“ ist bezogen auf die vorliegenden Anwendungsgebiete ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine komplette Remission verbunden mit einer für die Patientin / den Patienten spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Die hier vorliegende Operationalisierung basiert auf bildgebenden Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik und ist daher nicht unmittelbar patientenrelevant. Komplettes Ansprechen kann als Abwesenheit klinisch pathologischer Krankheitsparameter bei Personen mit r/r DLBCL gewertet werden. Jedoch besagt die hier verwendete Lugano-Klassifikation [10], dass die Anwesenheit von Krankheitssymptomen in Abwesenheit einer messbaren Erkrankung gemäß der definierten Kriterien die Einordnung als komplette Remission nicht ausschließt. Eine partielle Remission ist aufgrund der weiterhin bestehenden Erkrankung nicht patientenrelevant. Das Ansprechen gemäß CR/PR stellt kein validiertes Surrogat eines patientenrelevanten Endpunktes in der vorliegenden vom Anwendungsgebiet umfassten Population dar. In der Gesamtschau wird der Endpunkt „Gesamtansprechrates“ daher als nicht patientenrelevant bewertet. Da es sich hierbei um einen Prognosefaktor handelt, der relevant für Therapieentscheidungen ist, erfolgt eine ergänzende Darstellung dieses Endpunktes.
- Remissionsdauer: Die Remissionsdauer umfasst die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder bis zum DLBCL-bedingten Tod. Rezidive stellen bei kurativen Therapieansätzen in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Rezidive und mögliche Kuration setzen eine krankheitsfreie Zeit voraus. Personen mit CR weisen zwar gemäß der hier verwendeten Kriterien keine klinisch pathologischen Krankheitsparameter auf. Jedoch kann gemäß der herangezogenen Lugano-Kriterien [10] auch bei Feststellung einer CR eine Krankheits-symptomatik fortbestehen und zudem ist durch die Einbeziehung von Personen mit PR für einen Teil der Patientinnen und Patienten kein potentiell kuratives Behandlungsziel gegeben. Zudem werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapie-linie für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt. Es kann aufgrund der Neuartigkeit des Therapieansatzes und der limitierten Datenlage nicht beurteilt werden, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten möglich ist. Weiterhin wird in der vorliegenden Operationalisierung nur der DLBCL-bedingte Tod als Ereignis berücksichtigt. DLBCL-bedingter Tod bildet jedoch nur einen Teil

der Gesamtmortalität ab, der auch nicht immer eindeutig von anderen möglichen Todesursachen abgrenzbar ist. Aufgrund der Einschränkung auf DLBCL-bedingten Tod und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen wird die Teilkomponente DLBCL-bedingter Tod als nicht patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau wird der Endpunkt „Remissionsdauer“ als nicht patientenrelevant bewertet.

- Progressionsfreies Überleben: Das progressionsfreie Überleben umfasst die Zeit von Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion bis zur Progression / zum Rezidiv oder bis zum Tod der Patientin / des Patienten ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der im Endpunkt „Gesamtmortalität“ abgebildet ist; Gesamtmortalität wird als patientenrelevant erachtet. Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet. Die Zeit bis zum Rezidiv wird ab Infusion gemessen und bezieht damit einen Zeitraum ein, in welchem ein möglicherweise kuratives Behandlungsergebnis noch nicht erreicht wurde. Weiterhin ist für die zu bewertende Therapie mit Tisagenlecleucel unklar, ob tatsächlich ein potentiell kurativer Ansatz vorliegt (siehe „Remissionsdauer“). Der pU führt den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ weiterhin als Surrogat für das Gesamtüberleben an. Die angeführte Quelle [32] beinhaltet keine methodisch adäquate Surrogatvalidierung [25]. Daher wird der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ als nicht patientenrelevant und auch nicht als validiertes Surrogat bewertet.
- Ereignisfreies Überleben: Das ereignisfreie Überleben umfasst die Zeit von der Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Progress oder zum Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder bis zum Tod jedweder Ursache. Auch dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Neben den im progressionsfreien Überleben enthaltenen Ereignissen wird für das ereignisfreie Überleben auch der Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) als Ereignis gewertet. Die für progressionsfreies Überleben beschriebenen Limitationen bei der Patientenrelevanz treffen auch auf den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ zu. Eine Surrogatvalidierung liegt nicht vor. Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird als nicht patientenrelevant bewertet.

## 2.3.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (Tabelle 5) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in den Tabellen 6–9.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Endpunktkategorie Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
<b>Operationalisierung</b>	<p>Das Gesamtüberleben ist laut Studienunterlagen definiert als die Zeit zwischen der ersten Infusion mit der Prüfmedikation und dem Tod jedweder Ursache in der FAS-Population. In der ITT-Population wurde das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod der Patientin / des Patienten, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Studienteilnehmende, welche vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden und zum Zeitpunkt des Studienaustritts lebten, wurden ebenfalls zensiert. Die Auswertung bezogen auf die ITT-Population war laut Studienprotokoll nicht geplant, sondern wurde nach Aufforderungen durch den G-BA durchgeführt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <p>Das Gesamtüberleben wurde bis zum Ende der Studie alle 3 Monate sowohl in der primären und sekundären Nachbeobachtung als auch in der Überlebensnachbeobachtung erfasst. Sollte die/der Studienteilnehmende eine Visite mit Erhebung des Überlebensstatus versäumen, so konnte der Überlebensstatus telefonisch erfragt werden. Bei Einschluss in die Langzeitnachbeobachtungsstudie finden 1–2 Mal jährlich Studienvisiten statt, bei denen der Überlebensstatus erfasst wird. Bei Personen, die vor Erhalt der Infusion aus der Studie ausschieden, erfolgte keine weitere Erhebung des Überlebensstatus.</p> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS- sowie der ITT-Population.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung und Erhebung des Gesamtüberlebens ist nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird die Auswertung bezogen auf die ITT-Population als relevant angesehen, da sie alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit Tisagenlecleucel vorgesehen war.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die Erhebung des Überlebensstatus erfolgt nur innerhalb der Population, welche die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hat, valide. Für eine valide Erhebung des Gesamtüberlebens innerhalb der ITT-Population wäre innerhalb der Personen, die ohne Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden, die gleiche Erhebungsmethodik wie für Personen mit Infusion notwendig gewesen.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Gesamtüberleben ist patientenrelevant und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITT: Intention-to-Treat.

Tabelle 7: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Endpunktkategorie Morbidität																																	
Endpunkt	Gesamtansprechrte (ORR)																																
<b>Operationalisierung</b>	Bei der Gesamtansprechrte (CR oder PR) handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Die Bewertung erfolgte durch ein IRC ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien (Lugano Classification, 2014 [10], Abbildung 2) auf Grundlage einer PET-CT (oder FDG-PET, wenn PET-CT nicht verfügbar) bzw. einer CT. Zur Bestätigung eines CR war eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Für Zeitpunkte, zu dem FDG-PET und CT verfügbar waren, wurde die FDG-PET bewertet.																																
			<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PET-basiert</th> <th>CT-basiert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5"><b>CR</b></td> <td>Index-Läsionen</td> <td rowspan="3">Punktwert von 1; 2 oder 3 auf einer 5-Punkteskala mit oder ohne Resttumor</td> <td>Nodal: <math>\leq 1,5</math> cm im LDi Extranodal: Keine</td> </tr> <tr> <td>Non-Index-Läsionen</td> <td>Keine</td> </tr> <tr> <td>Milz</td> <td>Verkleinerung auf Normalgröße (<math>\leq 13</math> cm)</td> </tr> <tr> <td>Neue Läsionen</td> <td>Keine</td> <td>Keine</td> </tr> <tr> <td>Knochenmark</td> <td>Keine FDG-Anreicherung Normale Biopsie</td> <td>Normale Biopsie</td> </tr> <tr> <td rowspan="5"><b>PR</b></td> <td>Index-Läsionen</td> <td rowspan="3">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.</td> <td><math>\geq 50</math> % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen</td> </tr> <tr> <td>Non-Index-Läsionen</td> <td>Kein Anstieg</td> </tr> <tr> <td>Milz</td> <td><math>&gt; 50</math> % Verkleinerung des vergrößerten Anteils der Milz (<math>&gt; 13</math> cm)</td> </tr> <tr> <td>Neue Läsionen</td> <td>Keine</td> <td>Keine</td> </tr> <tr> <td>Knochenmark</td> <td>Restaufnahme höher als in normalem Knochenmark, aber geringer als zu Beginn  Persistierende fokale Veränderungen im Knochenmark bei gleichzeitigem Ansprechen in Lymphknoten</td> <td>Nicht zutreffend</td> </tr> </tbody> </table>		PET-basiert	CT-basiert	<b>CR</b>	Index-Läsionen	Punktwert von 1; 2 oder 3 auf einer 5-Punkteskala mit oder ohne Resttumor	Nodal: $\leq 1,5$ cm im LDi Extranodal: Keine	Non-Index-Läsionen	Keine	Milz	Verkleinerung auf Normalgröße ( $\leq 13$ cm)	Neue Läsionen	Keine	Keine	Knochenmark	Keine FDG-Anreicherung Normale Biopsie	Normale Biopsie	<b>PR</b>	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.	$\geq 50$ % 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
	PET-basiert	CT-basiert																															
<b>CR</b>	Index-Läsionen	Punktwert von 1; 2 oder 3 auf einer 5-Punkteskala mit oder ohne Resttumor	Nodal: $\leq 1,5$ cm im LDi Extranodal: Keine																														
	Non-Index-Läsionen		Keine																														
	Milz		Verkleinerung auf Normalgröße ( $\leq 13$ cm)																														
	Neue Läsionen	Keine	Keine																														
	Knochenmark	Keine FDG-Anreicherung Normale Biopsie	Normale Biopsie																														
<b>PR</b>	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.	$\geq 50$ % 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																														
<p>CR: Complete Response [<i>Gesamtansprechen</i>]; CT: Computertomographie; FDG: Fluorodesoxyglucose; GTD: Greatest transverse diameter [<i>größter transverser Durchmesser</i>]; LDi: Longest transverse Diameter [<i>längster transverser Durchmesser</i>]; PD: Progressive disease [<i>Progressive Erkrankung</i>]; PET: Positronen-Emissions-Tomographie; PPD: Product of perpendicular diameters [<i>Produkt der perpendicularen Durchmesser</i>]; PR: Partial Response [<i>Teilansprechen</i>]; SD: Stable Disease [<i>stabile Erkrankung</i>]; SDi: Shortest axis perpendicular to LDi; SPD: Sum of the product of the perpendicular diameters for multiple lesions [<i>Summe des Produkts der größten Durchmesser</i>]; SUV: Standardized uptake value [<i>Standardisierte Aktivitätskonzentration</i>].</p> <p>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.</p>																																	
<p>Abbildung 2: Bewertung des Therapieansprechens ab Protokollversion 4 (entnommen aus Modul 4B des Dossiers [38])</p> <p>Gemäß Protokollversionen 1–3 erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 [11], welche die Vorversion der Lugano-Klassifikation darstellen [10]. Grundlegende Unterschiede (Cheson, 2007 vs. Lugano, 2014) betrafen die Nutzung der PET-CT (nein vs. ja), Anzahl an Index-Läsionen (14 vs. 6), qualitative vs. quantitative Bewertung der Milz(-vergrößerung), Berücksichtigung vs. Nichtberücksichtigung einer Vergrößerung der Leber, Berücksichtigung vs. Nichtberücksichtigung von B-Symptomen zur Unterscheidung von CR und PR.</p>																																	

<b>Endpunktkategorie Morbidität</b>	
	<p>Ein IRC wurde vom pU eingesetzt und bewertete die Aufnahmen verblindet. Entscheidungen über die Behandlung wurden vom lokalen ärztlichen Prüfpersonal getroffen. Nach der Protokolländerung der Responsekriterien wurden alle bereits bewerteten Personen anhand der geänderten Kriterien durch das IRC neu bewertet. Es ist davon auszugehen, dass die Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß den aktuell gültigen Kriterien erfolgte und sich demzufolge während der Laufzeit der Studie änderte. Die Gesamtansprechrates ist definiert als die Häufigkeit des Erreichens einer CR oder PR als bestes Ansprechen zwischen Infusion und einem Fortschreiten der Erkrankung bzw. einer neuen Behandlung.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte (Verfahren)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vor der Infusion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Screening (CT/MRT).</li> <li>○ Innerhalb von 4 Wochen vor Infusion (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT).</li> </ul> </li> <li>• Nach der Infusion (Zeitpunkt ab Infusion): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 28 Tage (CT/MRT).</li> <li>○ 3 Monate (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT).</li> <li>○ 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 Monate (jeweils anhand CT/MRT) bzw. am Ende der primären Nachbeobachtung.</li> <li>○ Zusätzliche Untersuchungen konnten vom ärztlichen Prüfpersonal jederzeit durchgeführt werden; ein Progress sollte durch ein PET-CT verifiziert werden.</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS- und der ITT-Population. Patientinnen und Patienten der ITT-Population, die vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden, wurden als Non-Responder gewertet.</p>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar.</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird die Auswertung bezogen auf die ITT-Population als relevant angesehen, da sie alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit Tisagenlecleucel vorgesehen war.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Je nach Erhebungszeitpunkt erfolgte die Auswertung des Ansprechens per PET-CT oder FDG-PET oder CT/MRT. Die PET-CT wurde innerhalb von 4 Wochen vor der Infusion mit dem Prüfmedikament und 3 Monate nach Verabreichung genutzt. Sollte zu diesen Zeitpunkten keine PET-CT verfügbar sein, wurde eine FDG-PET durchgeführt. Zu allen anderen Zeitpunkten erfolgte die Diagnostik per CT/MRT. Zur Bestätigung eines Progresses sollte eine PET-CT durchgeführt werden. Für PET-CT und CT wurden entsprechende Kriterien für das Ansprechen definiert. Es ist anzunehmen, dass es Unterschiede in der Sensitivität der unterschiedlichen Verfahren gibt. Es ist unklar, ob diese Unterschiede zu Änderungen in der Einstufung des Ansprechens führen.</p> <p>Die Änderung der Responsekriterien in Protokollversion 4 (07.07.2016) von den Cheson- zu den Lugano-Kriterien schränken die Validität des Gesamtansprechens gemäß Bewertung durch das IRC nicht ein, da alle Personen gemäß den neuen Kriterien bewertet wurden. Die Validität der Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal ist dagegen durch die Änderung der Responsekriterien eingeschränkt, da ein Teil der Personen anhand der alten und ein anderer Teil anhand der neuen Kriterien bewertet wurde.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b></p> <p>Der Endpunkt „Gesamtansprechrates“ wird als nicht patientenrelevant bewertet (siehe Abschnitt 2.3.1). Da es sich bei der Gesamtansprechrates um einen Endpunkt handelt, der eine gewisse Relevanz bezüglich Prognose und Therapieentscheidung hat, erfolgt eine ergänzende Darstellung des Endpunktes. Therapieentscheidungen erfolgten auf Basis der lokalen Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal. Demzufolge werden sowohl die Bewertung des Ansprechens durch das IRC als auch die durch das ärztliche Prüfpersonal ergänzend dargestellt.</p>

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; FDG-PET: Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; IWG: International Working Group; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; PR: Teilweises Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Tabelle 8: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Lebensqualität

Endpunktkategorie Lebensqualität	
Endpunkt	FACT-Lym
<b>Operationalisierung</b>	<p>Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mittels FACT-Lym (Version 4). Der FACT-Lym ist ein krankheitsspezifisches Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei erwachsenen Lymphom-Patientinnen und -Patienten – daneben auch bei Neoplasmen, Immunsystemerkrankungen und hämatologischen Erkrankungen. Der Fragebogen wird von der Patientin / dem Patienten ausgefüllt.</p> <p>Der FACT-Lym (Total) setzt sich aus den Skalen des FACT-LymS und des FACT-G zusammen. Der FACT-LymS, die lymphom-spezifische Skala des FACT-Lym, wurde 2013 in einer Studie an 84 Personen mit NHL entwickelt und validiert [24], der FACT-G wurde 1993 für Personen mit Krebs unter Therapie entwickelt [9].</p> <p>Der FACT-Lym umfasst folgende Subskalen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Körperliches Wohlbefinden (PWB): 7 Items</li> <li>2. Soziales/Familiäres Wohlbefinden (SWB): 7 Items</li> <li>3. Emotionales Wohlbefinden (EWB): 6 Items</li> <li>4. Funktionelles Wohlbefinden (FWB), 7 Items</li> <li>5. Lymphom-spezifische Aspekte (FACT-LymS): 15 Items – 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.</li> </ol> <p>Insgesamt werden 42 Items erhoben (FACT-G: 27 Items; FACT-LymS: 15 Items). Darüber hinaus lassen sich vier Scores berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FACT-G = PWB + SWB + EWB + FWB; Skalenrange: 0–108 Punkte</li> <li>• FACT-LymS = Summe aller 15 Items dieser Subskala; Skalenrange: 0–60 Punkte</li> <li>• FACT-Lym TOI = PWB + FWB + LymS; Skalenrange: 0–116 Punkte</li> <li>• FACT-Lym (Total) = FACT-LymS + FACT-G; Skalenrange 0–168 Punkte</li> </ul> <p>Patientinnen und 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.</p> <p>Es werden die rohen Werte und die Änderungen zu Baseline berichtet. Weiterhin wurde für das Dossier der Anteil Personen ermittelt (Responderanalyse), für die die folgenden präspezifizierten Kriterien einer minimalen relevanten klinischen Veränderung (MID) gegenüber dem Ausgangswert erfüllt waren:</p> <p><u>Verbesserung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• um <math>\geq 7</math> Punkte auf der FACT-G-Subskala</li> <li>• um <math>\geq 11</math> Punkte auf der FACT-Lym-TOI-Subskala</li> <li>• um <math>\geq 11,2</math> Punkte des FACT-Lym-Gesamtwerts</li> </ul> <p>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 Total-Score wird anhand der ungewichteten Subskalenscores berechnet.</p>

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
	<p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening sowie jeweils 3, 6, 12, 18, 24 Monate nach der Infusion.</li> <li>• Die Ergebnisdarstellung bezüglich der Veränderungen der FACT-Lym-Scores erfolgte auf Basis der FAS-Population. Für den Teil der ITT-Population, der vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion ausschied, werden im Dossier Baseline-Werte berichtet.</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>Die Operationalisierung ist prinzipiell nachvollziehbar. Das Scoring wird allerdings nicht beschrieben. Es wird davon ausgegangen, dass es entsprechend der Originalpublikation [24] erfolgte.</p> <p>Die Erhebung erfolgt zum Zeitpunkt des Screenings sowie 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Verabreichung der Infusion. Die Erhebung endet damit 2 Jahre nach der Infusion mit Tisagenlecleucel, obwohl die primäre Nachbeobachtungsphase insgesamt 5 Jahre andauert.</p> <p>Das Zeitintervall zwischen der erstmaligen Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings und der nächsten 3 Monate nach der Infusion ist sehr lang (und auch patientenindividuell unterschiedlich lang) und der direkte und möglicherweise nur kurzfristige Effekt der Verabreichung der Infusion wird durch die gewählten Erhebungszeitpunkte nicht widergespiegelt. Weiterhin erfolgt keine Erhebung des FACT-Lym zum Ende der primären Nachbeobachtungsphase (nach 5 Jahren oder bei Progress/Rezidiv) und somit keine Erhebung zum Zeitpunkt des Progresses oder bei Beendigung der primären Nachbeobachtung aus anderen Gründen. Durch die fehlende Erhebung des Fragebogens zum Ende der primären Nachbeobachtung werden Personen mit einem Fortschreiten der Erkrankung systematisch von der Erhebung ausgeschlossen.</p> <p>Die Erhebung des FACT-Lym erfolgte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nur innerhalb von Patientinnen und Patienten, welche die Infusion mit dem Prüfmedikament erhielten, und damit nicht in der ITT-Population. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider. Die Operationalisierung des FACT-Lym wird daher kritisch gesehen.</p> <p>Zusätzliche Analysen beschränken die Auswertpopulation auf Personen mit komplettem oder teilweisem Ansprechen. Da keine Erhebung des FACT-Lym über den Progress hinaus erfolgte, entspricht die Anzahl der in die Analyse eingeschlossenen Personen ab Monat 6 der der allgemeinen Auswertung aller Studienteilnehmenden mit verfügbaren Daten. Die Analyse stellt ebenfalls keine umfassende Übersicht über die gesamte Studienpopulation dar und wird daher als nicht relevant für die Nutzenbewertung erachtet.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zum FACT-Lym ist zu beachten, dass der FACT-Lym Total aus den Subskalen FACT-LymS und FACT-G besteht. Ferner bildet der FACT-Lym TOI Teilaspekte von FACT-G sowie FACT-LymS ab. Damit können die Ergebnisse der Skalen nicht als voneinander unabhängige Konstrukte und Messungen angesehen werden.</p> <p><b>Validität</b></p> <p>Die Entwicklung der FACT-LymS-Skala erfolgte auf Basis eines Literaturreviews und unter Beteiligung von 8 Experten (7 Onkologen und einem Krankenpfleger) aus den USA und Großbritannien; Patientinnen und Patienten waren nicht beteiligt. Der FACT-G wurde hingegen 1993 unter maßgeblicher Patientenbeteiligung (teilstrukturierte Interviews mit 45 Patientinnen und Patienten bereits bei der Item-Generierung) entwickelt. Die Inhaltsvalidität des FACT-Lym ist damit mit Einschränkungen gegeben.</p> <p><b>FACT-LymS</b></p> <p>Die psychometrische Güte des FACT-LymS, der krankheitsspezifischen Skala für Lymphom-Patientinnen und -Patienten mit 15 Items, wurde an einer Population NHL-Patientinnen und -Patienten geprüft [24]. Die Konstruktvalidität wurde u. a. am ECOG-Status getestet; alle Subskalen zeigten signifikante Differenzen zwischen den Gruppen nach ECOG-Status. Hinsichtlich Patientengruppen verschiedener NHL-Grade (niedrig, mittel, hochgradig) unterschieden sich die Werte des FACT-Lym nicht voneinander.</p>

### Endpunktkategorie Lebensqualität

Weiterhin wurden Patientengruppen mit vs. ohne Therapie (Radiotherapie, Chemotherapie) miteinander verglichen: Patientinnen und Patienten ohne Therapie wiesen eine höhere Lebensqualität auf als solche mit Therapie.

Der FACT-LymS weist eine gute Reliabilität auf. Die interne Konsistenz lag in der Studie Hlubocky et al. (2013) [24] durchgehend über alle 3 Messzeitpunkte (im Abstand von 3 bis 7 Tagen) und Skalen bei einem Cronbachs alpha > 0,7. Die Test-Retest-Reliabilität für die Skalen PWB und SWB liegt in einem moderaten Bereich (ICC: 0,65 bzw. 0,61) und ist damit befriedigend. Die ICC aller anderen Skalen waren hoch (> 0,77) und sind damit als gut einzuschätzen. Die Änderungssensitivität des FACT-LymS wurde mittels Patient's Global Ratings of Change über einen Zeitraum von 2 bis 3 Monaten untersucht. Dabei konnten die Patientinnen und Patienten zwischen 3 Gruppen (schlecht; unverändert; besser) mittels FACT-LymS signifikant differenziert werden.

#### FACT-G

Der FACT-G, ursprünglich entwickelt für Patientinnen und Patienten mit Krebs unter Therapie, wurde 1993 von Cella et al. [9] konzipiert. Die Skala wird von der FACIT-Organisation und ihrem FACT-System von PRO-Instrumenten als krebsartenübergreifendes Modul eingesetzt.

In der prospektiven Kohortenstudie sind erwachsene Patientinnen und Patienten mit NHL 2013 untersucht und der FACT-G für diese Patientengruppe validiert worden. Von 611 in die Studie eingeschlossenen Personen wiesen 21,6 % ein aggressives NHL und 78,4 % ein indolentes NHL auf, wobei der ECOG-Status bei 70,7 % der Teilnehmenden bei 0 lag. Die Erhebung des FACT-G erfolgte jährlich über einen Zeitraum von 3 Jahren (Baseline, 12, 24 und 36 Monate) [49]. Untersuchungen zur Reliabilität ergaben sowohl für die Subskalen als auch für die Gesamtskala ein Cronbachs alpha von 0,70 (Subskalen) und 0,90 (Gesamt). Die Validität, gemessen an 4 anderen Instrumenten zur Erhebung der Krankheitsschwere und der Lebensqualität, lag für die getesteten Teilstichproben im moderaten Bereich ( $r = 0,43-0,63$ ). Bis auf wenige Ausnahmen konnte der FACT-G zwischen allen Krankheitsschweregraden in allen Messzeitpunkten differenzieren. EWB und SWB konnten nicht signifikant nach Krankheitsschwere differenzieren. Die Änderungssensitivität des FACT-G konnte anhand von zwei Instrumenten nachgewiesen werden. Zwei Subskalen (EWB, SWB) waren nicht zu allen Zeitpunkten änderungssensitiv, sodass die Autorengruppe die Änderungssensitivität für diese Subskalen als nicht nachgewiesen ansehen [8,49].

In einer Übersichtsarbeit zu den FACT-Scores wird für den FACT-G eine MID von 3–7 basierend auf 4 verschiedenen Studien angegeben [47]. In die Studie waren Patienten und Patientinnen mit unterschiedlichsten Krebsformen (z. B. Brust-, Darm-, Kopf-/Hals-, Lungenkrebs) eingeschlossen. Von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Lymphom-Patientinnen und -Patienten kann aufgrund der Zielstellung des FACT-G ausgegangen werden, wenngleich keine Personen mit malignen Lymphomen in die MID-Validierungsstudie eingeschlossen waren. In der Studie Yost et al. (2013) [49] ist die Änderungssensitivität des FACT-G bei NHL-Patientinnen und -Patienten untersucht, eine MID ist jedoch nicht ermittelt worden.

Obwohl der FACT-G in andere Sprachen (Originalsprache Englisch) übersetzt wurde und in der PRO-Erhebung durchaus etabliert ist, fehlen Angaben zur kulturellen Übertragbarkeit und interkulturellen Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

#### FACT-Lym TOI / FACT-Lym (Total)

Die psychometrischen Eigenschaften des FACT-Lym TOI wurden für Patientinnen und Patienten mit Mantelzell-Lymphom untersucht [7]. Die Ergebnisse wurden nur in einer Art Kurzbericht publiziert, bei welchem eine ausführliche Beschreibung der Methodik und der Ergebnisse fehlt. In der Publikation wird anhand von Daten von 59 Personen zu Baseline und 40 Personen bei Fortschreiten der Erkrankung gezeigt, dass der Score zwischen Personen mit unterschiedlichem ECOG-Status unterscheiden kann, nicht aber zwischen Personen mit unterschiedlichem IPI. Weiterhin wurde Änderungssensitivität beim Fortschreiten der Erkrankung gezeigt. Als MID werden Werte von 5,5–11 für den

<b>Endpunktkategorie Lebensqualität</b>	
	<p>TOI und von 6,5–11,2 für den Total-Score berichtet, allerdings ist unklar, mit welcher Methodik diese Werte ermittelt wurden. Die Validität der vom pU dargelegten Response-schwelle bleibt damit unklar.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p> <p>Der Endpunkt „FACT-Lym“ wird für die Nutzenbewertung trotz der genannten Limitation herangezogen.</p>
<b>Endpunkt</b>	<b>SF-36</b>
<b>Operationalisierung</b>	<p>Zur Erhebung der Lebensqualität wurde die Version 2 des SF-36 eingesetzt. Der SF-36-Fragebogen beinhaltet 8 Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden sowie zwei Summenskalen (PCS und 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 widerspiegelt. Es werden die rohen Werte und die Änderungen zu Baseline berichtet. Weiterhin wurde für das Dossier der Anteil Patientinnen und Patienten ermittelt (Responderanalyse), für den eine minimale relevante klinische Veränderung (MID) von 3 gegenüber dem Ausgangswert erfüllt war.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening sowie jeweils 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 Monate nach der Infusion und zum Ende der primären Nachbeobachtung.</li> <li>• Die Ergebnisdarstellung bezüglich der Veränderungen von PCS und MCS erfolgte auf Basis der FAS-Population. Für den Teil der ITT-Population, der vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion ausschied, werden im Dossier Baseline-Werte berichtet.</li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b> Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar. Das Scoring erfolgt entsprechend dem Manual. Das Zeitintervall zwischen der erstmaligen Erhebung zum Zeitpunkt des Screenings und der nächsten 3 Monate nach der Infusion ist sehr lang und der direkte und möglicherweise nur kurzfristige Effekt der Verabreichung der Infusion wird durch die gewählten Erhebungszeitpunkte nicht widerspiegelt. Die Erhebung des SF-36 erfolgte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nur innerhalb von Patientinnen und Patienten, welche die Infusion mit dem Prüfmedikament erhielten und damit nicht in der ITT-Population. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider.</p> <p><b>Validität</b> Der SF-36 ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Studien zu einer indikationsspezifischen MID oder eine indikationsspezifische Validierungsstudie liegen nicht vor. Die Herleitung der vom pU verwendeten Größenordnung der MID von 3 für die Responder-Auswertungen zum SF-36 (MCS und PCS) wurden vom pU nicht hinreichend begründet und werden als zu niedrig eingeschätzt. Die Herleitung der MID innerhalb des Manuals [31] beruht auf einem verteilungsbasierten Verfahren. Zur Ermittlung einer Relevanzschwelle sollten jedoch mehrere Methoden verwendet werden, z. B. anker- und verteilungsbasierte Methoden. Im Allgemeinen kann eine Relevanzschwelle von <math>\geq 5</math></p>

Endpunktkategorie Lebensqualität	
	<p>als eine Annäherung an eine geeignete MID für die Summenskalen des SF-36 angesehen werden. Die gewählte MID sollte ergänzend mit Auswertungen zu Mittelwertdifferenzen (hier 0,5 Standardabweichung) oder mit ankerbasierten Verfahren in der untersuchten Indikation überprüft werden. Die im Studienbericht vorliegenden Baseline-Daten unterstützen die Wahl einer MID von 3 nicht. Insgesamt können die Responder-Auswertungen nicht berücksichtigt werden.</p> <p><b>Patientenrelevanz</b> Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität</u>“.</p> <p>Der Endpunkt „SF-36“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Abkürzungen: AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy – General; FACT-Lym (TOI): Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (Trial Outcome Index); FACT-LymS: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale; FAS: Full Analysis Set; ICC: Intraclass Correlation Coefficient; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; MCS: mentale Summenskala; MID: Minimal Important Difference; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; PCS: körperliche Summenskala; PRO: Patient Reported Outcomes; pU: pharmazeutischer Unternehmer; PWB: Körperliches Wohlbefinden; SF-36: Short-Form 36; SWB: Soziales/Familiäres Wohlbefinden.

Tabelle 9: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Endpunktkategorie Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
<b>Operationalisierung</b>	<p><b>Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p>Ein UE ist definiert als das Auftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen, welche nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung auftreten. UE, mit Ausnahme des CRS, wurden gemäß MedDRA (Version 22.0) und CTCAE (Version 4.03) erfasst. Für UE, für die keine CTCAE-Graduierung vorhanden ist, wird der Schweregrad von mild, moderat, schwer und lebensbedrohlich entsprechend den Graden 1–4 zugeordnet.</p> <p>Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS [41]. Die Unterteilung erfolgt in 4 Schweregrade [37,41]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert; Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika.</li> <li>• Grad 2: Moderate/Mittelschwere Reaktion; Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfehlfunktionen bedingt durch das CRS, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des CRS.</li> <li>• Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung, aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen, erfordern.</li> <li>• Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert.</li> </ul> <p>Der CTCAE-Schweregrad 5 wird innerhalb der Studie nicht vergeben.</p> <p><u>Erfassung UE in Prä-Infusionsphase</u></p> <p>UE, die vor dem Verabreichen der Studienmedikation (einschließlich Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) auftreten, werden nur dann erfasst, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Infektionen.</li> </ul>

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle klinischen UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</li> <li>• Alle klinisch signifikanten Laborwertveränderungen nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals.</li> <li>• Alle durch den Studienablauf bedingten UE.</li> <li>• Alle UE, die zum Abbruch der Studie führen.</li> </ul> <p><u>Erfassung UE nach Infusion bis Monat 12</u>            Von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion oder der Prä-Infusionsvisite bis zur Monat-12-Visite wurden alle neuen und sich verschlechternden UE erfasst, inklusive Laborwertveränderungen, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals klinisch signifikant waren, unabhängig von der Kausalität.</p> <p><u>Erfassung UE von Monat 12 bis Monat 60 oder nach Ende der primären Nachbeobachtung</u>            Von Monat 12 bis Monat 60 und nach Ende der primären Nachbeobachtung wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ereignisse, die zum Tod führen.</li> <li>• Durch den Studienablauf bedingte UE.</li> <li>• Infektionen: Schwere oder opportunistische Infektionen, definiert als bakterielle, fungale oder parasitäre Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bedürfen anti-infektiöser Behandlung.</li> <li>○ Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung.</li> <li>○ Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention.</li> </ul> </li> <li>• Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen.</li> <li>• Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung.</li> <li>• Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen.</li> <li>• Positives Testergebnis für replikationsfähige Lentiviren.</li> <li>• Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe eines humanen Onkogens.</li> <li>• Neue Malignität (T-Zell und Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität.</li> <li>• Progressive multifokale Leukoencephalopathie.</li> <li>• Hepatitis-B-Reaktivierung.</li> </ul> <p><b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</b>            Als SUE wurden folgende UE definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tödlich oder lebensbedrohend.</li> <li>• Resultiert in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit.</li> <li>• Führt zu einer angeborenen Fehlbildung oder einem Geburtsdefekt.</li> <li>• Erforderte eine medizinische Behandlung oder einen operativen Eingriff, um oben gelistete Folgen zu vermeiden.</li> <li>• Führt zu Hospitalisierung oder verlängert diese.</li> </ul> <p>Hospitalisierung aus folgenden Gründen sollte nicht als SUE berichtet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Routine-Behandlung oder Kontrolle des DLBCL, welche nicht mit einer Verschlechterung assoziiert ist.</li> <li>• 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.</li> <li>• Soziale Gründe und Kurzzeitpflege ohne Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes der Patientin / des Patienten.</li> </ul> <p>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.</p>

**Endpunktkategorie Sicherheit**
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 SUE erfüllen.
- Veränderungen im Gesundheitszustand, die die Patientin / den Patienten von der weiteren Behandlung ausschließen.
- Weitere Änderungen im Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals einen potentiellen 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 12 bis Monat 60 oder nach Ende der primären
Nachbeobachtung

Von Monat 12 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 ärztlichen Prüfpersonals 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 und Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität.
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie.
- 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 das ärztliche Prüfpersonal einen kausalen Zusammenhang mit dem Prüfmedikament vermutete. Die halbjährliche und jährliche Evaluierung erfolgt innerhalb einer separaten Studie zur Langzeitnachbeobachtung gemäß den Empfehlungen der Gesundheitsbehörden für 15 Jahre.

**UE von besonderem Interesse**

Folgende UE von besonderem Interesse wurden im Protokoll definiert:

- CRS.
- Febrile Neutropenie.
- Hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd).
- Infektionen.
- Tumorlyse-Syndrom.
- Abfall der kardialen Ejektionsfraktion.
- Neurotoxizität.
- Hepatische Ereignisse (Laborwertveränderungen: ALT oder AST > 3 x ULN, ALP > 2 x ULN, TBL > 1,5 x ULN).

<b>Endpunktkategorie Sicherheit</b>	
	<p>Eine Auswertung der UE von besonderem Interesse nach Group Term und Preferred Term war nur für die ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion geplant. Gemäß SAP Version 5.0 beinhalten UE von besonderem Interesse alle wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken von Tisagenlecleucel. Gemäß Studienbericht basieren diese auf dem EU Safety Risk Management Plan Version 1.3 vom 30.11.2018.</p> <p><u>Wichtige identifizierte Risiken umfassen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CRS.</li> <li>• Hämatopoetische Zytopenie (länger als 28 Tage andauernd).</li> <li>• Infektionen.</li> <li>• Tumorlyse-Syndrom.</li> <li>• Schwerwiegende neurologische Ereignisse.</li> <li>• Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie.</li> </ul> <p><u>Wichtige potentielle Risiken sind</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zerebrale Ödeme.</li> <li>• Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren.</li> <li>• Sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo-/Monoklonalität).</li> <li>• Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen.</li> <li>• Hämatologische Erkrankungen (inkl. Aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen).</li> <li>• Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion.</li> <li>• Übertragung von Infektionserregern.</li> <li>• Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes.</li> </ul> <p>Ergebnisse für von der EMA als potentielle Risiken definierte UE wurden nicht vorgelegt.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE wurden zu allen Studienvisiten in unterschiedlichem Ausmaß (siehe oben) erfasst und konnten zudem auch außerhalb der Visiten berichtet werden.</li> <li>• Die Analyse erfolgte separat für einzelne Studienphasen für alle Patientinnen und Patienten, die die jeweilige Phase erreicht hatten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prä-Infusionsphase (Unterzeichnung der Einverständniserklärung bis zum Tag vor der lymphozytendepletierenden Chemotherapie oder dem Tag der Prä-Infusionsvisite für Patientinnen und Patienten ohne lymphozytendepletierende Chemotherapie)</li> <li>○ Lymphozytendepletions-Phase (erster Tag der lymphozytendepletierenden Chemotherapie bis zum Tag vor der Infusion mit Tisagenlecleucel oder bei Ausscheiden vor der Infusion bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Chemotherapie)</li> <li>○ Post-Infusionsphase (vom Tag der ersten Infusion mit Tisagenlecleucel bis zum Ende der Studie), UE werden nach dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens dargestellt: innerhalb der ersten 8 Wochen, Woche 9 bis 1 Jahr und &gt; 1 Jahr nach Infusion.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Bewertung</b>	<p><b>Operationalisierung</b></p> <p>UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 vollumfänglich und valide erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden. In der Studienphase vor Beginn der Therapie, ab Studienmonat 12 in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, inwiefern die eingeschränkte Erhebung valide Schlüsse bzgl. Sicherheitsendpunkten in der vorliegenden Studie ermöglicht, da mögliche relevante UE während bestimmter Studienphasen regelhaft nicht erfasst werden. Die Operationalisierung der UE von besonderem Interesse wurde auf die im Risk Management Plan Version 1.3 vom 30.11.2018 aufgeführten UE geändert. Dadurch werden präspezifizierte UE, wie Febrile Neutropenie, Abfall der kardialen Ejektions-</p>

Endpunktkategorie Sicherheit	
	<p>fraktion und Hepatische Ereignisse nicht mehr berücksichtigt, die Neurotoxizität wird durch bestimmte schwerwiegende neurologische Ereignisse ersetzt und die Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie wurde hinzugefügt. Hinzu kommen weiterhin alle unter potentielle Risiken aufgeführten UE (siehe oben). Diese Änderung erfolgte ohne Änderung des Studienprotokolls und ist auch im SAP nicht genau spezifiziert.</p> <p><b>Validität und Patientenrelevanz</b></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen. UE werden nur bis Studienmonat 12 dargestellt, da im weiteren Studienverlauf keine vollständige Erfassung aller UE erfolgte.</p>

Abkürzungen: ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; AST: Aspartat-Aminotransferase; CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; CD19: Cluster of differentiation (cluster of designation) 19 molecule; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EMA: European Medicines Agency; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TBL: Total Bilirubin Level; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ULN: Obere Grenze des Normalbereiches.

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

- Gesamtmortalität
- FACT-Lym
- SF-36
- Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Gesamtansprechrte“ wird in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte findet sich in Tabelle 10.

*Tabelle 10: Erhebungszeitpunkte der Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte in der primären Nachbeobachtungsphase der Studie JULIET*

Studienvisite (Woche)	Screening (W -8 bis W -4)	Vorbehandlung (W -3 bis T -1)	28 T Post-Infusion	3 M Post-Infusion	6 M Post-Infusion	9 M Post-Infusion	12 M Post-Infusion	18 M Post-Infusion	24 M Post-Infusion	36 M Post-Infusion	48 M Post-Infusion	60 M Post-Infusion oder Ende der primären Nachbeobachtung
Gesamtansprechrte (ORR) <sup>1)</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
FACT-Lym	X			X	X		X	X	X			
SF-36	X			X	X		X	X	X	X	X	X

<sup>1)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: FACT-Lym; Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; M: Monate; SF-36: Short-Form 36; T: Tag/e; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf dem SAP Version 5.0 vom 29. Januar 2019.

### Statistische Hypothese und Fallzahlplanung

In zwei retrospektiven Studien mit Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL, die Zweit- und Drittlinien-Therapien erhalten haben, lag die beobachtete ORR bei 14 bzw. 20 % [14,44]. In einer prospektiven Studie mit Ibrutinib bei Personen, die im Median 3 vorherige Therapielinien hatten, lag die ORR im Subtyp ABC (Aktivierter B-Zelltyp) bei 40 % und im Subtyp GCB (Keimzentrums-B-Zell-Typ) bei 5 %, was eine Gesamt-ORR von 21,7 % ergibt [48].

Basierend auf der Nullhypothese  $ORR \leq 20\%$  und der Alternativhypothese  $> 20\%$  würden 80 Studienteilnehmende in der primären Analyse eine kumulative Power von 94 % liefern, um mittels Lan-DeMets-Ansatz im sequentiellen Design mit O'Brien-Fleming-Grenzen und einem exakten Konfidenzintervall (KI) bei einem einseitigen kumulativen Signifikanzniveau von 0,025 statistische Signifikanz zu zeigen, sofern die zugrunde liegende ORR 38 % beträgt. Unter Berücksichtigung der Zwischenauswertung gilt die Studie als erfolgreich, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95,28 % exakten KI für ORR größer als 20 % ist, sodass die Nullhypothese, dass die ORR kleiner oder gleich 20 % ist, abgelehnt werden kann.

Eine ORR von 30 % (24 von 80 Teilnehmenden) wäre zur Zielerreichung erforderlich. Unter der Annahme, dass 20 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus Gründen wie z. B. Tisagenlecleucel-Produktionsproblemen oder einer Verschlechterung des Patientenzustandes keine Infusion erhalten, müssten ungefähr 100 Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden und in die primäre Analyse eingehen können.

### Statistische Analysen

Für die Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertung wird die letzte verfügbare Bewertung vor oder zum Zeitpunkt der Tisagenlecleucel-Infusion als Baseline-Wert herangezogen.

#### Gesamtansprechen

Für die Analyse des Gesamtansprechens werden die Raten mit einem zweiseitigen 95 % exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervall zusammengefasst. Die Auswertung des Gesamtansprechens erfolgte laut Studienprotokoll auf Basis der FAS-Population. Unter Berücksichtigung der Interimsanalyse gilt die Studie als erfolgreich, wenn die untere Grenze des zweiseitigen 95,28%igen exakten KI für ORR größer als 20 % ist, sodass die Nullhypothese, dass die ORR kleiner oder gleich 20 % ist, abgelehnt werden kann. Analog wurde das Gesamtansprechen für die ITT-Population berechnet. Personen, die vor der Infusion ausschieden, wurden als Non-Responder gewertet.

#### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war laut Studienprotokoll definiert als Zeit zwischen der ersten Infusion mit der Prüfmedikation und dem Tod jedweder Ursache. Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes zensiert. Die Auswertung des Gesamtüberlebens erfolgte auf Basis der FAS-Population. Die Verteilungsfunktion vom Gesamtüberleben wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das mediane Gesamtüberleben mit 95%-KI und der Anteil der Patientinnen und Patienten nach 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monaten wird dargestellt. Analog wurde das Gesamtansprechen für die ITT-Population ab Einschluss in die Studie berechnet.

### Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mittels Version 2 des SF-36 und FACT-Lym untersucht. Die Darstellung erfolgt deskriptiv anhand der Mediane und Mittelwerte und wird als Veränderung zu Baseline für die Summenscores der Domänen dargestellt. Die Auswertung der Lebensqualität erfolgte auf Basis der FAS-Population.

### **Analysezeitpunkte**

#### Baseline

Der letzte verfügbare Messwert vor Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion.

#### Erster Tag der Behandlung

Für Patientinnen und Patienten, die eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bekommen, ist der erste Tag der Behandlung der erste Tag der Verabreichung dieser Chemotherapie. Für Patientinnen und Patienten ohne Lymphozytendepletion ist der erste Tag der Behandlung der Tag der Infusion mit der Prüfmedikation.

### **Umgang mit fehlenden Werten**

Patientinnen und Patienten, die ein unbekanntes klinisches Ansprechen haben, werden als Non-Responder gewertet. Andere fehlende Daten werden als fehlend in den entsprechenden Tabellen/Listen vermerkt. Die Überlebenszeitanalysen unterliegen entsprechenden Zensierungsregelungen, die unter den jeweiligen Abschnitten adressiert sind.

### **Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen werden explorativ für die Wirksamkeitsendpunkte (Ansprechen und Dauer des Ansprechens) auf Basis der Hauptkohorte durchgeführt. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn mindestens 5 Studienteilnehmende in jeder Subgruppe vorhanden sind. Die Darstellung im Studienbericht des pU erfolgte lediglich deskriptiv ohne Testung auf Interaktionseffekte. Daher erfolgt keine Darstellung der Subgruppenanalysen innerhalb der Nutzenbewertung.

### **Analysepopulation**

#### Screened Set

Alle Personen, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben.

#### Enrolled Set

Alle Personen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und deren Aphereseprodukt von der Fertigungsstelle für die Herstellung der CAR-T-Zellen akzeptiert wurde. Im Fall von Protokollverletzungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien wird die Patientin / der Patient in das Enrolled Set eingeschlossen, wenn ihr/sein Aphereseprodukt von der Fertigungsstelle akzeptiert wurde. Das Enrolled Set entspricht der ITT-Population und wird im Folgenden für die Nutzenbewertung als solche bezeichnet.

#### Full Analysis Set (FAS) / Safety Set

Alle Personen, die die Infusion mit der Prüfmedikation erhalten haben.

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

Da es sich bei der Studie JULIET um eine einarmige, unkontrollierte Studie handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Allgemeine Angaben zum Studienverlauf sind in Tabelle 11 zu finden. Insgesamt wurden 167 Personen (147 in die Hauptkohorte und 20 in Kohorte A) eingeschlossen und bilden die ITT-Population. Zwischen dem Einschluss in die Studie und dem Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion oder dem Studienaustritt ohne Infusion lagen im Median 54 Tage (Tabelle 11). Ca. 30 % der Patientinnen und Patienten (N = 52, 31,1 %; Hauptkohorte 48 und Kohorte A 4 Personen) schieden bereits vor Erhalt der Infusion aus (Tabelle 11). Insgesamt 115 Patientinnen und Patienten (Hauptkohorte: N = 99, Kohorte A: N = 16) wurden mit der Infusion behandelt und bilden die FAS- oder Safety-Population (Tabelle 11). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (01.07.2019) befanden sich von den 115 Patientinnen und Patienten der FAS-Population (Hauptkohorte und Kohorte A) 25,2 % (n = 29) in der primären Nachbeobachtung, 7,8 % (n = 9) in der sekundären Nachbeobachtung und 67 % (n = 77) hatten die Studie abgebrochen, davon 37,7 % (n = 29) nach der primären und 62,3 % (n = 48) nach der sekundären Nachbeobachtungsphase. Gründe für den Abbruch der Studie waren Tod (n = 52, 67,5 %), Krankheitsprogression (n = 12, 15,6 %), Entscheidung der Patientin / des Patienten (n = 6, 7,8 %), Entscheidung der Ärztin / des Arztes, (n = 5, 6,5 %), unerwünschte Ereignisse (n = 1, 1,3 %) und Lost to Follow-up (n = 1, 1,3 %). Insgesamt 15 der 77 Patientinnen und Patienten (19,5 %) traten in die Überlebensnachbeobachtung ein. Insgesamt 10 Personen sind ohne weitere Nachbeobachtung aus der Studie ausgeschieden.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben zum Studienverlauf der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)

<b>Studie JULIET</b>	<b>ITT N = 167</b>
<b>Eingeschlossene Patientinnen und Patienten (ITT), n (%)</b>	<b>167 (100)</b>
Hauptkohorte	147 (88,0)
Kohorte A	20 (12,0)
<b>Studienabbruch vor Erhalt der Infusion, n (%)</b>	<b>52 (31,1)</b>
Hauptkohorte	48 (28,7)
Kohorte A	4 (2,4)
<i>Grund für Abbruch</i>	
Tod	16 (9,6)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	16 (9,6)
Tisagenlecleucel-Herstellungsfehler	13 (7,8)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	2 (1,2)
UE	4 (2,4)
Protokollverletzung	1 (0,6)
<b>Patientinnen und Patienten mit Infusion (FAS), n (%)</b>	<b>115 (68,9)</b>
Hauptkohorte	99 (59,3)
Kohorte A	16 (9,6)
<u>Primäre Nachbeobachtung</u> laufend	29 (17,4)
Primäre Nachbeobachtung abgebrochen	86 (51,5)
<i>Grund für Abbruch der primären Nachbeobachtung</i>	
Krankheitsprogression	68 (40,7)
Tod	14 (8,4)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	2 (1,2)
Neue Therapie für Studienindikation	1 (0,6)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	1 (0,6)

<b>Studie JULIET</b>	<b>ITT N = 167</b>
Eintritt in <u>sekundäre Nachbeobachtungsphase</u>	57 (34,1)
Sekundäre Nachbeobachtung laufend	9 (5,4)
Sekundäre Nachbeobachtung abgebrochen	48 (28,7)
<i>Grund für Abbruch der sekundären Nachbeobachtung</i>	
Tod	38 (22,8)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	4 (2,4)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	4 (2,4)
UE	1 (0,6)
Lost to Follow-up	1 (0,6)
Eintritt in <u>Überlebensnachbeobachtung</u>	15 (9,0)
Eintritt in <u>Langzeitnachbeobachtungsstudie</u>	0 (0)
<i>Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion</i> Tage (min; max)	n = 115 115 (49; 396)
<i>Zeit zwischen Einschluss und Tisagenlecleucel-Infusion</i> Tage (min; max)	n = 115 54 (30; 357)
<i>Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion oder dem Studienaustritt für Patientinnen und Patienten</i> Tage (min; max)	N = 167 112 (43; 396)
<i>Zeit zwischen Einschluss und Tisagenlecleucel-Infusion oder dem Studienaustritt für Patientinnen und Patienten ohne Infusion</i> Tage (min; max)	N = 167 54 (1; 357)
<i>Zeit zwischen Ende der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Tisagenlecleucel-Infusion (in Tagen)</i> Median (min; max)	n = 107 6 (3; 34)
<i>Mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion</i> Monate (P25; P75) <sup>1)</sup>	n = 115 7,7 (3,2; 30,1)
<i>Mediane Beobachtungsdauer</i> Monate (P25; P75) <sup>2)</sup>	N = 167 32,6 (2,6; 36,5)
<i>Mediane Dauer der Behandlung und der primären Nachbeobachtung</i> Monate (P25; P75)	n = 115 3,2 (1,9; 19,5)
<i>Mediane Dauer der sekundären Nachbeobachtung</i> Monate (min; max)	n = 57 k. A.
<i>Mediane Dauer der Überlebensnachbeobachtung</i> Tage (min; max)	n = 15 22 (2; 784)

<sup>1)</sup> Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Ausscheiden aus primärer und sekundärer Nachbeobachtung oder Datenschnitt bei andauernder Nachbeobachtung.

<sup>2)</sup> Zeit zwischen Einschluss in die Studie und der letzten Studienvisite. Für Personen, die ohne Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden, entspricht dies dem Zeitpunkt des Austritts aus der Studie.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; ITT: Intention-to-Treat; FAS: Full Analysis Set; P25: 25. Perzentile; P75: 75 Perzentile; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Etwas mehr als die Hälfte (59,1 %) der Studienteilnehmenden der FAS-Population hatte mindestens eine Protokollverletzung; Angaben zu Protokollverletzungen in der ITT-Population liegen nicht vor. Eine schwere Protokollverletzung wurde dokumentiert: Eine Patientin / Ein Patient war nicht an DLBCL erkrankt. Alle weiteren Protokollverletzungen waren minderschwer. Dazu gehören Nichteinhaltung der „good clinical practice“, Abweichungen von den Ein- und Ausschlusskriterien, die Durchführung von Untersuchungen abweichend vom Protokoll, abweichende Dosierungen und die Gabe von unerlaubter Begleitmedikation.

Charakteristika der Studien- und Analysepopulation der Studie JULIET sind in Tabelle 12 zu finden. In einigen Baseline-Charakteristika lässt sich ein Selektionseffekt in Richtung eines günstigeren Risikoprofils von der ITT- hin zur FAS-Population erkennen, beispielsweise an folgenden Merkmalen:

- Die FAS-Population ist tendenziell jünger als die ITT-Population (medianes Alter: FAS 56 Jahre, ITT 58 Jahre).
- In der FAS-Population ist der Anteil an Studienteilnehmenden mit einem ECOG-Status von 0 (56,5 %) höher als in der ITT-Population (47,3 %).
- Es bestehen deutliche Unterschiede hinsichtlich günstigerer Risiken zwischen ITT- (< 2 Risikofaktoren: 20,4 %) und FAS-Population (< 2 Risikofaktoren: 27,0 %) für den IPI.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)

Studie JULIET	ITT N = 167	FAS N = 115
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	55,8 (12,8)	53,8 (13,1)
Median (min; max)	58 (22; 76)	56 (22; 76)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
weiblich	62 (37,1)	44 (38,3)
<i>Abstammung, n (%)</i>		
europäisch	137 (82,0)	98 (85,2)
asiatisch	18 (10,8)	10 (8,7)
afrikanisch	8 (4,8)	4 (3,5)
andere	4 (2,4)	3 (2,6)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	79 (47,3)	65 (56,5)
1	88 (52,7)	50 (43,5)
<i>Vorwiegende Histologie/Zytologie, n (%)</i>		
DLBCL	129 (77,2)	92 (80,0)
TFL	34 (20,4)	21 (18,3)
andres transformiertes Lymphom	3 (1,8)	1 (0,9)
andere	1 (0,6)	1 (0,9)
<i>Knochenmarksbeteiligung bei Studienbeginn, n (%)</i>		
nein	153 (91,6)	107 (93,0)
ja	14 (8,4)	8 (7,0)
<i>Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%)</i>		
I	10 (6,0)	9 (7,8)
II	26 (15,6)	18 (15,7)
III	37 (22,2)	23 (20,0)
IV	94 (56,3)	65 (56,5)
<i>IPI bei Studienbeginn, n (%)</i>		
< 2 Risikofaktoren	34 (20,4)	31 (27,0)
≥ 2 Risikofaktoren	133 (79,6)	84 (73,0)
<i>FACT-Lym, Gesamtwert<sup>1)</sup></i>		(n = 107)
Mittelwert (SD)	k. A. <sup>2)</sup>	121,2 (24,0)
Median (min; max)		122 (69,8; 168,0)

Studie JULIET	ITT N = 167	FAS N = 115
<i>PCS des SF-36<sup>3)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (min; max)	k. A. <sup>4)</sup>	(n = 110) 44,5 (9,2) 43,8 (23,2; 61,9)
<i>MCS des SF-36<sup>3)</sup></i> Mittelwert (SD) Median (min; max)		(n = 110) 47,9 (10,5) 50,2 (17,9; 65,7)
<i>Molekularer Subtyp, n (%)</i> GCB-Typ ABC-Typ nicht bestimmbar fehlt	94 (56,3) 66 (39,5) 2 (1,2) 5 (3,0)	63 (54,8) 49 (42,6) 0 3 (2,6)
<i>Double/Triple Hits in MYC-/BCL2-/BCL6-Genen, n (%)</i> CMYC+BCL2+BCL6 CMYC+BCL2 CMYC+BCL6 negativ nicht bestimmt fehlt	8 (4,8) 16 (9,6) 5 (3,0) 71 (42,5) 57 (34,1) 10 (6,0)	5 (4,3) 10 (8,7) 5 (4,3) 52 (45,2) 39 (33,9) 4 (3,5)
<i>Krankheitsstatus, n (%)</i> refraktär auf alle Linien inkl. SZT refraktär auf alle Linien ohne SZT refraktär auf letzte, aber nicht auf alle Linien inkl. SZT refraktär auf letzte, aber nicht auf alle Linien ohne SZT rezidiert auf letzte Linie inkl. SZT rezidiert auf letzte Linie ohne SZT	8 (4,8) 22 (13,2) 27 (16,2) 41 (24,6) 39 (23,4) 30 (18,0)	6 (5,2) 16 (13,9) 19 (16,5) 22 (19,1) 31 (27,0) 21 (18,3)
<i>Zeit seit letztem Rezidiv bzw. Progression bis Tisagenlecleucel-Infusion (oder Studienaustritt für Personen ohne Infusion) in Monaten</i> Median (min; max)	k. A.	5,4 (1,6; 21,5)
<i>Vorherige Therapielinien, n (%)</i> 1 2 3 4 ≥ 5	6 (3,6) 73 (43,7) 52 (31,1) 20 (12,0) 16 (9,6)	5 (4,3) 51 (44,3) 36 (31,3) 14 (12,2) 9 (7,9)
Vorherige SZT, n (%) <sup>5)</sup>	74 (44,3)	56 (48,8)
Vorherige Strahlentherapie, n (%)	k. A.	k. A.
<i>Antineoplastische Therapien vor Studienbeginn, n (%)<sup>6)</sup></i> Anthrazykline Monoklonale Antikörper Multiple ATC-Klassen Prednison Dexamethason Methotrexat Prednisolon Stickstofflost-Analoga Nitrosoharnstoffe Platin-haltige Verbindungen Podophyllotoxin-Derivate Pyrimidin-Analoga Vinka-Alkaloide und Analoga	160 (95,8) 164 (98,2)  83 (49,7) 63 (37,7) 52 (31,1) 41 (24,6) 165 (98,8) 60 (35,9) 137 (82,0) 149 (89,2) 135 (80,8) 158 (94,6)	111 (96,5) 112 (97,4)  55 (47,8) 46 (40,0) 35 (30,4) 34 (29,6) 113 (98,3) 46 (40,0) 95 (82,6) 104 (90,4) 92 (80,0) 109 (94,8)

- <sup>1)</sup> Der Maximalwert beträgt 168 Punkte, der Minimalwert 0.
- <sup>2)</sup> Daten für die ITT-Population wurden nicht vorgelegt. Für 41 der 52 vor der Infusion ausgeschiedenen Studienteilnehmende werden folgende Werte für den FACT-Lym-Gesamtwert berichtet. Mittelwert (SD) = 117,7 (22,1), Median (min; max) = 118,8 (73,0; 160,0).
- <sup>3)</sup> Die Skalen des SF-36 nehmen Werte von 0–100 an.
- <sup>4)</sup> Daten für die ITT-Population wurden nicht vorgelegt. Für 39 der 52 vor der Infusion ausgeschiedenen Studienteilnehmende werden folgende Werte für den SF-36 (PCS, MCS) berichtet. PCS: Mittelwert (SD) = 41,9 (8,5), Median (min; max) = 41,5 (20,1; 60,1); MCS: Mittelwert (SD) = 47,7 (10,3), Median (min; max) = 50,0 (29,4; 65,2).
- <sup>5)</sup> Alle SZT waren autologe SZT.
- <sup>6)</sup> ATC-Klassen mit Häufigkeit > 10 % werden aufgeführt, bei Arzneimitteln mit mehreren ATC-Klassen werden die Arzneimittel mit einer Häufigkeit > 10 % aufgeführt.

Abkürzungen: ABC: Aktivierter B-Zelltyp; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BCL2: Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 2; BCL6: Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 2; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MCS: Mentale Summenskala; MYC: MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor; PCS: Körperliche Summenskala; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form 36; SZT: Stammzelltransplantation; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

### **Dosierung, Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation**

114 von 115 Studienteilnehmenden erhielten die Tisagenlecleucel-Infusion gemäß der in der Fachinformation angegebenen Dosierung; eine Person erhielt eine geringere Dosierung.

Ca. 90 % der Studienpopulation (ITT: 88,6 %, FAS: 89,6 %) erhielt zur Überbrückung der Wartezeit auf die Tisagenlecleucel-Infusion eine oder mehrere Brückenchemotherapie(n) (Tabelle 23). Die häufigsten Therapien waren Rituximab (51,5 %), Gemcitabin (31,1 %), Dexamethason (24,6 %), Etoposide (25,1 %), Cytarabin (20,4 %), Cisplatin (17,4 %) und Cyclophosphamide (19,2 %) (vergleiche auch Tabelle 23 im Anhang). 109 Personen der ITT-Population erhielten eine Lymphozytendepletion als Vorbehandlung für die Tisagenlecleucel-Infusion. 86 Studienteilnehmende erhielten eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin und 23 eine Therapie mit Bendamustin bzw. Bendamustinhydrochlorid.

Nach der Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten 114 von 115 Studienteilnehmende Begleitmedikationen (siehe Anhang Tabelle 23). Die am häufigsten verabreichten Begleitmedikationen nach ATC-Wirkstoffklasse waren Anilide (65,2 %), Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren (48,7 %) und natürliche Opiumalkaloide (35,7 %). Für 52 Studienteilnehmende der FAS-Population (45,2 %) sind antineoplastische Begleitmedikationen dokumentiert. Die am häufigsten verabreichte antineoplastische Begleitmedikation (ATC-Wirkstoffklasse) nach Tisagenlecleucel-Infusion waren monoklonale Antikörper (31,3 %, z. B. Nivolumab 16,5 % und Rituximab 14,8 %), Stickstofflost-Analoga (13,9 %) und Pyrimidin-Analoga (11,3 %). Hierbei ist unklar, ob es sich dabei wirklich um Begleitmedikation handelt oder eher um Folgetherapien.

### **Folgetherapien**

Insgesamt 7 Personen erhielten eine allogene SZT nach der Tisagenlecleucel-Infusion. Weitere Folgetherapien werden in den durch den pU vorgelegten Unterlagen nicht beschrieben. Allerdings ist anzunehmen, dass es sich bei den dokumentierten antineoplastischen Begleitmedikationen nach der Tisagenlecleucel-Infusion zum Teil um Folgetherapien handeln könnte.

## 3.2 Mortalität

### Gesamtüberleben

Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population sind in Tabelle 13 dargestellt. Die Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben werden nur bis Monat 30 als valide eingeschätzt, da zu den weiteren Zeitpunkten weniger als die Hälfte der noch unter Beobachtung stehenden Studienteilnehmenden diesen Studienmonat schon erreicht hat.

Die Wahrscheinlichkeit 30 Monate nach Eintritt in die Studie am Leben zu sein lag in der ITT-Population bei 32,1 % (95%-KI: [24,4; 40,0]), die mediane Überlebensdauer betrug 8,2 Monate (95%-KI: [5,8; 11,7]).

Tabelle 13: Gesamtüberleben in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)

Studie JULIET	ITT N = 167
Tod, n (%)	99 (59,3)
Zensierungen, n (%)	68 (40,7)
Lebend	37 (22,2)
Lost to Follow-up	31 (18,6)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	5,9
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	8,2 [5,8; 11,7]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	79,0 [71,6; 84,6]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	56,8 [48,4; 64,4]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	46,2 [37,9; 54,0]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	41,0 [32,9; 48,9]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 18, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	36,3 [28,4; 44,2]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 24, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	33,0 [25,2; 40,9]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 30, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	32,1 [24,4; 40,0]

<sup>1)</sup> Berechnet anhand des PROC LIFETEST nach der Methode von Brookmeyer und Crowley (1982). Die mediane Überlebensdauer umfasst in der ITT-Population die Zeit von Studieneintritt bis zum Tod oder Zensierung.

<sup>2)</sup> Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin / ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Berechnung des KI für den KM-Schätzer anhand der Greenwood-Formel. Ab Monat 12 werden die Schätzer in 6 Monatsintervallen berichtet. Die Schätzer für 33, 36, 39 und 42 Monate werden nicht berichtet, da die Anzahl an Personen unter Risiko (ITT: N = 12 bei 36 Monaten, N = 1 bei 42 Monaten) zu gering ist.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; ITT: Intention-to-Treat.

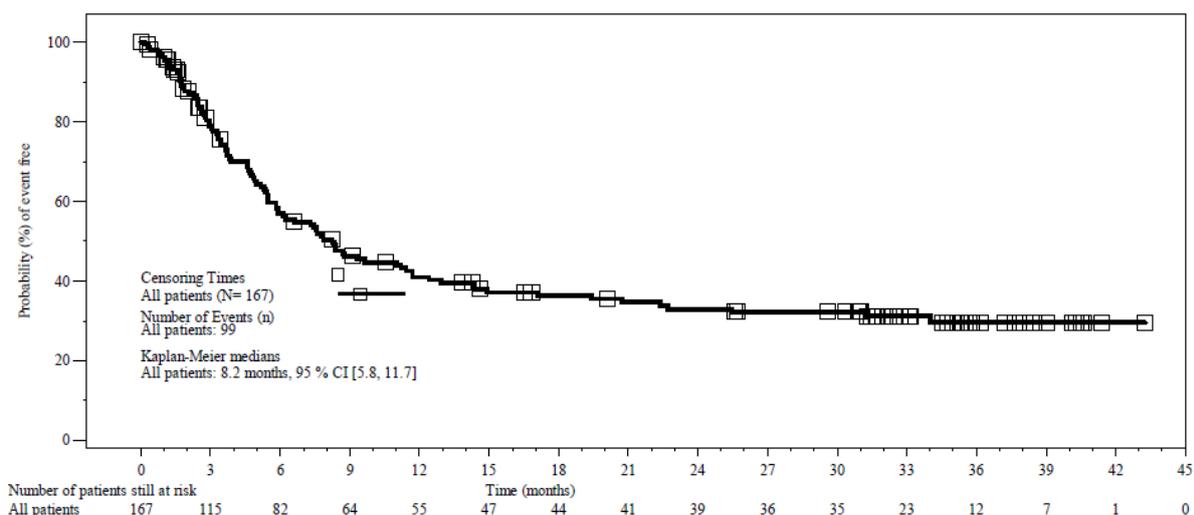


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben innerhalb der ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)

### 3.3 Morbidität

#### Gesamtansprechen

Insgesamt erreichten 26,3 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14: Bestes Gesamtansprechen (ORR) gemäß Bewertung durch IRC und ärztliches Prüfpersonal in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)

Studie JULIET	ITT (N = 167)	
	IRC	Ärztliches Prüfpersonal <sup>1)</sup>
Bestes Ansprechen (CR/PR), n (%)	60 (35,9)	55 (32,9)
CR	44 (26,3)	39 (23,4)
PR	16 (9,6)	16 (9,6)
Ansprechrate (CR/PR) [95%-KI] <sup>2)</sup>	35,9 [28,7; 43,7]	k. A.

<sup>1)</sup> Angaben zum Ansprechen laut ärztlichem Prüfpersonal lagen lediglich für die FAS-Population vor. Wie für die ITT-Population wird angenommen, dass Personen, welche ohne Infusion aus der Studie ausschieden, kein Ansprechen zeigten. Der prozentuale Anteil wurde unter dieser Annahme berechnet.

<sup>2)</sup> 95%-KI sind exakte Clopper-Pearson-KI.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; IRC: Independent Review Committee; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; PR: Teilweises Ansprechen.

### 3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mithilfe des FACT-Lym und des SF-36 erhoben. Innerhalb der Nachbeobachtungszeit erfolgte die Erhebung in der FAS-Population.

#### FACT-Lym

*Tabelle 15: Rücklaufquoten des FACT-Lym in der FAS-/ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)*

Zeitpunkt	Fragebogen erwartet <sup>1)</sup> <i>n</i>	Fragebogen erhalten FAS <sup>2)</sup> <i>n</i>	Fragebogen erhalten – Nicht-infundierte <sup>3)</sup> <i>n</i>	Rücklaufquote %
Baseline (Screening)	167	107	41	88,6
3 Monate	108	46	0	42,6
6 Monate	84	36	0	42,9
12 Monate	53	33	0	62,3
18 Monate	44	29	0	65,9
24 Monate	36	23	0	63,9

<sup>1)</sup> Alle Personen, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden sind. Eine Erhebung nach Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtungsphase war nicht geplant.

<sup>2)</sup> Fragebogen liegt zu Baseline und zum entsprechenden Studienzeitpunkt vor.

<sup>3)</sup> Eine Erhebung der Lebensqualität für Personen, die ohne Infusion aus der Studie ausschieden, war nicht geplant.

Abkürzungen: FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat.

Aufgrund des geringen Rücklaufs (< 70 %) werden Ergebnisse zum FACT-Lym nicht dargestellt.

#### SF-36

*Tabelle 16: Rücklaufquoten des SF-36 in der FAS-/ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)*

Zeitpunkt	Fragebogen erwartet <sup>1)</sup> <i>n</i>	Fragebogen erhalten FAS <sup>2)</sup> <i>n</i>	Fragebogen erhalten – Nicht-infundierte <sup>3)</sup> <i>n</i>	Rücklaufquote %
Baseline (Screening)	167	110	39	89,2
3 Monate	108	68	0	63,0
6 Monate	84	41	0	48,8
12 Monate	53	34	0	64,2
18 Monate	44	30	0	68,2
24 Monate	36	24	0	66,7
36 Monate	30	8	0	26,7
Ende primäre Nachbeobachtung	72 <sup>4)</sup>	k. A.	-	0

<sup>1)</sup> Alle Personen, die zu dem Zeitpunkt nicht verstorben oder aus der Studie ausgeschieden sind. Eine Erhebung nach Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtungsphase war nicht geplant.

<sup>2)</sup> Fragebogen liegt zu Baseline und zum entsprechenden Studienzeitpunkt vor.

<sup>3)</sup> Eine Erhebung der Lebensqualität für Personen, die ohne Infusion aus der Studie ausschieden, war nicht geplant.

<sup>4)</sup> Zum Datenschnitt hatten 86 Studienteilnehmende die primäre Nachbeobachtung beendet (siehe Tabelle 11), 14 Studienteilnehmende beendeten die primäre Nachbeobachtung aufgrund von Tod. Erwartete Anzahl: 86 - 14 = 72.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; SF-36: Short Form 36.

Wegen des geringen Rücklaufs (< 70 %,) werden Ergebnisse zum SF-36 nicht dargestellt.

Die Daten zur Lebensqualität zu Baseline finden sich bei den Baseline-Charakteristika in Tabelle 12.

### 3.5 Sicherheit

Die Häufigkeiten für das Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) sind in Tabelle 17 zusammengefasst und in Tabelle 18 nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) Systemorganklasse und Preferred Term aufgelistet. Für die Interpretation der beobachteten Inzidenzen in den Studienabschnitten ist zu beachten, dass gemäß Operationalisierung nur das Neuauftreten oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen erfasst wird. Daher können bis zu Studienwoche 8 aufgetretene UE auch nach Studienwoche 8 weiterbestehen, ohne dass sie erneut erfasst werden, solange sie sich in ihrem Ausmaß nicht verschlimmern. Angaben über die zugrunde liegende Nachbeobachtungsdauer für die UE liegen nicht vor.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion trat bei 83 % der Patientinnen und Patienten mindestens ein UE auf, bei 46 % ein UE mit Schweregrad 3 oder 4; der Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben. Innerhalb der ersten 8 Studienwochen nach Tisagenlecleucel-Infusion wurde bei allen Studienteilnehmenden ein UE erfasst, bei 85 % mindestens ein UE mit Schweregrad 3 oder 4. Ab Studienwoche 8 bis 12 Monate nach Infusion trat bei 71 % der Teilnehmenden mindestens ein UE auf, bei 50 % mindestens ein UE des Schweregrades 3 oder 4.

*Tabelle 17: Zusammenfassung der UE in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)*

<b>Personen mit mindestens einem ...</b>	<b>Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 109 n (%)</b>	<b>Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 n (%)</b>	<b>Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 n (%)</b>
UE	90 (82,6)	115 (100)	71 (71,0)
UE CTCAE-Grad 3/4 <sup>1)</sup>	50 (45,9)	98 (85,2)	50 (50,0)
SUE	8 (7,3)	56 (48,7)	30 (30,0)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	1 (0,9)	_2)	_2)

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

<sup>2)</sup> Ein Therapieabbruch aufgrund von UE nach der Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 18: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 109 n (%)		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 n (%)	
	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems</b>	<b>32 (29,4)</b>	<b>24 (22,0)</b>	<b>72 (62,6)</b>	<b>62 (53,9)</b>	<b>21 (21,0)</b>	<b>18 (18,0)</b>
Anämie	21 (19,3)	15 (13,8)	50 (43,5)	41 (35,6)	14 (14,0)	10 (10,0)
Neutropenie	-	-	20 (17,4)	20 (17,4)	-	9 (9,0)
Febrile Neutropenie	-	-	17 (14,8)	17 (14,8)	-	-
Thrombozytopenie	-	-	12 (10,4)	11 (9,5)	-	8 (8,0)
<b>Herzerkrankungen</b>	-	-	<b>24 (20,9)</b>	<b>8 (7,0)</b>	-	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>38 (34,9)</b>	-	<b>65 (56,5)</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>31 (31,0)</b>	<b>6 (6,0)</b>
Nausea	24 (22,0)	-	28 (24,3)	-	-	-
Diarrhö	-	-	31 (27,0)	-	-	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>27 (24,8)</b>	-	<b>76 (66,1)</b>	<b>12 (10,4)</b>	<b>24 (24,0)</b>	<b>5 (5,0)</b>
Pyrexie	-	-	35 (30,4)	-	-	-
Fatigue	12 (11,0)	-	21 (18,3)	-	10 (10,0)	-
Schüttelfrost	-	-	14 (12,2)	-	-	-
Peripheres Ödem	-	-	14 (12,2)	-	-	-

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 109 n (%)		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 n (%)	
	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	-	<b>68 (59,1)</b>	<b>28 (24,4)</b>	-	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	-	66 (57,4)	26 (22,6)	-	-
<b>Infektionen und Infestationen</b>	<b>15 (13,8)</b>	-	<b>43 (37,4)</b>	<b>22 (19,1)</b>	<b>40 (40,0)</b>	<b>18 (18,0)</b>
<b>Untersuchungen</b>	<b>40 (36,7)</b>	<b>32 (29,4)</b>	<b>75 (65,2)</b>	<b>61 (53,1)</b>	<b>33 (33,0)</b>	<b>22 (22,0)</b>
Leukozytenzahl vermindert	19 (17,4)	18 (16,6)	36 (31,3)	32 (27,9)	10 (10,0)	10 (10,0)
Neutrophilenzahl vermindert	15 (13,8)	13 (11,9)	37 (32,2)	36 (31,3)	11 (11,0)	10 (10,0)
Thrombozytenzahl vermindert	-	-	38 (33,0)	31 (26,9)	10 (10,0)	8 (8,0)
Lymphozytenzahl vermindert	-	8 (7,3)	-	-	-	-
Blut-Kreatinin erhöht	-	-	12 (10,4)	-	-	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>16 (14,7)</b>	<b>7 (6,4)</b>	<b>52 (45,2)</b>	<b>29 (25,2)</b>	<b>15 (15,0)</b>	<b>7 (7,0)</b>
Hypokaliämie	-	-	22 (19,1)	6 (5,2)	-	-
Hypophosphatämie	-	-	17 (14,8)	13 (11,3)	-	-
Hypomagnesiämie	-	-	19 (16,5)	-	-	-
Verminderter Appetit	-	-	13 (11,3)	-	-	-
<b>Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes</b>	-	-	<b>34 (26,9)</b>	-	<b>23 (23,0)</b>	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	-	-	<b>46 (40,0)</b>	<b>12 (10,4)</b>	<b>16 (16,0)</b>	<b>5 (5,0)</b>
Kopfschmerz	-	-	21 (18,3)	-	-	-
Schwindel	-	-	12 (10,4)	-	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	-	-	<b>29 (25,2)</b>	<b>8 (7,0)</b>	-	-

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 109 n (%)		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 n (%)	
	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	UE Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	<b>18 (15,7)</b>	<b>7 (6,1)</b>	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	<b>12 (11,0)</b>	-	<b>39 (33,9)</b>	<b>13 (11,3)</b>	<b>18 (18,0)</b>	-
Dyspnoe	-	-	17 (14,8)	-	-	-
<b>Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes</b>	-	-	<b>32 (27,8)</b>	-	<b>12 (12,0)</b>	-
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	-	-	<b>33 (28,7)</b>	<b>10 (8,7)</b>	-	-
Hypotonie	-	-	27 (23,5)	9 (7,8)	-	-

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.

<sup>2)</sup> Der pU stellt UE für die CTCAE-Grade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der CTCAE-Grade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU. Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS. Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10 % für UE bzw. Inzidenz < 5 % für UE CTCAE-Grad 3/4; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten bei 7 % der Studienteilnehmenden während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bei 49 % innerhalb der ersten 8 Studienwochen nach Tisagenlecleucel-Infusion und bei 30 % zwischen Studienwoche 8 und einem Jahr auf (Tabelle 17). Häufigstes SUE war das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Tabelle 19).

*Tabelle 19: SUE mit Inzidenz  $\geq$  5 % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)*

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 109 n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 n (%)
<b>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems</b>	-	<b>12 (10,4)</b>	-
Febrile Neutropenie	-	7 (6,1)	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	-	<b>9 (7,8)</b>	<b>6 (6,0)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	<b>31 (27,0)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom	-	31 (27,0)	-
<b>Infektionen und Infestationen</b>	-	<b>7 (6,1)</b>	<b>13 (13,0)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	-	<b>7 (6,1)</b>	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	-	<b>8 (7,0)</b>	-

<sup>1)</sup> Bei mehreren Ereignissen einer/eines Studienteilnehmenden in einer bestimmten Systemorganklasse wurde dies als einmaliges Ereignis in der Systemorganklasse gezählt.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 %; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Als UE von besonderem Interesse wurden vom pU im SAP Version 5.0 wichtige identifizierte und potentielle Risiken (gemäß Risk Management Plan Version 1.3 vom 30. November 2018) festgelegt. Im Studienbericht wurden jedoch nur Daten der wichtigen identifizierten Risiken aufgeführt; diese sind in Tabelle 20 aufgeführt. Innerhalb der ersten 8 Studienwochen nach Tisagenlecleucel-Infusion traten bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Personen ein CRS, bei 45,2 % hämatologische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28, bei 37,4 % Infektionen, bei 20,0 % schwerwiegende neurologische Ereignisse, bei 6,1 % eine verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie und bei 1,7 % ein Tumorlyse-Syndrom auf.

Tabelle 20: UE von besonderem Interesse in der Studie JULIET (inklusive Preferred Terms mit einer Inzidenz  $\geq 5\%$ , Datenschnitt: 01.07.2019)

Group Term <sup>1)</sup> Preferred Term	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 <sup>2)</sup> N = 100 n (%)
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>	<b>66 (57,4)</b>	<b>0</b>
<b>Tumorlyse-Syndrom</b>	<b>2 (1,7)</b>	<b>k. A.</b>
<b>Infektionen</b>	<b>43 (37,4)</b>	<b>40 (40,0)</b>
Infektionen der oberen Atemwege	-	8 (8,0)
Nasopharyngitis		6 (6,0)
Harnwegsinfekt	-	5 (5,0)
<b>Hämatopoetische Zytopenie mit Fortbestehen an Tag 28<sup>3)</sup></b>	<b>52 (45,2)</b>	<b>-</b>
Verminderte Thrombozytenzahl	26 (22,6)	-
Anämie	23 (20,0)	-
Verminderte Leukozytenzahl	14 (12,2)	-
Verminderte Neutrophilenzahl	8 (7,0)	-
Thrombozytopenie	8 (7,0)	-
Neutropenie	6 (5,2)	-
<b>Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</b>	<b>7 (6,1)</b>	<b>12 (12,0)</b>
Hypogammaglobulinämie	-	5 (5,0)
<b>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</b>	<b>23 (20,0)</b>	<b>5 (5,0)</b>
Verwirrtheit	9 (7,8)	-
Enzephalopathie	7 (6,1)	-

<sup>1)</sup> Personen mit mehreren UE werden nur einmal pro UE-Kategorie gezählt. UE von besonderem Interesse wurden nur ab Infusion mit Tisagenlecleucel erhoben.

<sup>2)</sup> Laut Protokoll war die Auswertung nur für den Zeitraum bis Woche 8 geplant.

<sup>3)</sup> Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 können gemäß Operationalisierung (Fortbestehen an Tag 28) nicht im Studienabschnitt von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se.

Häufigstes SUE mit einer Inzidenz von 27,0 % (Tabelle 19) und häufigstes UE von besonderem Interesse (57,4 %, Tabelle 20) ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Weitere Informationen über Dauer und Schweregradeinteilung befinden sich in Tabelle 21.

*Tabelle 21: Zytokin-Freisetzungssyndrom in der Studie JULIET (Datenschnitt: 01.07.2019)*

<b>Studie JULIET</b>	<b>Personen mit CRS N = 66</b>
<i>Maximaler Schweregrad, n (% FAS)<sup>1)</sup></i>	
1	16 (13,9)
2	24 (20,9)
3	17 (14,8)
4	9 (7,8)
Tod aufgrund von CRS, n (%)	0
Zeit bis zum Auftreten in Tagen, Median (min; max) <sup>2)</sup>	3 (1; 51)
Dauer in Tagen, Median (min; max)	7 (2; 30)
Behandlung auf der Intensivstation, n (%)	27 (40,9)
Dauer der Behandlung in Tagen, Median (min; max)	5,5 (2; 34)
Systemische Antizytokin-Therapie, n (%)	19 (28,8)
Tocilizumab	18 (27,3)
Kortikosteroide	12 (18,2)

<sup>1)</sup> Einteilung erfolgte gemäß PGS-CRS.

<sup>2)</sup> Zeit ab Infusion mit Tisagenlecleucel.

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; FAS: Full Analysis Set; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel

Tisagenlecleucel ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die Studienpopulation spiegelt die Zulassungspopulation nur zum Teil wider. In die Studienpopulation eingeschlossen wurden nur Personen, die nicht für eine SZT geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Für Patientinnen und Patienten, die ab der dritten Therapielinie für eine SZT geeignet sind, kann Tisagenlecleucel unter Umständen eine Alternative zur SZT sein. Diese Studienpopulation wurde in der Studie JULIET nicht untersucht.

Das mittlere Erkrankungsalter für DLBCL liegt bei ca. 70 Jahren. Das mediane Alter der Studienpopulation (58 Jahre) ist deutlich niedriger, was den in klinischen Studien üblichen Effekt einer jüngeren und fitteren Population widerspiegelt. Ältere Patientinnen und Patienten sind damit in der Studienpopulation unterrepräsentiert [15]. Weiterhin wurden nur Personen mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 in die Studienpopulation eingeschlossen. Allerdings können auch Personen mit schlechterem ECOG-Status mit Tisagenlecleucel behandelt werden, wobei unklar ist, inwieweit dies in der Praxis geschieht.

Weiterhin wurde in die Studie auch ein kleiner Teil von Patientinnen und Patienten (3,6 %) außerhalb des Anwendungsgebietes eingeschlossen, der nur eine Vortherapie hatte.

Innerhalb des Zulassungsprozesses durch die EMA (European Medicines Agency) wurden zwei abweichende Positionen in Bezug auf den Zulassungsstatus geäußert, welche die Wirksamkeit in der Indikation DLBCL als nicht ausreichend belegt ansehen [15]. Als Begründung dafür wird ein Selektionsbias durch den hohen Ausfall von Patientinnen und Patienten mit schlechter Prognose, Unzulänglichkeiten der externen Kontrollen, die kurze Nachbeobachtungszeit, keine überzeugenden Ergebnisse auf Basis der ITT-Population und das substantielle Risiko von UE, wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologischen Ereignissen, angeführt.

Tisagenlecleucel wurde ohne Besonderheiten zugelassen, jedoch wurden seitens der Zulassungsbehörde weitere Untersuchungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gefordert: Für die Studie JULIET sollen Daten zur Langzeitwirksamkeit (24 Monate) und periodische Sicherheitsupdates vorgelegt werden, das erste innerhalb von 6 Monaten nach Zulassung. Der 24-Monate-Datenschnitt wurde am 11. Dezember 2018 durchgeführt und der EMA vorgelegt. Dieser Datenschnitt fand damit ca. 6 Monate vor dem vom G-BA geforderten Datenschnitt vom 1. Juli 2019 statt. Ein weiterer Datenschnitt für die Zulassungsbehörden war laut pU im Februar 2020 geplant. Weiterhin soll der finale Studienbericht nach Beendigung der Studie mit einer Nachbeobachtung von 5 Jahren vorgelegt werden. Der Zeitpunkt des finalen Datenschnittes wird auf August/September 2023 geschätzt. Darüber hinaus soll die Wirksamkeit innerhalb einer prospektiven Beobachtungsstudie bei Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL auf Basis von Registerdaten durchgeführt werden (Fälligkeit: Juni 2022). Zudem müssen im Juni 2022 Ergebnisse einer Open-label-Phase-III-Studie (CCTL019H2301) von Tisagenlecleucel versus „standard of care“ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom nach Versagen der Erstlinientherapie vorgelegt werden.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die noch laufende unkontrollierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie JULIET. Grundlage dieser Bewertung sind Auswertungen des vom G-BA geforderten Datenschnitts vom 1. Juli 2019.

Ziel der Studie JULIET ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel in der Indikation DLBCL. Es wurden Personen mit r/r DLBCL nach 2 oder mehr Chemotherapielinien (inklusive Rituximab und Anthrazyklin), die nicht für eine SZT geeignet sind oder dieser nicht zustimmen, untersucht. Die Tisagenlecleucel-Infusion wird für jede Person aus körpereigenen T-Zellen hergestellt und einmalig verabreicht. Durch den Herstellungsprozess bedingt kommt es zu einer Wartezeit zwischen dem Einschluss in die Studie und der Verabreichung der Infusion, welche Auswirkungen auf das Studiendesign und die Datenauswertung haben. Die Studie gliederte sich vor der Infusion in folgende Phasen: Screening-, Prä-Infusions- und Lymphozytendepletionsphase. An die einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel schlossen sich primäre, sekundäre und Überlebensnachbeobachtungsphasen an. Weiterhin konnten Studienteilnehmende nach Ende der primären Nachbeobachtung in eine Studie zur Langzeitnachbeobachtung eingeschlossen werden. Von den 167 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befanden sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts 29 in der primären Nachbeobachtung, 9 in der sekundären Nachbeobachtung und 15 in der Überlebensnachbeobachtung. Laut aktuellem Studienbericht mit Datenschnitt vom 1. Juli 2019 ist bisher keine Person in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung eingetreten. Dies steht in Diskrepanz zum zuvor vorgelegten Studienbericht vom 8. März 2017. Laut diesem waren 2 Teilnehmende in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung eingetreten. Insgesamt 10 Personen sind nach Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion ohne weitere Nachbeobachtung aus der Studie ausgeschieden. Für 7 Personen wird im Studienbericht angegeben, dass sie eine allogene SZT nach der Tisagenlecleucel-Infusion erhielten. Weitere Folgetherapien werden in den durch den pU vorgelegten Unterlagen nicht beschrieben. Allerdings ist anzunehmen, dass es sich bei den dokumentierten antineoplastischen Begleitmedikationen nach der Tisagenlecleucel-Infusion zum Teil um Folgetherapien handeln könnte. Folgende ATC-Klassen (Wirkstoffe) wurden dazu dokumentiert: monoklonale Antikörper (31,3 %, z. B. Nivolumab 16,5 % und Rituximab 14,8 %), Stickstofflost-Analoga (13,9 %) und Pyrimidin-Analoga (11,3 %).

Der Verlauf der Studie ist größtenteils, aber nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Zur medianen Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase liegen in Studienbericht und Zusatzanalysen keine Angaben vor. Es bestehen grundlegende Unterschiede in der Erhebung von PRO-Instrumenten und UE sowie der Begleitmedikation zwischen primärer und sekundärer Nachbeobachtungsphase. Die mediane Dauer (P25; P75) der primären Nachbeobachtungsphase der FAS-Population wird mit 3,2 Monaten (1,9; 19,5) angegeben, die gesamte mediane Nachbeobachtungsdauer (P25; P75) bestehend aus primärer und sekundärer Nachbeobachtung mit 7,7 Monaten (3,2; 30,1). Daher ist davon auszugehen, dass Daten aus der sekundären Nachbeobachtungsphase zu einem nicht unerheblichen Anteil in die Analysen eingingen.

Insgesamt wurden 167 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Rekrutierung ist abgeschlossen. Zwischen Einschluss in die Studie und Gabe der Infusion lagen im Median 54 Tage (Spanne: 30–357). Die Zeit zwischen der Apherese zur Entnahme der T-Zellen zum Zeitpunkt des Screenings und der Infusion oder dem Austritt aus der Studie ohne Infusion war etwa doppelt so lange, nämlich 112 Tage (Spanne: 43–396). Ca. 30 % der Studienpopulation (N = 52, 31,1 %) schied bereits vor Erhalt der Infusion aus der Studie aus. Die lange Wartezeit auf die Infusion

innerhalb der Studie JULIET bedingt eine gewisse Selektion von Patientinnen und Patienten, welche die Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten. Diese als FAS-Population bezeichnete Teilpopulation (N = 115) ist tendenziell jünger als die ITT-Population (medianes Alter FAS: 56 Jahre, ITT: 58 Jahre) und weniger stark erkrankt, erkennbar z. B. an einem höheren Anteil an Personen mit einem ECOG-Status von 0 (FAS: 56,5 %, ITT: 47,3 %) und mit weniger als 2 Risikofaktoren für den IPI (FAS: 27,0 %, ITT: 20,4 %). Ein wichtiger Aspekt dieser verzerrenden Selektion ist dadurch bedingt, dass Patientinnen und Patienten der ITT-Population die Zeitspanne vom Einschluss in die Studie bis zur Gabe der Infusion von Tisagenlecleucel überlebt haben müssen, um überhaupt der vom pU zugrunde gelegten Analysepopulationen (FAS) anzugehören.

Der pU wertet die Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte zumeist auf Basis der FAS-Population aus. Dies entspricht nicht dem ITT-Prinzip und ist aufgrund des zuvor beschriebenen Selektionseffekts für die FAS-Population stark verzerrt. Die lange Zeit bis zur Verfügbarkeit der Infusion verstärkt den Selektionseffekt. Ferner wird bei Auswertungen für Wirksamkeitsendpunkte innerhalb der FAS-Population vernachlässigt, dass ein Teil der Population, der sich für die Therapie mit Tisagenlecleucel entscheidet, diese nicht erhält; z. B. weil die Infusion aus den körpereigenen Zellen nicht hergestellt werden kann, weil die Person während des Herstellungsprozesses verstirbt oder sich ihr Gesundheitszustand verschlechtert. Dies ist ein inhärenter Teil der Therapie mit Tisagenlecleucel und muss in den Analysen zur Wirksamkeit berücksichtigt werden. Daher werden für die Bewertung des Zusatznutzens nur Auswertungen mit Bezug zur ITT-Population berücksichtigt.

### **Daten zu externen Kontrollen**

Für den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit externen Kontrollen wurde vom pU eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Insgesamt 5 relevante Studien (SCHOLAR-1, ZUMA-1, CORAL, PIX301, Studie von Eyre et al., siehe Tabelle 1) wurden vom pU identifiziert und ein indirekter Vergleich mit der Studie JULIET auf Basis der publizierten, aggregierten Daten durchgeführt und in Form von Technical Reports vorgelegt. Für die RCT PIX301 lagen keine Angaben zu Baseline-Charakteristika für die für den Vergleich relevante Subgruppe vor, sodass eine hinreichende Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET nicht nachgewiesen werden konnte. Ein Vergleich mit den Studien SCHOLAR-1, CORAL und von Eyre et al. wurde bereits im Rahmen der Erstbewertung eingereicht. Für die Studie CORAL und die Studie von Eyre et al. wurden keine über die Erstbewertung hinausgehenden Informationen vorgelegt, sodass die Einschätzung bestehen bleibt, dass die Studien nicht für einen validen Vergleich mit der Studie JULIET geeignet sind [19,20] (weitere Erläuterungen siehe Abschnitt 2.1).

Für den Vergleich mit der Studie SCHOLAR-1 legt der pU neue Daten im Vergleich zur Erstbewertung vor und zieht diesen Vergleich als einzigen der in Form von Technical Reports vorgelegten indirekten Vergleiche zur Nutzenbewertung heran. Dieser Vergleich wird im Folgenden detaillierter beschrieben und bewertet. In die Studie SCHOLAR-1 wurden 636 Personen mit DLBCL aus zwei Phase-III-Extensionsstudien und zwei Beobachtungsstudien eingeschlossen. Die Studienpopulation beinhaltete Patientinnen und Patienten, welche refraktär auf die Erstlinientherapie oder eine spätere Therapielinie waren oder ein Rezidiv nach einer autologen SZT innerhalb der ersten 12 Monate (siehe Anhang Tabelle 24) hatten. Diese wurden mit nicht näher spezifizierten Salvage Chemotherapien behandelt. Für den Vergleich mit der Studie JULIET zieht der pU die im Nutzenbewertungsverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel publizierten, aggregierten Daten einer Subpopulation der Studie SCHOLAR-1 heran (n = 390), bei der primär refraktäre Studienteilnehmende und

solche mit einem ECOG-Status größer 1 aus der Studienpopulation der Studie SCHOLAR-1 entsprechend den Einschlusskriterien der Studie JULIET ausgeschlossen wurden. Die Ergebnisse werden lediglich deskriptiv berichtet, da die wenigen Daten keine Berechnung von Effektschätzern ermöglichen. Wie bereits im Nutzenbewertungsverfahren von Axicabtagen-Ciloleucel beschrieben, ist der Patientenfluss zur Ableitung der Studienpopulation nicht nachvollziehbar. Weiterhin fehlen für diese Population wichtige prognostische Faktoren in den Angaben der Baseline-Charakteristika (z. B. Krankheitsstadium und IPI), sodass eine hinreichende Vergleichbarkeit der Studienpopulationen nicht nachgewiesen werden kann. Der Nachweis einer hinreichenden Vergleichbarkeit wird zusätzlich dadurch erschwert, dass in SCHOLAR-1 die Baseline-Charakteristika (größtenteils) nicht zu Beginn der Salvage-Chemotherapie erhoben wurden, sondern zumeist zu einem früheren Zeitpunkt (Zeitpunkt der Diagnose für die zwei Beobachtungsstudien bzw. Zeitpunkt der Randomisierung auf eine frühere Therapielinie für die beiden RCT), und sich somit bis zum Beginn des Beobachtungszeitraums verändert haben können. Für die vorliegenden prognostischen Faktoren sind Unterschiede hinsichtlich Alter, Anteil an Patientinnen und Patienten mit DLBCL sowie Anzahl an vorangegangenen Therapielinien (siehe Abschnitt 2.1) erkennbar, die einen unadjustierten Vergleich nicht valide erscheinen lassen. Der pU führt daher eine Adjustierung mittels MAIC ohne Brückenkomparator durch, welche allerdings durch das Fehlen von Informationen zu relevanten Confoundern (siehe oben, z. B. IPI und Krankheitsstadium) und der Art der Information zu den Confoundern ebenfalls nicht als valide anzusehen sind. Zudem erfüllen 20 % der Teilnehmenden der Studie JULIET die Einschlusskriterien der Studie SCHOLAR-1 nicht (siehe Abschnitt 2.1). Für diese Unterschiede hinsichtlich der Einschlusskriterien ist eine Adjustierung nicht möglich. Der indirekte Vergleich der Studie JULIET gegenüber der Studie SCHOLAR-1 wird insgesamt daher als nicht valide angesehen. Die beobachteten Effektstärken haben zudem nicht die Größenordnung bei der trotz Verzerrung von einem Effekt auszugehen ist, sodass der Vergleich insgesamt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wird.

Der pU legt weiterhin einen indirekten Vergleich gegenüber Axicabtagen-Ciloleucel vor, einer anderen CAR-T-Zell-Therapie im Anwendungsgebiet von Tisagenlecleucel. Diesen Vergleich (siehe Abschnitt 2.1) auf Basis der Studie ZUMA-1 zieht der pU allerdings nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran, da die Unterschiede zwischen den Studien zu gravierend seien. Diesem Vorgehen wird aufgrund der Unterschiede in Studiendesign und Charakteristika der Studienpopulation (siehe Abschnitt 2.1) gefolgt und die Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

### **4.3 Mortalität**

Die mediane Überlebensdauer wurde in der Studie JULIET auf 8,2 Monate (95%-KI: [5,8; 11,7]) geschätzt. Zu Monat 24 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 33,0 (95%-KI: [25,2; 40,9]). Das bedeutet, dass zu Monat 24 schätzungsweise noch  $\frac{1}{3}$  der Studienpopulation am Leben war. Allerdings kann eine systematische Verzerrung dieses Schätzers nicht ausgeschlossen werden. Der Grund dafür liegt in der fehlenden Langzeitnachbeobachtung der Patientinnen und Patienten, welche ohne Infusion aus der Studie ausgeschieden sind. Bei der statistischen Auswertung zur Mortalität wurden insgesamt 31 Studienteilnehmende aufgrund fehlender Nachbeobachtung (Lost to Follow-up) und 37 als „lebend“ zensiert. Von den 31 Studienteilnehmenden, die wegen fehlender Nachbeobachtung zensiert wurden, schieden 21 bereits vor Erhalt der Infusion aus der Studie aus. Dies beeinflusst auch die mediane Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben, welche bei 5,9 Monaten liegt und damit kürzer ist als die geschätzte mediane Überlebensdauer. Nimmt man nun an, dass viele der 21 Studienteilnehmenden weniger

als die mediane Überlebenszeit von 8,2 Monaten überlebten, führt dies zu einer Überschätzung des Gesamtüberlebens. Insgesamt kann in der durchgeführten Analyse nicht davon ausgegangen werden, dass Patientinnen und Patienten, die keine Infusion von Tisagenlecleucel erhielten und zensiert wurden, die gleichen Überlebensaussichten haben wie diejenigen, die weiterhin in der Studie verbleiben und die Infusion erhielten. Eine Verzerrung der gewonnenen Schätzer ist daher wahrscheinlich. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Mortalität**

Die mediane Überlebensdauer in der Studie JULIET wurde auf 8,2 Monate (95%-KI: [5,8; 11,7]) geschätzt. Zu Monat 24 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 33,0 (95%-KI: [25,2; 40,9]). Aufgrund der fehlenden Langzeitnachbeobachtung der Patientinnen und Patienten, welche ohne Infusion aus der Studie ausgeschieden sind, ist eine Überschätzung des Gesamtüberlebens möglich. Eine Interpretation und Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Die Mortalität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

#### **4.4 Morbidität**

Es liegen keine Auswertungen zu patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten vor.

#### **4.5 Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden mithilfe des FACT-Lym und des SF-36 erhoben. Die Erhebung über den Baseline-Wert hinaus erfolgte lediglich innerhalb der FAS-Population. Aufgrund des fehlenden Bezugs zur ITT-Population und der niedrigen Rücklaufquoten, welche nach 3 Monaten bereits unter 70 % lagen, werden die Auswertungen für den FACT-Lym und den SF-36 für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

#### **Zusammenfassende Einschätzung zur Lebensqualität**

Die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

#### **4.6 Sicherheit**

Das Auftreten von UE wurde innerhalb der Studie JULIET von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis ein Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion oder bis zum Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtung (wenn diese kürzer als ein Jahr ist) vollumfänglich erfasst. Nach Abbruch der primären Nachbeobachtungsphase, traten die Studienteilnehmenden in die sekundäre Nachbeobachtungsphase ein, in der nur noch eine selektive Erhebung der UE vorgesehen war. Zudem war ab Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtung nur noch eine selektive Erhebung von UE vorgesehen. Vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte die Erhebung von UE ebenfalls selektiv. Es wird davon ausgegangen, dass lediglich ab Beginn der Lymphozytendepletion bis zu Studienmonat 12, sofern die/der jeweilige Patientin/Patient noch in der primären Nachbeobachtung war, valide und vollumfänglich erfasst wurde. Die Darstellung der UE wird daher auf den Zeitraum bis zu einem Jahr beschränkt. Sicherheitsdaten bis zu einem Jahr lagen im Studienbericht für folgende 3 Abschnitte vor: Zeitraum der Chemo-

therapie zur Lymphozytendepletion, ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8, Studienwoche 9 bis Studienmonat 12.

Die mediane Dauer (P25; P75) der primären Nachbeobachtungsphase wird mit 3,2 Monaten (1,9; 19,5) angegeben, die gesamte mediane Nachbeobachtungsdauer (P25; P75) bestehend aus primärer und sekundärer Nachbeobachtung mit 7,7 Monaten (3,2; 30,1). Angaben zur medianen Beobachtungsdauer innerhalb der unterschiedlichen Erfassungszeiträume für UE liegen nicht vor und erschweren damit die Einschätzung des Sicherheitsprofils. Aufgrund der großen Abweichungen zwischen Dauer der primären und Dauer der Gesamtnachbeobachtungsphase ist davon auszugehen, dass Daten und Beobachtungszeit zu UE aus der sekundären Nachbeobachtungsphase ohne vollständige Erhebung aller UE zu einem nicht unerheblichen Anteil in die Analysen eingingen. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass in beiden Erfassungszeiträumen nach der Infusion (Infusion mit Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 sowie Studienwoche 9 bis Studienmonat 12) die Erfassung der UE zum Teil unvollständig erfolgte. Dies schränkt die Validität der Ergebnisse zu den UE ein.

Bei der Interpretation der UE ist weiterhin zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden, z. B. bezüglich der Systemorganklasse „Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems“.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurde bei 83 % der Patientinnen und Patienten mindestens ein UE und bei 46 % ein UE mit Schweregrad 3 oder 4 berichtet; der Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben. Innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion wurde bei allen Studienteilnehmenden ein UE erfasst, bei 85 % mindestens ein UE mit Schweregrad 3 oder 4. Ab Studienwoche 9 bis 12 Monate nach Infusion wurde bei 71 % der Teilnehmenden mindestens ein UE, bei 50 % mindestens ein UE Schweregrad 3 oder 4 angegeben. Für die Interpretation der beobachteten Inzidenzen in den Studienabschnitten ist zu beachten, dass gemäß Operationalisierung nur das Neuauftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen erfasst wird. Daher können während der Lymphozytendepletion bzw. bis zu Woche 8 aufgetretene UE auch bis bzw. nach Woche 8 weiterbestehen, ohne dass sie erneut erfasst werden, solange sie sich in ihrem Ausmaß nicht verschlimmern.

SUE wurden bei 7 % der Studienteilnehmenden während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bei 49 % innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion und bei 30 % zwischen Studienwoche 9 und einem Jahr angegeben.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  %) jedweden Schweregrades während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion waren Anämie, Nausea, Fatigue sowie eine verminderte Leukozyten- und Neutrophilenzahl. Anämie und verminderte Leukozyten-, Lymphozyten- und Neutrophilenzahl erreichten bei einem Teil der Studienteilnehmenden einen Schweregrad von 3 oder 4.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  %) jedweden Schweregrades innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion waren Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Nausea, Diarrhö, Fieber, Fatigue, Schüttelfrost, peripheres Ödem, Zytokin-Freisetzungssyndrom, verminderte Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, erhöhtes Blut-Kreatinin, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, Dyspnoe sowie Hypotonie. Zu den häufigsten UE des Grades 3 oder 4 zählen Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, eine verminderte

Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl, Hypokaliämie, Hypophosphatämie sowie Hypotonie.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10\%$ ) jedweden Schweregrades, welche ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 nach Tisagenlecleucel-Infusion berichtet wurden, waren Anämie, Fatigue sowie eine verminderte Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl. Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 nach Tisagenlecleucel-Infusion waren Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie sowie verminderte Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl.

Mit dem SAP Version 5.0 wurden UE von besonderem Interesse abweichend vom Protokoll als wichtige identifizierte und potentielle Risiken auf Basis des Risk Management Plan Version 1.3 vom 30. November 2018 definiert. Ergebnisse wurden jedoch nur für die wichtigen identifizierten Risiken (Zytokin-Freisetzungssyndrom, hämatopoetische Zytopenie (mit Fortbestehen an Tag 28), Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse, Tumorlyse-Syndrom, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie) vorgelegt. Auswertungen zu als wichtige potentielle Risiken definierten UE wurden nicht vorgelegt. Aufgrund der Änderungen der Definition der UE von besonderem Interesse liegen keine Angaben zur den im Protokoll präspezifizierten UE von besonderem Interesse febrile Neutropenie, Abfall der kardialen Ejektionsfraktion sowie hepatische Ereignisse vor. Da die Änderungen in Absprache mit der EMA erfolgten, ist davon auszugehen, dass die weggelassenen UE von besonderem Interesse auch keine entscheidende Rolle für die Beurteilung der Sicherheit spielen.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Personen auf, hämatologische Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 bei 45,2 %, Infektionen bei 37,4 %, schwerwiegende neurologische Ereignisse bei 20,0 %, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie bei 6,1 % und ein Tumorlyse-Syndrom bei 1,7 % innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion. Ab Studienwoche 9 traten Infektionen (40 %), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie (12 %) und schwerwiegende neurologische Ereignisse (5 %) als UE von besonderem Interesse auf.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist das häufigste SUE (27,0 %) und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 (22,6 %). Die Einteilung des Schweregrades wurde nicht anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), sondern anhand der PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndroms) vorgenommen. Die PGS-CRS wurde speziell zur Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach Tisagenlecleucel-Infusion entwickelt, da für das CTCAE-System Schwächen hinsichtlich der Graduierung nach Behandlung mit CAR-T-Zellen bekannt sind [41]. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Schweregrades 3 (schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern) trat bei 17 Personen (14,8 %) auf. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Schweregrades 4 (lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern) trat bei 9 Personen (7,8 %) auf. Todesfälle aufgrund des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurden innerhalb der Studie nicht verzeichnet. Im Median trat das Zytokin-Freisetzungssyndrom 3 Tage (Spanne: 1–51) nach Tisagenlecleucel-Infusion auf und dauerte 7 Tage (Spanne: 2–30) an. Eine systemische Antizytokin-Therapie war bei 19 Studienteilnehmenden erforderlich.

### **Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit**

UE traten bei nahezu allen Patientinnen und Patienten auf. Insbesondere in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion ist die Inzidenz von UE, UE der Schweregrade 3/4 und SUE hoch. Das häufigste SUE und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Weiterhin treten häufig hämatopoetische Zytopenien auf, welche zum Teil längerfristig andauern.

Die Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der teilweisen selektiven Erhebung von UE nicht abschließend bewertet werden.

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

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Behandlung mit Kymriah® darf nur an einer qualifizierten Behandlungseinrichtung durchgeführt werden.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tisagenlecleucel ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel basiert auf der zulassungs-begründenden Studie JULIET (CTL019C2201), einer unkontrollierten, multizentrischen Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit r/r DLBCL. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist für die Bewertung des Zusatznutzens gering.

Die vom pU vorgelegten Daten zu indirekten Vergleichen wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit mit der Studie JULIET als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der Studie JULIET werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 22: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JULIET

Endpunkt	ITT N = 167
<b>Mortalität</b>	
Todesfälle, n (%)	99 (59,3)
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI]	8,2 [5,8; 11,7]
<b>Sicherheit</b>	<b>n = 115 / n = 100<sup>1)</sup></b>
<i>UE CTCAE-Grad 3/4, n (%)<sup>2)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	98 (85,2)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	50 (50,0)
<i>SUE, n (%)</i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	56 (48,7)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	30 (30,0)
<i>Zytokin-Freisetzungssyndrom, n (%)<sup>3)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	66 (57,4)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	0
<i>Hämatopoetische Zytopenie mit Fortbestehen an Tag 28, n (%)<sup>3/4)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	52 (45,2)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	-
<i>Schwerwiegende neurologische Ereignisse, n (%)<sup>3)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	23 (20,0)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	5 (5,0)
<i>Tumorlyse-Syndrom, n (%)<sup>3)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	2 (1,7)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	k. A.
<i>Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie, n (%)<sup>3)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	7 (6,1)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	12 (12,0)
<i>Infektionen, n (%)<sup>3)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	43 (37,4)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	40 (40,0)

<sup>1)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12.

- <sup>2)</sup> Der pU stellt UE der Schweregrade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der Schweregrade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU. Die Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms erfolgte anhand der PGS-CRS. Der Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben.
- <sup>3)</sup> UE von besonderem Interesse.
- <sup>4)</sup> Zytopenien mit Fortbestehen an Tag 28 können gemäß Operationalisierung (Fortbestehen am Tag 28) nicht im Studienabschnitt von Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 auftreten.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **Analysis Group.** Appendix to DLBCL ITC Study Report: ITC of Efficacy and Safety for Tisagenlecleucel (JULIET) versus Axicabtagene Ciloleucel (ZUMA-1) [unveröffentlicht]. 2020.
2. **Analysis Group.** Appendix to DLBCL ITC Study Report: ITC of Efficacy for Tisagenlecleucel (JULIET) ITT Population versus Historical Controls [unveröffentlicht]. 2020.
3. **Analysis Group.** Appendix to DLBCL ITC Study Report: Sensitivity Analyses of Efficacy for Tisagenlecleucel (JULIET) versus Historical Controls [unveröffentlicht]. 2020.
4. **Analysis Group.** Study Report: Feasibility Assessment of Indirect Treatment Comparisons for Tisagenlecleucel vs. Treatments in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [unveröffentlicht]. 2020.
5. **Analysis Group.** Study Report: Indirect Treatment Comparisons of Efficacy for Tisagenlecleucel versus Comparators among Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma [unveröffentlicht]. 2020.
6. **Analysis Group.** Systematic Literature Review of Treatments among Adult Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma to Support G-BA Submission 2020 - Summary of Methods and PRISMA [unveröffentlicht]. 2020.
7. **Carter GC, Liepa AM, Zimmermann AH, 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.
8. **Cella D, Hahn EA, Dineen K.** Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening. *Qual Life Res* 2002;11(3):207-221.
9. **Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al.** The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993;11(3):570-579.
10. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.** Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059-3068.
11. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
12. **Crump M, Neelapu SS, Farooq U, Van Den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al.** Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130(16):1800-1808.
13. **Dührsen U, Fridrik MA, Klapper W, Schmitz N.** Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom [online]. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2018. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/diffuses-grosszelliges-b-zell-lymphom/@@guideline/html/index.html>.

14. **Elstrom RL, Martin P, Ostrow K, Barrientos J, Chadburn A, Furman R, et al.** Response to second-line therapy defines the potential for cure in patients with recurrent diffuse large B-cell lymphoma: implications for the development of novel therapeutic strategies. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10(3):192-196.
15. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah: European Public Assessment Report EMEA/H/C/004090/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 28.06.2018. [Zugriff: 19.03.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf).
16. **European Medicines Agency (EMA).** Yescarta: European public assessment report EMEA/H/C/004480/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2018. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/yescarta-epar-public-assessment-report_en.pdf).
17. **Eyre TA, Linton KM, Rohman P, Kothari J, Cwynarski K, Ardeschna K, et al.** Results of a multicentre UK-wide retrospective study evaluating the efficacy of pixantrone in relapsed, refractory diffuse large B cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;173(6):896-904.
18. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO; Wirkstoff: Axicabtagen-Ciloleucel [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2741/2018-11-01_Nutzenbewertung-G-BA_Axicabtagen-Ciloleucel-D-406.pdf).
19. **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]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf).
20. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom), vom 7. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf).
21. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel, vom 2. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf).

22. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Axicabtagen-Ciloleucel, vom 2. Mai 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02\\_AM-RL-XII\\_Axicabtagen-Ciloleucel\\_D-406\\_D-416\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5874/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_ZD.pdf).
23. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Tisagenlecleucel (DLBCL), vom 7. März 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5775/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_ZD.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5775/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_ZD.pdf).
24. **Hlubocky FJ, 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;2013:147176.
25. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 22.01.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden\\_Version-5-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf).
26. **Ishak KJ, Proskorovsky I, Benedict A.** Simulation and matching-based approaches for indirect comparison of treatments. *Pharmacoeconomics* 2015;33(6):537-549.
27. **Jaglowski S, Hu Z-H, Zhang Y, Kamdar M, Ghosh M, Lulla P, et al.** Tisagenlecleucel Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Cell Therapy for Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Real World Experience from the Center for International Blood & Marrow Transplant Research (CIBMTR) Cellular Therapy (CT) Registry. Presentation. ASH Annual Meeting 2019.
28. **Kite (Gilead Company).** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta), Modul 4A; Rezidiertes oder refraktäres DLBCL und PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapien: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 2018. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31\\_Modul4A\\_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2739/2018-10-31_Modul4A_Axicabtagen-Ciloleucel.pdf).
29. **Kite (Gilead Company).** Safety and Efficacy of KTE-C19 in Adults with Refractory Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma (ZUMA-1) [online]. NCT02348216. In: ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02348216>.
30. **Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, Miklos DB, Lekakis LJ, Oluwole OO, et al.** Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *The Lancet. Oncology* 2019;20(1):31-42.
31. **Maruish ME.** User's manual for the SF-36v2 health survey. 3rd ed. Lincoln: QualityMetric; 2011.

32. **Maurer MJ, Habermann TM, Shi Q, Schmitz N, Cunningham D, Pfreundschuh M, 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.
33. **Novartis.** 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) [CTL019C2201 (JULIET)]: 30 month follow-up report [unveröffentlicht]. 2019.
34. **Novartis.** 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) [CTL019C2201 (JULIET)]: Complementary document to the 30 month follow-up Report for updated analysis of primary endpoint with a data cutoff of 01-July-2019 [unveröffentlicht]. 2020.
35. **Novartis.** 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) [CTL019C2201 (JULIET)]: EU Safety Risk Management Plan, Version 1.3 [unveröffentlicht]. 2018.
36. **Novartis.** 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) [CTL019C2201 (JULIET)]: Statistical Analysis Plan, Addendum 2, final 5.0 [unveröffentlicht]. 2019.
37. **Novartis Europharm.** Kymriah 1,2 × 10<sup>6</sup> bis 6 × 10<sup>8</sup> Zellen Infusionsdispersion: Fachinformation [online]. 2018. [Zugriff: 20.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
38. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Tisagenlecleucel (Kymriah); Modul 4 B; Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell- Lymphom: Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 13.03.2020.
39. **Pettengell R, Coiffier B, Narayanan G, de Mendoza FH, Digumarti R, Gomez H, et al.** Pixantrone dimaleate versus other chemotherapeutic agents as a single-agent salvage treatment in patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: a phase 3, multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):696-706.
40. **Pettengell R, Sebban C, Zinzani PL, Derigs HG, Kravchenko S, Singer JW, et al.** Monotherapy with pixantrone in histologically confirmed relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: post-hoc analyses from a phase III trial. *Br J Haematol* 2016;174(5):692-699.
41. **Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA.** Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. *J Hematol Oncol* 2018;11(1):35.
42. **Riedell PA, Brower J, Nastoupil LJ, Pennisi M, Maziarz RT, McGuirk JP, et al.** A Multicenter Retrospective Analysis of Outcomes and Toxicities with Commercial Axicabtagene Ciloleucel and Tisagenlecleucel for Relapsed/Refractory Aggressive B-Cell Lymphomas. *CAR T-Cell Consortium*; 2020.

43. **Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, et al.** Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377(26):2545-2554.
44. **Seshadri T, Stakiw J, Pintilie M, Keating A, Crump M, Kuruvilla J.** Utility of subsequent conventional dose chemotherapy in relapsed/refractory transplant-eligible patients with diffuse large B-cell lymphoma failing platinum-based salvage chemotherapy. *Hematology* 2008;13(5):261-266.
45. **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, et al.** Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study. *Bone Marrow Transplant* 2017;52(2):216-221.
46. **Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, Gill D, Linch D, Trneny M, 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):51-57.
47. **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.
48. **Wilson WH, Gerecitano JF, Goy A, de Vos S, Kenkre VP, Barr PM, et al.** The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor, Ibrutinib (PCI-32765), Has Preferential Activity in the ABC Subtype of Relapsed/Refractory De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Interim Results of a Multicenter, Open-Label, Phase 2 Study. *Blood* 2012;120(21):686.
49. **Yost KJ, Thompson CA, Eton DT, Allmer C, Ehlers SL, Habermann TM, et al.** The Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) is valid for monitoring quality of life in patients with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2013;54(2):290-297.

## Anhang

*Tabelle 23: ATC-Klassen der in der Studie JULIET verwendeten Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$  (Datenschnitt 01.07.2019)*

<b>Begleitmedikation</b>	<b>ITT N = 167 n (%)</b>	<b>FAS N = 115 n (%)</b>
<b>Brückenchemotherapie vor Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>148 (88,6)</b>	<b>103 (89,6)</b>
Monoklonale Antikörper	95 (56,9)	69 (60,0)
Pyrimidin-Analoga	83 (49,7)	59 (51,3)
Stickstofflost-Analoga	77 (46,1)	50 (43,5)
Platinhaltige Verbindungen	60 (35,9)	41 (35,7)
Podophyllotoxin-Derivate	47 (28,1)	30 (26,1)
Vinka-Alkaloide und Analoga	34 (20,4)	25 (21,7)
Anthrazykline	24 (14,4)	19 (16,5)
Multiple ATC-Klassen <sup>1)</sup>		
Dexamethason	41 (24,6)	26 (22,6)
Methotrexat	24 (14,4)	13 (11,3)
Prednisolon	15 (9,0)	12 (10,4)
<b>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</b>	<b>109 (65,3)</b>	<b>107 (93,0)</b>
Stickstofflost-Analoga	109 (65,3) <sup>2)</sup>	107 (93,0) <sup>3)</sup>
Purin-Analoga	86 (51,3)	85 (73,9)
<b>Begleitmedikation nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>-</b>	<b>114 (99,1)</b>
Anilide		75 (65,2)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren		56 (48,7)
Natürliche Opium-Alkaloide		41 (35,7)
Koloniestimulierende Faktoren		34 (29,6)
Protonenpumpenhemmer		32 (27,8)
Urikostatika		32 (27,8)
Heparin-Gruppe		31 (27,0)
Immunglobuline, normal human		29 (25,2)
Cephalosporine der 4. Generation		28 (24,3)
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate		28 (24,3)
Sulfonamide		27 (23,5)
Serotonin-5HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten		27 (23,5)
Benzodiazepin-Derivate		24 (20,9)
Immunglobuline		21 (18,3)
Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase		21 (18,3)

<b>Begleitmedikation</b>	<b>ITT N = 167 n (%)</b>	<b>FAS N = 115 n (%)</b>
Motilitätshemmer		20 (17,4)
Cephalosporine der 3. Generation		20 (17,4)
Carbapeneme		20 (17,4)
Interleukin-Inhibitoren		19 (16,5)
Histamin-H <sub>2</sub> -Rezeptorantagonisten		18 (15,7)
Prokinetika		18 (15,7)
Adrenerge und dopaminerge Mittel		15 (13,0)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt		14 (12,2)
Selektive Betablocker		14 (12,2)
Phenylpiperidin-Derivate		13 (11,3)
Andere Antimykotika zur systemischen Anwendung		12 (10,4)
Magnesium		12 (10,4)
Multiple ATC-Klassen <sup>1)</sup>		
Kaliumchlorid		34 (29,6)
Vancomycin		33 (28,7)
Magnesiumsulfat		22 (19,1)
Aciclovir		22 (19,1)
Levofloxacin		21 (18,3)
Fluconazol		20 (17,4)
Lorazepam		19 (16,5)
Fentanyl		18 (15,7)
Metronidazol		18 (15,7)
Ciprofloxacin		18 (15,7)
Diphenhydramin		16 (13,9)
Ibuprofen		13 (11,3)
Methylprednisolon		13 (11,3)
Natriumchlorid		13 (11,3)
Lactulose		13 (11,3)
<b>Antineoplastische Therapie nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>-</b>	<b>52 (45,2)</b>
Monoklonale Antikörper		36 (31,3)
Multiple ATC-Klassen <sup>1)</sup>		17 (14,8)
Stickstofflost-Analoga		16 (13,9)
Pyrimidin-Analoga		13 (11,3)

<sup>1)</sup> Bei Arzneimitteln mit mehreren ATC-Klassen werden die Arzneimittel mit einer Häufigkeit > 10 % aufgeführt.

<sup>2)</sup> Cyclophosphamid, n (%) = 86 (51,5), Bendamustin, n (%) = 22 (13,2), Bendamustinhydrochlorid, n (%) = 1 (0,6).

<sup>3)</sup> Cyclophosphamid, n (%) = 85 (73,9), Bendamustin, n (%) = 22 (19,1).

Abkürzungen: ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; ITT: Intention-to-Treat; FAS: Full Analysis Set.

Tabelle 24: Charakterisierung der Studie SCHOLAR-1

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p>Die Studie SCHOLAR-1 ist eine internationale, retrospektive Studie, welche Patientendaten aus 4 verschiedenen Studien einschloss. Zwei der eingeschlossenen Studien waren Beobachtungsstudien, bei den beiden anderen Studien handelt es sich um die Follow-up-Phase von RCTs. Patientendaten von folgenden Studien wurden in Studie SCHOLAR-1 eingeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte des MD Anderson Cancer Center (MDACC): Einschluss von rezidierten bzw. refraktären Patientinnen und Patienten mit DLBCL und TFL nach 2 Therapielinien (1. Linie: Rituximab-haltige Chemotherapie, 2. Linie: Salvage-Platin-haltige Chemotherapie).</li> <li>• Molecular Epidemiology Resource of the University of Iowa / Mayo Clinic Lymphome Specialized Program of Research Excellence (IA/MC): Einschluss von neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten mit Lymphom mit prospektiver Dokumentation von Behandlung und Therapieerfolg.</li> <li>• Canadian Cancer Research Trials Group Study (LY.12): Einschluss von Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie und Randomisierung auf eines von zwei Salvage-Chemotherapie-Regimen.</li> <li>• Lymphoma Academic Research Organization (LYSARC) Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma (CORAL): Einschluss von Patientinnen und Patienten mit DLBCL im ersten Rezidiv nach Anthrazyklin-haltiger Chemotherapie und Randomisierung auf eines von 2 Salvage-Chemotherapie-Regimen mit dem Ziel einer konsolidierenden autologen SZT; nach der SZT erfolgte eine weitere Randomisierung auf beobachtendes Abwarten oder Erhaltungstherapie mit Rituximab.</li> </ul>
<b>Population</b>	<p>Aus den oben beschriebenen Studien wurden Patientinnen und Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die folgende Einschlusskriterien erfüllten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Refraktäres DLBCL, inklusive der Subtypen PMBCL und TFL.</li> <li>• Erstlinientherapie beinhaltete Anti-CD20 monoklonale Antikörper und Anthrazyklin.</li> <li>• Progress als bestes Ansprechen in jedweder Therapielinie, oder</li> <li>• Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen auf <math>\geq 4</math> Zyklen Erstlinientherapie, oder</li> <li>• Stabile Erkrankung als bestes Ansprechen auf 2 Zyklen Zweitlinientherapie oder spätere Therapielinie, oder</li> <li>• Rezidiv innerhalb von <math>\leq 12</math> Monaten nach autologer SZT.</li> </ul> <p>Therapie und Therapieerfolg nach dem refraktären Status wurde im Rahmen der Studie untersucht. Aus den Studien IA/MC, LY.12 und CORAL wurden Patientinnen und Patienten zu dem Zeitpunkt eingeschlossen, zu dem sie erstmalig refraktär waren. Aus der MDACC-Studie wurden Patientinnen und Patienten erst dann eingeschlossen, wenn sie refraktär auf die Zweitlinientherapie waren.</p>
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p>N = 636</p> <p>Es erfolgte keine Beschreibung der verabreichten Chemotherapien.</p>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	Keine Angabe.
<b>Endpunkte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansprechrates</li> <li>• Gesamtüberleben</li> </ul>
<b>Subgruppenanalysen</b>	Status der Refraktärität.

Abkürzungen: CD20: Cluster of differentiation (cluster of designation) 20 molecule; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie/n; SZT: Stammzelltransplantation; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

Tabelle 25: Charakterisierung der Studie ZUMA-1

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design</b>	<p><b>Art der Studie</b> Die pivotale Studie ZUMA-1 ist eine prospektive, offene, multizentrische, einarmige Phase-I/II-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Axicabtagen-Ciloleucel bei Patientinnen und Patienten mit Chemotherapie-refraktärem DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht.</p> <p><b>Definition refraktäre Erkrankung</b> Eine refraktäre Erkrankung wurde als progrediente Erkrankung (PD) oder stabile Erkrankung (SD) als bestes Ansprechen in der ersten sowie letzten Therapielinie oder als Fortschreiten der Erkrankung <math>\leq 12</math> Monate nach einer erfolgten autologen SZT definiert. Die Patientinnen und Patienten mussten zuvor mindestens eine Behandlung mit einem Anti-CD20-Antikörper (in der Regel Rituximab) und eine Anthrazyklin-haltige Therapie erhalten haben. Alle Patientinnen und Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf.</p> <p><b>Studiendesign</b> Die Studie ZUMA-1 ist in zwei separate Phasen aufgeteilt. In <i>Phase I</i> sollten zwischen 6 und 24 Studienteilnehmende mit DLBCL (inklusive Subtyp TFL) und PMBCL untersucht werden. Ein internes Gutachter-Team (Safety Review Team) des pU prüft die Sicherheitsdaten und empfiehlt anschließend das weitere Vorgehen für Phase II. Für den Fall, dass die initiale Chemotherapie-Dosierung als sicher bewertet wird, kann eine höhere Dosierung untersucht werden. Für den Fall, dass die initiale Chemotherapie-Dosierung nicht als sicher bewertet wird, können niedrigere Dosierungen der Chemotherapie und/oder von Axicabtagen-Ciloleucel untersucht werden. <i>Phase II</i> ist in drei separate Kohorten unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kohorte 1: Personen mit refraktärem DLBCL (ca. 72 Studienteilnehmende geplant).</li> <li>• Kohorte 2: Personen mit refraktärem PMBCL und TFL (ca. 20 Studienteilnehmende geplant).</li> <li>• Kohorte 3: Personen mit Rezidiv oder refraktärem DLBCL, PMBCL oder TFL, die nicht geeignet sind für eine SZT (bis zu 50 Studienteilnehmende geplant).</li> </ul> <p>Der vorliegende Studienbericht der Studie ZUMA-1 bezieht sich auf beide Phasen, wobei bei Phase II nur die Kohorten 1 und 2 berichtet werden; für Kohorte 3 wurden vom pU keine Daten vorgelegt. Laut Studienregistereintrag [29] sind zusätzlich noch zwei weitere Kohorten (Kohorten 4 und 5) zur Langzeitsicherheit geplant. Genauere Informationen zu den beiden Kohorten sind den Unterlagen des pU nicht zu entnehmen. Alle Personen, die eine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel erhielten, wurden für die Beobachtung und das Management von UE für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Die nachfolgenden Studienvisiten fanden in Woche 2 (<math>\pm 2</math> Tage), in Woche 4 (<math>\pm 3</math> Tage), in Monat 2 (<math>\pm 1</math> Woche) sowie in Monat 3 (<math>\pm 1</math> Woche) statt. Darüber hinaus erfolgt ein langfristiges Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens. Die Visiten sind anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre geplant (für weitere Details zum Studienverlauf siehe Text unter der Tabelle).</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Folgende Arten eines histologisch bestätigten aggressiven B-Zell-NHL, definiert nach WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2008, wurden eingeschlossen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ DLBCL nicht näher bezeichnet; THRBCL; DLBCL bei chronischer Entzündung; EBV-positives DLBCL des älteren Menschen</li> <li>○ PMBCL</li> <li>○ TFL</li> </ul> </li> <li>• Chemotherapie-refraktäre Erkrankung, definiert als eines oder mehrere der folgenden Kriterien:</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kein Ansprechen der Erstlinienchemotherapie: Kein Ansprechen wurde definiert als PD als bestes Ansprechen auf die Erstlinientherapie oder SD als bestes Ansprechen nach mindestens 4 Zyklen der Erstlinienchemotherapie (z. B. mit R-CHOP) mit einer SD-Dauer von nicht mehr als 6 Monaten nach der letzten Dosis Chemotherapie; Patientinnen und Patienten, die eine Erstlinienchemotherapie nicht vertragen haben, werden ausgeschlossen.</li> <li>○ Kein Ansprechen der zweiten oder weiteren Therapielinien: Kein Ansprechen wurde definiert als PD als bestes Ansprechen auf die letzte Therapie oder SD als bestes Ansprechen nach mindestens 2 Zyklen der letzten Therapielinie mit SD-Dauer nicht mehr als 6 Monate nach der letzten Dosis.</li> <li>○ Refraktär nach autologer SZT: Refraktär war definiert als Auftreten der Krankheitsprogression oder eines Rezidivs <math>\leq 12</math> Monate nach autologer SZT (bei rezidierten Patientinnen und Patienten ist das Vorliegen von durch Biopsie bestätigtem Wiederauftreten obligatorisch) oder als kein Ansprechen oder Auftreten eines Rezidivs nach der letzten Therapielinie einer Salvage-Therapie (falls eine Salvage-Therapie nach einer autologen SZT gegeben wurde).</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienteilnehmende mussten eine Vortherapie erhalten haben, einschließlich einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper sowie einer Chemotherapie mit Anthrazyklinen; Studienteilnehmende mit TFL mussten eine Vortherapie erhalten haben, die auf das folliculäre Lymphom abgezielt hat und anschließend eine Chemotherapie-refraktäre Erkrankung mit einer Transformation zum DLBCL aufweisen.</li> <li>• Messbare Erkrankung (nachgewiesen an mind. einer Läsion) nach den „Revised IWG Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)“.</li> <li>• MRT-Befund des Gehirns, der keinen Befall oder Verdacht eines Befalls des ZNS zeigt.</li> <li>• ECOG-Status von 0 oder 1.</li> <li>• Absolute Neutrophilenanzahl <math>\geq 1.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• Absolute Lymphozytenanzahl <math>\geq 100/\mu\text{l}</math></li> <li>• Thrombozytenzahl (platelet count) <math>\geq 75.000/\mu\text{l}</math></li> <li>• Adäquate Funktion von Knochenmark, Nieren, Leber, Lunge und Herz (Details zur Definition der adäquaten Funktion wurden entsprechend im Studienprotokoll festgelegt).</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgeschichte einer Malignität außer nicht-melanozytärer Hautkrebs, Carcinoma in situ oder folliculäres Lymphom, es sei denn, die vergangenen 3 Jahre waren krankheitsfrei.</li> <li>• Autologe SZT innerhalb von 6 Wochen vor der geplanten Therapie mit Axicabtagen-Ciloleucel.</li> <li>• Vorgeschichte einer allogenen SZT.</li> <li>• Vorangegangene zielgerichtete Therapie gegen CD19 mit Ausnahme von Patientinnen und Patientinnen, die in dieser Studie Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und für eine erneute Behandlung infrage kommen (eine erneute Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel war erlaubt).</li> <li>• Vorangegangene Therapie mit einem chimären Antigenrezeptor (CAR) oder einer anderen genetisch modifizierten T-Zell-Therapie.</li> <li>• Vorliegen einer Infektion (bakterielle, virale oder Pilzinfektion), die unkontrolliert ist oder intravenöse Antibiotika-Behandlung benötigt.</li> <li>• Vorgeschichte oder Vorliegen einer Störung des ZNS, wie z. B. Anfallsleiden, zerebrovaskuläre Ischämie/Hämorrhagie, Demenz, Erkrankungen des Kleinhirns oder jegliche Autoimmunerkrankung mit Beteiligung des ZNS.</li> <li>• (Potentielle) Studienteilnehmende mit einer kardialen arteriellen oder einer kardialen ventrikulären Lymphom-Beteiligung.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung																							
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vorgeschichte mit einem Herzinfarkt, einer Herz-Angioplastie oder einem Herz-Stent, einer instabilen Angina oder anderen bedeutsamen Herzerkrankung innerhalb von 12 Monaten vor dem potentiellen Studieneinschluss.</li> <li>Auftreten einer Thrombose in tiefen Venen oder einer Lungenembolie innerhalb von 6 Monaten vor dem potentiellen Studieneinschluss.</li> </ul>																							
<b>Intervention und Zahl der Patienten</b>	<p><b>Vorbereitung der Intervention</b></p> <p>Alle Studienteilnehmenden bekamen als Vorbereitung auf die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel eine Leukapherese (zur Gewinnung der Leukozyten, die für die individuelle Herstellung von Axicabtagen-Ciloleucel dienen). Die Zeit (Median) von der Leukapherese bis zur Infusion des Medikamentes lag bei 23 Tagen (Spanne: 15–72). Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmenden mit einer konditionierenden Chemotherapie zur Lymphodepletion vorbehandelt. Die Chemotherapie bestand aus 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. Cyclophosphamid und 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. Fludarabin. Die Konditionierungsphase wurde an Tag -5, -4 und -3 verabreicht. Andere Anti-Lymphom-Therapien waren während der Vorbereitung nicht vorgesehen.</p> <p><b>Dosierung</b></p> <p>Die Dosierung für die Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel betrug als Zieldosis 2 × 10<sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht in ca. 68 ml (± 20 %; 1,6 × 10<sup>6</sup> bis 2,4 × 10<sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht). Die Minimaldosis betrug 1 × 10<sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht, während die Maximaldosis 2 × 10<sup>8</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen betrug (für alle Studienteilnehmende, die mehr als 100 kg wiegen).</p> <p><b>Anzahl Patientinnen und Patienten mit DLBCL, TFL und PMBCL in der Studienpopulation</b></p> <p>In Phase I galten die Studienteilnehmenden als eingeschlossen, wenn die Einverständniserklärung unterzeichnet war und die Studieneignung erfüllt war. In Phase II galten die Studienteilnehmenden als eingeschlossen, wenn neben der unterzeichneten Einverständniserklärung und der erfüllten Studieneignung auch die Leukapherese begonnen wurde.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studienpopulation<sup>1)</sup></th> <th rowspan="2">Phase I N (%)</th> <th colspan="3">Phase II</th> </tr> <tr> <th>Kohorte 1 N (%)</th> <th>Kohorte 2 N (%)</th> <th>Gesamt N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienteilnehmende mit DLBCL</td> <td>8 (100)</td> <td>81 (100)</td> <td>0</td> <td>81 (73)</td> </tr> <tr> <td>Studienteilnehmende mit TFL</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>21 (70)</td> <td>21 (19)</td> </tr> <tr> <td>Studienteilnehmende mit PMBCL</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>9 (30)</td> <td>9 (8)</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Angaben beziehen sich auf alle eingeschlossenen Studienteilnehmenden. Die hier angegebene Diagnostik bezieht sich auf die Diagnose des ärztlichen Prüfpersonals.</p>	Studienpopulation <sup>1)</sup>	Phase I N (%)	Phase II			Kohorte 1 N (%)	Kohorte 2 N (%)	Gesamt N (%)	Studienteilnehmende mit DLBCL	8 (100)	81 (100)	0	81 (73)	Studienteilnehmende mit TFL	0	0	21 (70)	21 (19)	Studienteilnehmende mit PMBCL	0	0	9 (30)	9 (8)
Studienpopulation <sup>1)</sup>	Phase I N (%)			Phase II																				
		Kohorte 1 N (%)	Kohorte 2 N (%)	Gesamt N (%)																				
Studienteilnehmende mit DLBCL	8 (100)	81 (100)	0	81 (73)																				
Studienteilnehmende mit TFL	0	0	21 (70)	21 (19)																				
Studienteilnehmende mit PMBCL	0	0	9 (30)	9 (8)																				
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>Ort der Durchführung</b></p> <p>Die Studie wurde in 24 Studienzentren (23 in den USA und 1 in Israel) durchgeführt.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p>Die erste Person (Studienbeginn) wurde am 21.04.2015 eingeschlossen. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckt sich bis zu 15 Jahre nach Studienbeginn.</p> <p>Für Studie ZUMA-1 liegen verschiedene Datenschnitte vor (siehe auch Kapitel 2.5.4):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Interimsanalyse 1 (für Phase II, Kohorte 1): Erste Analyse in Phase II nach 20 Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis von 1 × 10<sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 3 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde (futility analysis).</li> <li>Interimsanalyse 2 (für Phase II, Kohorte 1): Erste Analyse in Phase II nach 50 Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis von 1 × 10<sup>6</sup> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren</li> </ol>																							

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Ansprechen auf die Therapie nach 3 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde.</p> <p>3. Primäranalyse für Phase II (Datenschnitt 27.01.2017): Die Primäranalyse wurde durchgeführt, wenn die geplanten Studienteilnehmenden in beiden Kohorten erreicht wurden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kohorte 1: Erste Analyse in Phase II nach 72 Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis von <math>1 \times 10^6</math> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 6 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde.</li> <li>○ Kohorte 2: Erste Analyse in Phase II nach 20 Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis von <math>1 \times 10^6</math> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 6 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde.</li> </ul> <p>4. Updateanalyse für Phase II (Datenschnitt 11.08.2017): Diese Analyse wurde als Addendum an den Studienbericht für die Primäranalyse angehängt (war nicht a priori geplant). In diese Analyse wurden alle Studienteilnehmende der Kohorten 1 und 2 eingeschlossen, die mindestens eine Dosis von <math>1 \times 10^6</math> Anti-CD19-CAR-T-Zellen/kg Körpergewicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben und deren Ansprechen auf die Therapie nach 12 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel beurteilt wurde.</p> <p>Die Studie ist noch laufend und für Kohorte 3 konnten aus den Unterlagen des pU keine Daten zu Wirksamkeits- oder Sicherheitsendpunkten entnommen werden. Der EMA lagen allerdings bereits Daten (eine Interimsanalyse) der Kohorte 3 vor [16]. Demnach erhielten bereits 34 Studienteilnehmende eine Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel, davon waren 7 an TFL und 6 an PMBCL erkrankt. Geplantes Studienende ist laut Studienregistereintrag Oktober 2034 [29].</p>
<b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll und SAP</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I: Inzidenz von UE, definiert als dosislimitierende Toxizität</li> <li>• Phase II: Objektive Ansprechrate (ORR, zusammengesetzt aus CR und PR nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase I: Objektive Ansprechrate (ORR, zusammengesetzt aus CR und PR nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals)</li> <li>• Phase II: Objektive Ansprechrate nach Beurteilung eines IRRC</li> <li>• Dauer des Ansprechens nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals</li> <li>• Bestes Ansprechen nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals</li> <li>• Progressionsfreies Überleben nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals</li> <li>• Dauer des Ansprechens und bestes Ansprechen nach Beurteilung durch den zentralen Begutachter</li> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Auftreten von UE</li> <li>• Inzidenz und Persistenz von Antikörpern gegen Axicabtagen-Ciloleucel und Antikörpern gegen Fremdbestandteile des Produkts</li> <li>• Konzentrationen und Persistenz von Anti-CD19-CAR-T-Zellen im Blut</li> <li>• Spiegel und Persistenz von Zytokinen in Serumproben</li> <li>• Auftreten signifikanter Laborabweichungen</li> <li>• Patientenanteil mit einem positiven RCR-Test im Blut</li> </ul> <p>Die Erfassung der Sicherheit umfasste Tests zu klinischen Laborparametern, körperliche Untersuchungen mit Vitalparametern und Sauerstoffsättigung, UE, neurologische Beurteilung und Testungen auf RCR und Antikörper gegen Axicabtagen-Ciloleucel oder bovines Serumalbumin. Einige der genannten Sicherheitsendpunkte sind vom pU auch als sekundäre Endpunkte gelistet.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Objektive Ansprechrate nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals bei Studienteilnehmenden, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben.</li> <li>• Objektive Ansprechrate nach Beurteilung durch den zentralen Begutachter (IRRC) bei Studienteilnehmenden, die erneut Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben.</li> <li>• Veränderung der Tumor-Last (gegenüber der Baseline-Messung) nach Beurteilung des ärztlichen Prüfpersonals.</li> <li>• Veränderung der Tumor-Last (gegenüber der Baseline-Messung) nach Beurteilung durch den zentralen Begutachter (IRRC).</li> <li>• Auftreten von autologer und allogener SZT nach Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel.</li> <li>• Auftreten und Typ der konsekutiven Anti-Krebs-Therapie.</li> <li>• Auftreten von Begleitmedikation, die für die Therapie des CRS und der neurologischen Ereignisse (Neurotoxizität) angewendet werden.</li> <li>• Spiegel der verschiedenen Lymphozyten im Blut.</li> </ul>
<p><b>Subgruppenanalysen</b></p>	<p>Laut SAP (Version 2.0 vom 28.08.2016) wurden diverse Subgruppenanalysen für Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte geplant.</p> <p>Für folgende Merkmale wurden Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte geplant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG- Status</li> <li>• Alter zu Baseline</li> <li>• Lymphom-Entität (DLBCL, TFL, PMBCL)</li> <li>• Therapielinie (primär refraktär, refraktär nach Zweitlinientherapie, refraktär nach mehr als 2 Therapielinien, refraktär nach autologer SZT)</li> <li>• Tumor-Expression von CD19 vor der Therapie</li> <li>• Krankheitsstadium (I oder II vs. III oder IV)</li> <li>• Krankheitsausprägung beurteilt durch das ärztliche Prüfpersonal zum Zeitpunkt des Screenings (basierend auf Auftreten von B-Symptomatik, bulky disease und extranodalem Befall)</li> <li>• IPI-Status zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Anzahl der vorangehenden Chemotherapie(n)</li> <li>• Tumor-Last zu Baseline</li> </ul> <p>Folgende Variablen wurden für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte geplant (hier nur eine Auswahl dargestellt):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG- Status</li> <li>• Alter zu Baseline</li> <li>• Lymphom-Entität (DLBCL, TFL, PMBCL)</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Therapielinie (primär refraktär, refraktär nach Zweitlinientherapie, refraktär nach mehr als 2 Therapielinien, refraktär nach autologer SZT)</li> <li>• Tumor-Last zu Baseline</li> <li>• Maximale Ausprägung der CAR-T-Zell-Expansion nach der Infusion</li> <li>• Dosierung der CAR-T-Zellen (Anzahl der CAR-T-Zellen)</li> <li>• Absolute Lymphozytenanzahl zu Baseline</li> </ul> <p>Weiterhin werden noch für weitere explorative Subgruppenanalysen weitere Variablen genannt, z. B. DLBCL-Subtyp (GCB- vs. ABC-Subtyp).</p>

Abkürzungen: ABC: Aktivierter B-Zell-Typ; CAR-T: T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor; CD19 / 20: Cluster of differentiation (cluster of designation) 19 / 20 molecule; CR: Komplettes Ansprechen; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; GCB: Keimzentrum-B-Zell-Typ; IPI: Internationaler Prognostischer Index; IRRC: Independent Radiology Review Committee; IWG: International Working Group; NHL: Non-Hodgkin-Lymphom; ORR: Gesamtansprechrate; PD: Progressive Erkrankung; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: Teilweises Ansprechen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; R-CHOP: Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n mit Rituximab; RCR: Replication Competent Retrovirus; SAP: Statistischer Analyseplan; SD: Stabile Erkrankung; SZT: Stammzelltrans-

plantation; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom; THRBCL: T-Zell-/Histiocyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; WHO: Weltgesundheitsorganisation; ZNS: Zentrales Nervensystem.

## Studienverlauf

Der Studienverlauf von ZUMA-1 ist in verschiedene Abschnitte gegliedert (siehe Abbildung 4).

Die Studie begann mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. Beim anschließenden Screening wurde die Studieneignung der Patientinnen und Patienten anhand der Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Dazu gehören u. a. folgende Untersuchungen: Elektrokardiogramm, Echokardiogramm, Kernspintomographie des Gehirns, PET-CT (Nacken, Brust, Bauch und Becken), Knochenmarkspunktion und neurologische Untersuchung (inklusive Erfassung kognitiver Beeinträchtigungen mittels Mini-Mental-Status-Test).

Wenn ein/e potentielle/r Studienteilnehmer/in geeignet war und keine klinisch relevante Infektion aufwies, wurde die Leukapherese durchgeführt. Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva sollten 7 Tage vor der Leukapherese vermieden werden. Am Tag der geplanten Leukapherese erfolgte nochmals eine Untersuchung, die neben Laborwerten (auch am Tag zuvor möglich) unter anderem auch die Erfassung von UE und Begleitmedikation berücksichtigten. Erst nach Beginn der Leukapherese galt ein/e Studienteilnehmende/r als eingeschlossen. Dies galt für Phase II; in Phase I galt ein/e potentielle/r Studienteilnehmende/r als eingeschlossen, wenn sie/er die Einschlusskriterien erfüllte und die Einverständniserklärung unterzeichnet hatte. Bei der anschließenden 12- bis 15-Liter-Leukapherese sollten ca.  $5-10 \times 10^9$  einkernige Zellen gewonnen werden, welche anschließend verpackt und an den Hersteller geschickt wurden.

Vor Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel wurde eine konditionierende Chemotherapie (mit Cyclophosphamid und Fludarabin zur Lymphodepletion) als Vortherapie im ambulanten Setting durchgeführt. Die Chemotherapie wurde an Tag -5, -4 und -3 verabreicht. Voraussetzung für die konditionierende Chemotherapie war u. a., dass keine Infektion oder eine kardiale Dysfunktion vorlag.

Nach der konditionierenden Chemotherapie wurden die Studienteilnehmenden zur Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel für mindestens 7 Tage hospitalisiert. Voraussetzung für die Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel war u. a., dass keine Infektion oder kardiale Dysfunktion vorlag. Kortikosteroide oder andere Immunsuppressiva sollten 5 Tage vor Verabreichung von Axicabtagen-Ciloleucel vermieden werden.

Wenn die Voraussetzungen für die Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel nicht erfüllt waren, wurde die Verabreichung verschoben, bis die Voraussetzungen erfüllt waren. Falls sich die Verabreichung um mehr als 2 Wochen verschoben hatte, musste die konditionierende Chemotherapie wiederholt werden, es sei denn, das ärztliche Prüfpersonal und der „Medical Monitor“ des pU stimmten überein, dass die konditionierende Chemotherapie nicht wiederholt werden musste. In allen Fällen einer Verschiebung der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel sollte der „Medical Monitor“ des pU informiert werden.

Die Hospitalisierung der Studienteilnehmenden sollte nach Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel mindestens 7 Tage andauern und Studienteilnehmende durften in der Regel (das ärztliche Prüfpersonal konnte auch eine Empfehlung geben) im Anschluss erst das Krankenhaus verlassen, wenn alle nicht-hämatologischen Toxizitäten in Bezug auf Axicabtagen-Ciloleucel abgeklungen waren ( $\leq$  Grad 1).

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus können die Studienteilnehmenden noch ein Zytokin-Freisetzungssyndrom oder neurologische Ereignisse erleiden. Um dies rechtzeitig zu erkennen,

sollten Studienteilnehmende und deren Familienmitglieder oder Betreuungspersonen bezüglich folgender Symptome aufgeklärt werden: Fieber, Dyspnoe, Verwirrtheit, Aphasie, Dysphasie, Somnolenz, Enzephalopathie, Ataxie und Tremor. Sollten die Studienteilnehmenden diese Symptome entwickeln, so sollten sie sich umgehend beim Studienleiter melden oder ärztliche Hilfe aufsuchen.

Die nachfolgenden Studienvisiten (geplant nach Krankenhausentlassung) fanden erneut im Krankenhaus statt und zwar in folgenden Intervallen nach der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel: Woche 2 ( $\pm 2$  Tage), Woche 4 ( $\pm 3$  Tage), in Monat 2 ( $\pm 1$  Woche) sowie in Monat 3 ( $\pm 1$  Woche). Dabei wurden u. a. folgende Untersuchungen zur Beurteilung des Tumors durchgeführt: PET-CT, ggf. Knochenmarkspunktion, Laborparameter und UE.

Sollte ein Nicht-Ansprechen (weder CR noch PR) während des Post-Treatment-Follow-up (Woche 2 bis Monat 3) auftreten oder ein Progress vorliegen (zu jedwedem Zeitpunkt während des Post-Treatment-Follow-up) und ein/e Studienteilnehmende/r gleichzeitig nicht für eine erneute Behandlung (retreatment) infrage kommen oder nicht nochmal behandelt werden möchte, so wurde die/der Studienteilnehmende sofort zu Studienvisite Monat 3 zugewiesen. Geplant war, ein Ansprechen der Therapie während des Post-Treatment-Follow-up u. a. mittels PET-CT zu Woche 4 und Monat 3 nach Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel zu erheben.

Nach der dreimonatigen Nachbeobachtung erfolgte ein langfristiges Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus sowie des Überlebens. Gezielte Sicherheitsendpunkte wurden erfasst. Die Visiten waren anfangs alle 3 Monate bis zu Monat 18, dann alle 6 Monate bis zu 5 Jahre und schließlich jährlich für maximal 15 Jahre geplant. Dabei wurden u. a. folgende Untersuchungen zur Beurteilung des Tumors durchgeführt: Überlebensstatus, PET-CT, Laborparameter und gezielte UE.

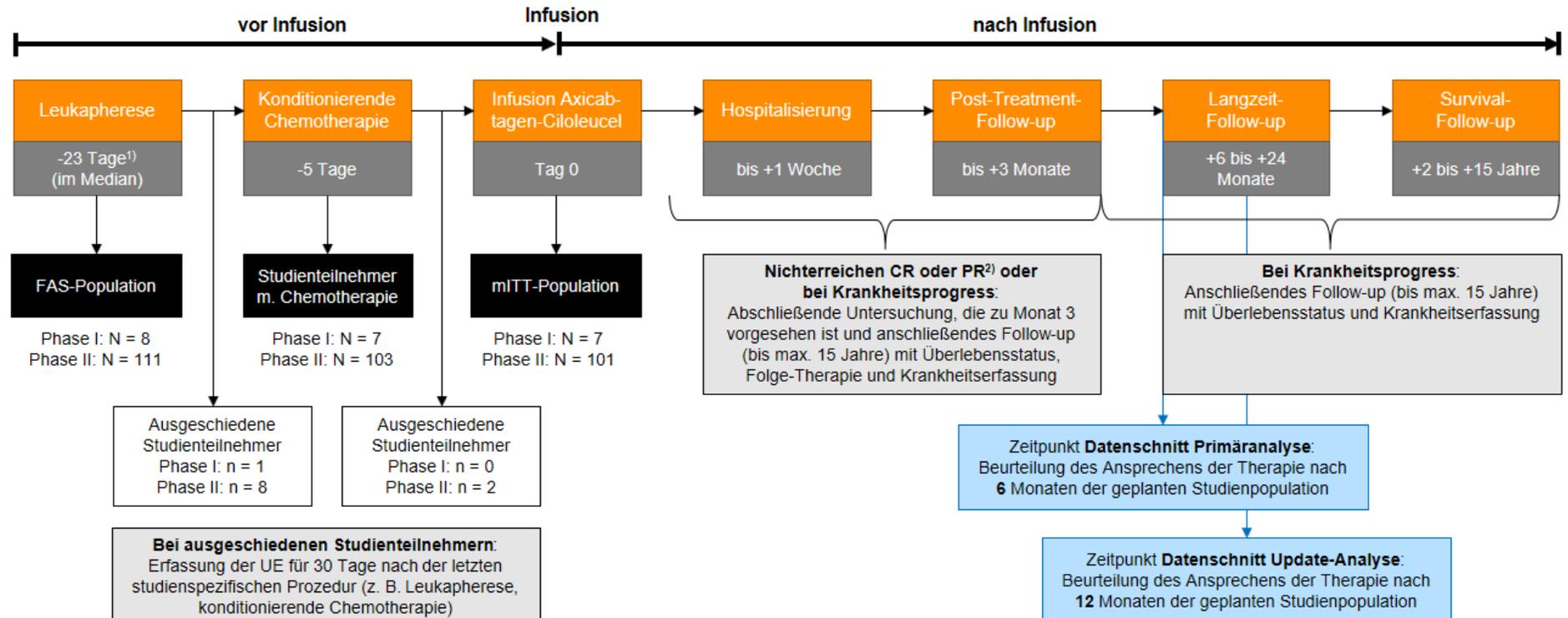
Für den Fall einer Krankheitsprogression wird der Überlebensstatus sowie die Art der folgenden Anti-Lymphom-Therapie erfasst (bis zum Studienende, also maximal 15 Jahre).

Für alle Studienteilnehmenden, die eine Leukapherese, aber nicht Axicabtagen-Ciloleucel erhalten haben, wurden folgende Daten erhoben: Art der folgenden Anti-Lymphom-Therapie, Überlebensstatus, Beurteilung des Krankheitsstatus (erfasst nach „standard care“), UE und Begleitmedikation (bis zu 30 Tage nach der letzten Studienteilnahme nach Protokoll wie z. B. konditionierende Chemotherapie).

Für alle Studienteilnehmenden, für die ein CR oder PR vorlag (bei der Untersuchung zu Monat 3), kam unter folgenden Bedingungen eine erneute Behandlung (retreatment) mit Axicabtagen-Ciloleucel infrage: Vorliegen einer Krankheitsprogression nach mehr als 3 Monaten nach der Gabe von Axicabtagen-Ciloleucel, Expression des CD19-Oberflächenantigens im Tumor (bestätigt durch Biopsie), Erfüllung der Studieneignung (außer des Ausschlusskriteriums der vorangegangenen zielgerichteten Therapie gegen CD19), keine weitere Anti-Lymphom-Therapie, kein Erleiden einer dosislimitierenden Toxizität in Phase I oder einer vergleichbaren Toxizität in Phase II, erlittene Toxizitäten in Bezug auf die konditionierende Chemotherapie (mit Ausnahme der Alopezie) sollten abgeklungen sein (Grad  $\leq 1$  oder Rückgang zu Baseline-Niveau) und die Studienteilnehmenden sollten keine bekannten neutralisierenden Antikörper haben (Ausnahme: falls Teilnehmende einen nicht neutralisierenden HAMA (menschlicher Anti-Maus-Antikörper) oder HABA (menschlicher Anti-Rinder-Antikörper) entwickeln, sollten sie erneut mit Axicabtagen-Ciloleucel behandelt werden).

Eine erneute Behandlung mit Axicabtagen-Ciloleucel sollte immer in Abstimmung mit dem „medical monitor“ des pU vorgenommen werden. Pro Studienteilnehmenden war maximal eine erneute Behandlung möglich.

## Studienverlauf und Erhebungszeiträume der Phase II in der ZUMA-1-Studie



<sup>1)</sup> Die Leukapherese fand im Median 23 Tage (Spanne: 15–72) vor der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel statt. Dies ist ein empirischer Wert, da kein festgelegter Zeitraum geplant war. Bei den anderen Angaben zu den Zeiträumen sind die geplanten Angaben dargestellt.

<sup>2)</sup> Das Ansprechen der Therapie wurde u. a. mittels PET-CT erfasst. Ein PET-CT war in Woche 4 und nach 3 Monaten nach der Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel im Post-Treatment-Follow-up geplant.

Abbildung 4: Graphische Darstellung der verschiedenen Abschnitte der Studie ZUMA-1 (in Phase II); Zeitpunkt 0 ist die Infusion von Axicabtagen-Ciloleucel (eigene Abbildung)