

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

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

Wirkstoff: Tisagenlecleucel (nAWG)

Datum der Veröffentlichung: 1. September 2022

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 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	10
2.3 Endpunkte	15
2.3.1 Mortalität	15
2.3.2 Morbidität	16
2.3.3 Lebensqualität	19
2.3.4 Sicherheit	21
2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte	24
2.4 Statistische Methoden	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	27
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	27
3.2 Mortalität	31
3.3 Morbidität	31
3.4 Lebensqualität	32
3.5 Sicherheit	32
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse	41
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel	41
4.2 Design und Methodik der Studie	41
4.2.1 Studienpopulation	42
4.2.2 Indirekter Vergleich ReCORD-FL	43
4.3 Mortalität	45
4.4 Morbidität	46
4.5 Lebensqualität	46
4.6 Sicherheit	47
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	50
Referenzen	51
Anhang	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ELARA.....	10
Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie ELARA	13
Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ELARA.....	15
Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ELARA	24
Tabelle 6: Allgemeine Angaben der Studie ELARA; Enrolled-Set (Datenschnitt: 03.08.2021) ...	27
Tabelle 7: Charakterisierung der Population der Studie ELARA; Enrolled-Set (Datenschnitt: 03.08.2021)	28
Tabelle 8: Gesamtüberleben in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08 2021)	31
Tabelle 9: Komplettremissionsrate gemäß Bewertung durch IRC und ärztliches Prüfpersonal in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)	31
Tabelle 10: Zusammenfassung der UE in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021).....	33
Tabelle 11: Gesamtraten der UE exklusive krankheitsbezogener Ereignisse aus der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021).....	34
Tabelle 12: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021).....	35
Tabelle 13: UE CTCAE-Grad ≥ 3 in ≥ 5 % der Studienpersonen in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)	37
Tabelle 14: SUE in ≥ 5 % der Studienpersonen in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)	38
Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)	39
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ELARA	50
Tabelle 17: Zusammensetzung des Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)	53
Tabelle 18: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ReCORD-FL	53
Tabelle 19: Wesentliche nicht berücksichtigte Ein- und Ausschlusskriterien im indirekten Vergleich.....	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ELARA..... 13

Abkürzungsverzeichnis

AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CAR	Chimärer Antigenrezeptor
CR	Komplettremission (Complete Remission)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
EAS	Efficacy Analysis Set
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D-VAS	Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FACT-LymS	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Subscale
FACT-Lym TOI	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma Trial Outcome Index
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
SZT	Stammzelltransplantation
IEAS	Interim Efficacy Analysis Set
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
PD	Progressive Erkrankung (Progressive Disease)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
PR	Partielle Remission (Partial Remission)
PRO	Patient-Reported Outcome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RWE	Real World Evidence
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SF-36	Short Form 36

SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TTNT	Zeit bis zur Folgebehandlung (Time to Next Treatment)
UE	Unerwünschtes Ereignis
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 Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Tisagenlecleucel zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tisagenlecleucel in seiner Sitzung am 23. August 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. Mai 2022 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. September 2022 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 [11]:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem folliculärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Folgende Angaben zu Dosierung und Vorbehandlung sind in der Fachinformation beschrieben:

- Dosierung bei erwachsenen Personen mit folliculärem Lymphom: $0,6\text{--}6,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht).
- Es wird empfohlen, bei der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (LDC) folgendes Behandlungsschema anzuwenden: Fludarabin (täglich 25 mg/m^2 i. v. über 3 Tage) und Cyclophosphamid (täglich 250 mg/m^2 i. v. über 3 Tage, beginnend mit der ersten Fludarabin-Dosis).

Wenn es bei der Patientin / dem Patienten früher unter Cyclophosphamid zu einer hämorrhagischen Zystitis 4. Grades kam oder sie/er auf ein Behandlungsschema mit Cyclophosphamid, das kurz vor der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion durchgeführt wurde, nicht ansprach, ist wie folgt vorzugehen: Bendamustin (täglich 90 mg/m^2 i. v. über 2 Tage).

- Um potentielle akute Infusionsreaktionen zu vermeiden wird empfohlen Patientinnen und Patienten ca. 30–60 Minuten vor der Infusion von Tisagenlecleucel Paracetamol und Diphenhydramin zu geben.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
ELARA ¹⁾	Ja	Ja	Ja	
Studien zu externen Kontrollen				
ReCORD-FL ²⁾	Ja	Ja	Nein	Hinreichende Vergleichbarkeit mit der Studie ELARA nicht gegeben (Charakteristika der Studienpopulation und Datenverfügbarkeit).

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

²⁾ Im Rahmen des Zulassungsverfahrens bei der EMA eingereicht.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Für die Auswertungen für das Nutzendossier wird die zulassungsbegründete Phase-II-Studie ELARA herangezogen. Die in der Studie verwendete Dosierung entspricht der der Fachinformation.

Da es sich bei der zulassungsrelevanten Studie ELARA um eine einarmige, nicht vergleichende Studie mit der Prüfmedikation handelt, legt der pU einen indirekten Vergleich ohne Brückenkompator zu anderen Therapieoptionen in der Indikation „Follikuläres Lymphom“ vor. Dieser wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Nähere Ausführungen dazu finden sich im Diskussionsteil unter 4.1. Für den indirekten Vergleich legt der pU Auswertungen zu den Endpunktkategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ („Ansprechrate“, „Progressionsfreies Überleben“ und „Zeit bis zur Folgebehandlung“) und keine Daten zu „Sicherheit“ vor.

Zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Tisagenlecleucel [7]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [3]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie CCTL019E2202 (ELARA) [12] [13]
- Statistische Berechnungen zum Datenschnitt vom 03.08.2021 [14]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel basieren auf der Zulassungsstudie ELARA (CCTL019E2202; NCT03568461). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

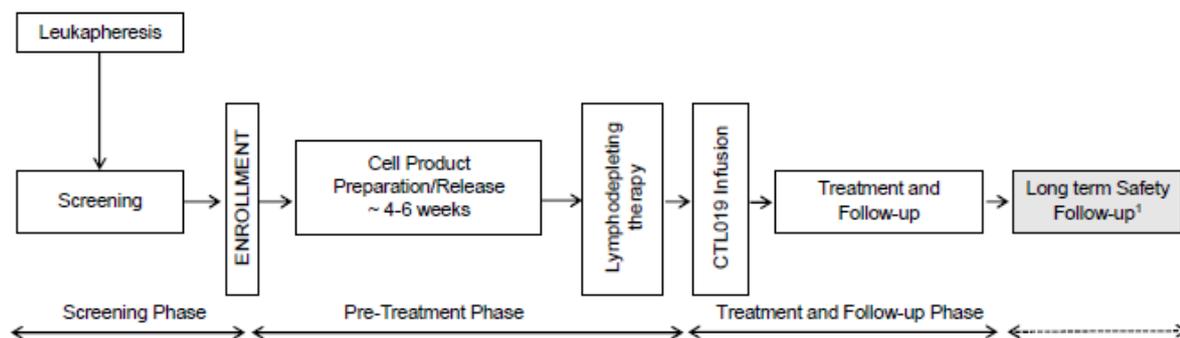
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ELARA

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Die Studie ELARA ist eine einarmige, offene und multizentrische Phase-II-Studie, die noch nicht beendet worden ist. In dieser Studie wird Tisagenlecleucel bei erwachsenen Personen untersucht, die an einem rezidierten oder refraktären folliculären Lymphom leiden und bereits zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben.</p> <p><u>Vor Studieneinschluss</u> Screening und vor Studieneinschluss (10–6 Wochen vor Infusion): Leukapherese (10–8 Wochen vor Infusion) zur Gewinnung von mononuklearen Zellen des peripheren Blutes und Herstellung von Tisagenlecleucel aus nicht mobilisierten Zellen.</p> <p><u>Nach Studieneinschluss</u> Vorbehandlung (8–2 Wochen vor Infusion):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optionale Brückentherapie • Evaluation vor der LDC <p><u>Behandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Falls erforderlich: LDC durch Gabe von Fludarabin oder Cyclophosphamid (1 Woche vor Infusion). • An Tag 0 erfolgt die Infusion mit Tisagenlecleucel. <p><u>Langzeitnachbeobachtung</u> Nach Studienende können die Patientinnen und Patienten an einer Studie zur Langzeitnachbeobachtung mit einer Länge von bis zu 15 Jahren nach der Infusion teilnehmen.</p>
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personen ≥ 18 Jahre. • FL (Grad 1, 2 oder 3a) durch zentrale Pathologieprüfung vor Infusion von Tisagenlecleucel bestätigt. • Von folgenden Kriterien musste mindestens eins zutreffen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär auf eine systemischen Therapie der zweiten oder eine späteren Therapielinie (einschl. Anti-CD-20-Antikörper und Alkylierungsmittel) oder Rezidiv nach Abschluss der zweiten oder einer späteren systemischen Therapie innerhalb von 6 Monaten. ○ Rezidiv während einer Anti-CD-20-Antikörper-Erhaltungstherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Erhaltungstherapie. ○ Rezidiv nach autologer SZT. • Radiologisch messbarer Befund zum Screening, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine nodale Läsion > 20 mm in der Längsachse, dabei unabhängig von der Kurzachse, und/oder ○ extranodale Läsionen (außerhalb des Lymphknotens oder der nodalen Masse, inklusive Leber und Milz) > 10 mm in der Längs- und Kurzachse. • ECOG-PS von 0 oder 1 zum Screening. • Fertiges Leukaphereseprodukt. • Adäquate Lungenfunktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine oder milde Dyspnoe (\leq Grad 1). ○ Sauerstoffsättigung, gemessen durch Pulsoxymetrie, bei Raumluft > 90 %.

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> • Laborwerte, die zum Screening (ohne Transfusion) erreicht werden müssen <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Anzahl an Neutrophilen $\geq 1.000/\text{mm}^3$ ($\geq 1 \times 10^9/\text{l}$) ○ Absolute Anzahl an Lymphozyten $> 300/\text{mm}^3$ ($> 0,3 \times 10^9/\text{l}$) ○ Absolute Anzahl von CD3⁺-T-Zellen $> 150/\text{mm}^3$ ($> 0,15 \times 10^9/\text{l}$) ○ Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ($\geq 50 \times 10^9/\text{l}$) ○ Hämoglobin $\geq 8,0 \text{ g/dl}$ ($\geq 4,9 \text{ mmol/l}$) ○ Serumkreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder eGFR $\geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ○ Alanin-Aminotransferase / Aspartat-Aminotransferase $\leq 5 \times \text{ULN}$ ○ Totales Bilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ (mit Ausnahme von Personen mit Gilbert-Syndrom; Personen mit Gilbert-Syndrom können eingeschlossen werden, wenn das Gesamtbilirubin $\leq 3 \times \text{ULN}$ oder das direkte Bilirubin $1,5 \times \text{ULN}$ liegt). <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evidenz für histologische Transformation. • FL-Grad 3b. • Vorherige Anti-CD19-Therapie. • Vorherige Genterapie. • Vorherige adaptive T-Zell-Therapie. • Vorherige allogene SZT. • Aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems. • Aktive neurologische Autoimmun- oder Entzündungserkrankung. • Hepatitis-B-/Hepatitis-C-Erkrankung oder HIV-positiv. • Unkontrollierte lebensbedrohliche bakterielle, virale oder mykotische Infektion innerhalb von 72 Stunden vor Tisagenlecleucel-Infusion. • Herz- oder kardiale Repolarisationsanomalie: Myokardinfarkt-Vorgeschichte, Angina Pectoris oder Koronararterien-Bypass-Operation innerhalb von 6 Monaten vor Tisagenlecleucel-Infusion. • Klinisch-relevante Herzrhythmusstörung (z. B. ventrikuläre Tachykardie), kompletter Linksschenkelblock, hochgradiger AV-Block (z. B. bifaszikulärer Block, AV-Block 2. oder 3. Grades). <ul style="list-style-type: none"> ○ LVEF $< 45 \%$, nachgewiesen mittels ECHO, MYRA oder MUGA. ○ NYHA-Klasse III oder IV. • Derzeitige oder zurückliegende Malignität mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Angemessen therapiertes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom. ○ In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder der Brust, welches kurativ behandelt worden und seit mindestens 3 Jahren vor Einschluss in die Studie ohne Anzeichen eines Rezidivs ist. ○ Primäres, malignes Karzinom, welches zum Studieneinschluss seit 3 Jahren vollständig reseziert wurde und in vollständiger Remission ist.
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 119 Eingeschlossen (fertiges Leukaphereseprodukt): N = 98 Mit Tisagenlecleucel behandelt: N = 97

Charakteristikum	Beschreibung
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p>Die Studie wurde in 32 Zentren in 12 Ländern durchgeführt. Es wurden in 30 Studienzentren in der USA, Europa (Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Niederlande, Norwegen, Vereinigtes Königreich, Österreich) sowie Japan und Australien Personen mit Tisagenlecleucel behandelt.</p> <p>Erste Visite erste Person: 12.11.2018 Erste Tisagenlecleucel-Infusion: 06.02.2019 Letzte Tisagenlecleucel-Infusion: 22.05.2020 Zwischenanalyse: 26.05.2020 Primäre Analyse: 28.09.2020 Erste Follow-up-Analyse: 29.03.2021 (bei EMA eingereicht) Zweite Follow-up-Analyse: 03.08.2021 (von EMA nachgefordert) Voraussichtlicher Studienabschluss gemäß pU/Dossier: November 2025</p> <p>Die Rekrutierung ist bereits abgeschlossen.</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt Komplettremissionsrate gemäß IRC.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtremissionsrate. • Dauer des Ansprechens. • Progressionsfreies Überleben. • Gesamtüberleben. • UE • AESI • FACT-Lym • EQ-5D-VAS • SF-36
Subgruppenanalysen	<p>Laut Studienprotokoll präspezifizierte Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre). • Geschlecht (männlich, weiblich). • Herkunft (asiatisch, afroamerikanisch, amerikanisch, europäisch, andere, unbekannt). • Ethnie. • FLIPI-Score bei Studieneinschluss. • FL-Grad: 1, 2, 3a. • Anzahl der vorherigen Therapielinien (≤ 2 Linien, 3–4 Linien, > 4 Linien). • Vorbehandelt mit PI3K-Inhibitor (naiv, vorbehandelt). <p>Im klinischen Studienreport wurden weitere Subgruppenanalysen berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vorherige autologe SZT (ja, nein). • Krankheitsstatus vor vorheriger anti-neoplastischer Therapie (rezidiert, refraktär). • Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 24 Monaten nach Initiierung einer Erstlinientherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper (ja, nein). • Bulky Disease bei Baseline (ja, nein). • Brückenchemotherapie (ja, nein). • LDH bei Studieneintritt (≤ ULN, > ULN). • Behandlung mit Lenalidomid + Rituximab (naiv, vorbehandelt). • US-Studienzentren (ja, nein). • Gesamttumormasse zu Baseline (niedrige Tumorlast, hohe Tumorlast). • Doppelt refraktär (ja, nein).

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; AV: Atrioventrikulär; ECHO: Echokardiographie; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; EMA: European Medicines Agency; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FL: Follikuläres Lymphom; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; LDH: Laktat-Dehydrogenase; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association; PI3K: Phosphoinositid-3-Kinasen; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form 36; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.



¹) Das Langzeit-Sicherheits-Follow-up wird unter einem separaten Studienprotokoll durchgeführt.

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ELARA

Protokolländerungen

In den Studienunterlagen wurde neben dem Original-Protokoll vom 29.03.2018 das Protokoll-Amendment zum 24.11.2021 eingereicht. Das Amendment wurde nach der letzten Tisagenlecleucel-Infusion einer Studienperson und ebenfalls nach den eingereichten Datenschnitten von März 2021 und August 2021 vorgenommen. Da die Änderungen nicht die Auswertungen betreffen, liegen für die vorliegende Nutzenbewertung keine relevanten Änderungen vor.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention in der Studie ELARA

Intervention
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>Leukapherese</u></p> <p><u>Brückentherapie</u></p> <p>Falls erforderlich; mögliche Wirkstoffe für die Brückentherapie waren nicht präspezifiziert. Es gab jedoch Einschränkungen bezüglich nicht erlaubter Medikation vor Tisagenlecleucel-Infusion.</p> <p>Behandlung</p> <p>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion¹⁾: Gabe von Fludarabin (25 mg/m² i. v. täglich für 3 Dosen) und Cyclophosphamid (250 mg/m² i. v. täglich für 3 Dosen).</p> <p>Wenn Person nicht geeignet für diese Option: Gabe von Bendamustin 90 mg/m² i. v. täglich für 2 Tage.</p> <p><u>Prämedikation</u></p> <p>Alle Studienteilnehmenden sollten Acetaminophen und Diphehyramin oder ein anderes H1-Antihistaminikum erhalten. Sollte Fieber weiterhin bestehen, können nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamente verabreicht werden.</p> <p><u>Tisagenlecleucel-Infusion</u></p> <p>Einmalige Infusion von 0,6–6,0 x 10⁸ CAR-positiven T-Zellen.</p>

Intervention**Begleitmedikation**

Studienteilnehmende mit moderatem bis schwerem CRS sollen Tocilizumab erhalten.

Nicht erlaubte Begleitmedikation vor Tisagenlecleucel-Infusion

- Steroide
- Steroide oder immunsupprimierende Medikamente
- Anderweitige Antikörper Therapie
- Prophylaxe zur Vermeidung von ZNS-Erkrankungen
- Intrathekale Methoden
- Strahlentherapie
- Nicht zugelassene Medikamente
- Lebendimpfstoffe
- Granulozyten Makrophagen Stimulierender Faktor
- Antiproliferative Therapie

¹⁾ Darf ausgelassen werden, sollte eine signifikante Zytopenie (Leukozyten < 1.000 Zellen/ μ l, absolute Lymphozytenzahl < 200/ μ l) oder weitere Bedingung vorliegen, die eine LDC ausschließt.

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; ZNS: Zentrales Nervensystem.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel werden die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen; ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ELARA

Zusammenfassung der Endpunktbewertung	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> • Komplettrmissionsrate¹⁾ • Gesamtrmissionsrate • Dauer des Ansprechens • Bestes Ansprechen 	Morbidität	Ja	Nein ³⁾
Progression <ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben • Zeit bis zur Folgebehandlung 		Ja	Nein
EQ-5D-VAS	Lebensqualität	Ja	Ja
SF-36		Ja	Ja
FACT-Lym		Ja	Ja
Unerwünschte Ereignisse ²⁾	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ Primärer Endpunkt.

²⁾ Laborparameter werden nicht als patientenrelevant erachtet.

³⁾ Die Komplettrmissionsrate wird ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SF-36: Short Form 36;

2.3.1 Mortalität

Gesamtüberleben

Der Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Das Gesamtüberleben ist laut Studienunterlagen definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache.

Sollte das Ereignis bis zum Analysezeitpunkt nicht eingetreten sein, wird die Testperson zum Zeitpunkt des letztmaligen Kontakts zensiert. Außerdem legt der pU Auswertungen für das Gesamtüberleben seit Studieneinschluss (auf Basis des Enrolled-Sets) vor. Für den Studieneinschluss musste ein fertiges Leukaphereseprodukt vorliegen. Lag für eine Person zum Datenschnitt kein Ereignis vor, wurde diese zum letztmaligen Kontaktzeitpunkt zensiert.

Bewertung

Die Operationalisierung ist eingeschränkt nachvollziehbar. Eine CAR-T-Behandlung beginnt laut Leitlinien/Richtlinien mit der Leukapherese. Gemäß Studienprotokoll wurden Personen erst in die Studie eingeschlossen, wenn ein erfolgreiches Leukaphereseprodukt vorlag. Durch die fehlende Nachbeobachtung von Personen, die kein erfolgreiches Leukaphereseprodukt erhielten und somit nicht in die Studie eingeschlossen worden sind, fehlen diese Informationen. Da die CAR-T-Zell-Therapie als Gesamttherapiekonzept gesehen wird, stellt dies eine Abweichung vom ITT-Prinzip dar.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Erhebung des Gesamtüberlebens in der Studie ELARA wird bei Personen, die Tisagenlecleucel erhalten haben, als valide eingeschätzt. Für eine valide Gesamterhebung des Gesamtüberlebens hätten alle Personen weiterbeobachtet werden müssen, die die Leukapherese absolviert haben, unabhängig davon, ob die Qualität des Produkts ausreichend für die Herstellung von Tisagenlecleucel ist oder eine Infusion mit Tisagenlecleucel stattfand.

2.3.2 Morbidität

Ansprechen

Der Endpunkt „Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der primäre Endpunkt „Komplettremissionsrate“ wird ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

„Ansprechen“ umfasst komplette Remission (CR), partielle Remission (PR), stabile Erkrankung (SD) sowie progressive Erkrankung (PD).

Die Definition des Endpunkts „Ansprechen“ und davon abgeleiteter Endpunkte basiert auf den Lugano-Kriterien [1]. Der primäre Endpunkt der Studie ist die Komplettremissionsrate, definiert als Anteil der Personen, welcher ein CR erreicht hat, gemessen von der Zeit der Tisagenlecleucel-Infusion bis Krankheitsprogression oder Start einer neuen Therapie.

Die Erhebung des Ansprechens basiert größtenteils auf PET-CT (Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie) in den ersten Studienmonaten sowie im späteren Studienverlauf auf CT; CT wurde als komplementär zur PET präspezifiziert. Die Gesamtremissionsrate ist eine kombinierte Evaluation der radiologischen und der klinischen Befunde. Die radiologischen Befunde, nach den Lugano-Kriterien bewertet, und die Ergebnisse der Knochenmarkbiopsie werden mit den klinischen Informationen kombiniert.

Das Ansprechen wurde durch ein unabhängiges Bewertungskomitee (IRC) erhoben. Ergänzend wurden Erhebungen durch das Prüfpersonal durchgeführt.

Bestes Ansprechen

„Bestes Ansprechen“ wurde definiert als alle Personen, die ein PR oder CR im FAS erreicht haben.

Dauer des Ansprechens

Zusätzlich zu den Ansprechraten wurde die Dauer des Ansprechens von Personen, die ein CR oder PR erreicht haben, erhoben. Sie ist definiert als die Zeit vom ersten dokumentierten Ansprechen bis zur ersten dokumentierten Progression oder Tod durch Lymphom. Wurde weder ein CR noch ein PR erreicht, wurde die Person bei der letzten Erhebung zensiert. Somit gingen diese Personen nicht in die Auswertung des Endpunkts ein.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Die Erhebung des Endpunkts „Ansprechen“ (einschließlich Komplettremissionsrate, Gesamtremissionsrate, CR, PR, SD und PD) erfolgte nicht symptombezogen, sondern durch radiographische und bildgebende Verfahren sowie Laborparameter.

Validität

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

Progressionsfreies Überleben

Der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz.

Operationalisierung

Beschreibung

Progressionsfreies Überleben ist die Zeit von der Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion bis zur Progression / zum Rezidiv (PD) oder bis zum Tod der Patientin / des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Außerdem liegen Auswertungen im Enrolled-Set vor. Für „Zeit bis zum Ereignis“-Endpunkte wurden laut Studienprotokoll die IWG-Ansprechkriterien verwendet, während für das Ansprechen die Lugano-Kriterien verwendet worden sind.

Personen ohne Ereignis wurden zum letzten adäquaten Auswertungszeitpunkt zensiert. Zensierungsgründe können sein:

- Fehlendes Event.
- Lost to Follow-up.
- Rücknahme der Einverständniserklärung.
- Aufnahme einer Folgebehandlung (inklusive Stammzelltransplantation (SZT)).

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

Dieser Endpunkt kombiniert Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkte. Die Gesamtmortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Eine progressive Erkrankung wird in dieser Operationalisierung durch radiographische Verfahren und Laborparameter bestimmt und ist damit nicht unmittelbar patientenrelevant. Der Endpunkt wird in der Gesamtschau daher als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Validität

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

Zeit bis zur Folgebehandlung

Der Endpunkt „Zeit bis zur Folgebehandlung“ wird in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz in der vorliegenden Operationalisierung.

Operationalisierung

Beschreibung

Der Endpunkt „Zeit bis zur Folgebehandlung“ wurde mit dem SAP-Amendment vom 13.07.2020 noch vor der 1. Interimsanalyse als explorativer Endpunkt hinzugefügt. Laut SAP ist die Zeit bis zum Start einer neuen Anti-Lymphom-Therapie definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Start einer neuen systemischen Anti-Lymphom-Therapie. Neben medikamentöser Therapie wurden ebenfalls Radiotherapie und SZT als neue mögliche Therapie berücksichtigt. Personen ohne Ereignis wurden zum letztmaligen Kontaktzeitpunkt zensiert.

Bewertung

Die Erhebung des Endpunkts „Zeit bis zur Folgebehandlung“ wurde nach Fertigstellung des Studienprotokolls als explorativer Endpunkt im SAP hinzugefügt. Die Auswertungen wurden nur für das Interim Efficacy Analysis Set (IEAS) und Efficacy Analysis Set (EAS) präspezifiziert, der pU reicht aber auch Auswertungen im Enrolled-Set ein. Es liegen keine Informationen über die Umstände der Behandlungsentscheidung in Bezug auf den Beginn der Folgetherapie vor.

Die Operationalisierung wird daher kritisch gesehen.

Patientenrelevanz

Der pU zieht die Ergebnisse zu „Zeit bis zur Folgebehandlung“ heran, um indirekt über das Hinauszögern der Notwendigkeit einer nachfolgenden Anti-Lymphom-Behandlung Aussagen zum Nutzen der Studienmedikation im Sinne einer Krankheits- und Symptomkontrolle treffen zu können.

Kriterien zum Vorliegen einer Therapiebedürftigkeit von Studienpersonen und Gründe für die Entscheidung eine erneute Therapie zu beginnen, werden nicht aufgeführt. Deshalb ist unter der vorliegenden Operationalisierung für „Zeit bis zur Folgebehandlung“ eine Patientenrelevanz nicht gegeben.

Validität

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

EQ-5D-VAS

Der Endpunkt „EQ-5D-VAS“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions – 3 Level Version (EQ-5D-VAS) wurde zur Bestimmung des allgemeinen Gesundheitszustands herangezogen.

Die EQ-5D-VAS ist eine visuelle Analogskala (Spanne: 0–100), auf der die Patientinnen und Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand einschätzen. Dabei entspricht ein Wert von 0 dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand, ein Wert von 100 dem denkbar besten Gesundheitszustand. Der Bezugszeitraum der Gesundheitseinschätzung ist der Tag der Befragung.

Im Studienprotokoll wurde die Auswertung im Tisagenlecleucel-Infusion-Set präspezifiziert. Es finden sich Auswertungen im Enrolled-Set. Es sollten Auswertungen für die Veränderung seit

Baseline durchgeführt werden. Der pU reicht Responderanalysen mit verschiedenen Schwellenwerten ein, die nicht präspezifiziert waren. Der Umgang mit fehlenden Daten ist unklar. Bei Responderanalysen wurden fehlende Daten und Non-Responder zusammen dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar. 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 Tisagenlecleucel-Infusion wird durch die gewählten Erhebungszeitpunkte nicht widerspiegelt.

Die Erhebung des EQ-5D-VAS erfolgte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nur bei Personen, welche die Infusion mit dem Prüfmedikament erhielten und damit nicht in der ITT-Population. Der 1. Erhebungszeitpunkt ist die Screening-Visite. Die gewonnenen Verlaufsdaten spiegeln dadurch nicht die Morbidität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider. Nach einem Progress wird die Erhebung der Patient-Reported Outcomes (PRO) für 2 Visiten fortgesetzt, die Studienperson wird jedoch zum Datum des Progresses oder zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung zensiert.

Die Operationalisierung wird daher kritisch gesehen.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die EQ-5D-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des Gesundheitszustands angesehen.

2.3.3 Lebensqualität

SF-36

Der Endpunkt „SF36“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Zur Erhebung der Lebensqualität wurde Version 2 des Short Form 36 (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 2 Summenskalen („Körperliche Summenskala“ und „Mentale Summenskala“). Die „Körperliche Summenskala“ schließt die Domänen-Skalen für „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“ und „Allgemeine Gesundheitswahrnehmung“ ein. In die „Mentale Summenskala“ 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.

Der pU reicht mehrere Auswertungen zu verschiedenen und geforderten Schwellenwerten ein. Im Studienprotokoll wurde die Auswertung im Tisagenlecleucel-Infusion-Set präspezifiziert. Es finden sich Auswertungen im Enrolled-Set. Es sollten Auswertungen für die Veränderung seit

Baseline durchgeführt werden. Der pU reicht Responderanalysen mit verschiedenen Schwellenwerten ein, die nicht präspezifiziert waren. Der Umgang mit fehlenden Daten ist unklar. Bei Responderanalysen wurden fehlende Daten und Non-Responder zusammen dargestellt.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend 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 Tisagenlecleucel-Infusion wird durch die gewählten Erhebungszeitpunkte nicht widergespiegelt.

Die Erhebung des SF-36 erfolgte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nur bei Personen, welche die Infusion mit dem Prüfmedikament erhielten und damit nicht in der ITT-Population. Der 1. Erhebungszeitpunkt ist die Screening-Visite. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider. Nach einem Progress wird die Erhebung für 2 Visiten fortgesetzt, die Studienperson wird jedoch zum Datum des Progresses oder zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung zensiert.

Die Operationalisierung des SF-36 wird daher kritisch gesehen.

Patientenrelevanz

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

Validität

Der SF-36 (Version 2) ist ein generischer und validierter Fragebogen zur Selbstbeurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch Patientinnen und Patienten.

FACT-Lym

Der Endpunkt „FACT-Lym“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte mittels Version 4 des Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma (FACT-Lym). 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. Im Studienprotokoll wurde die Auswertung im Tisagenlecleucel-Infusion-Set präspezifiziert. Es finden sich Auswertungen im Enrolled-Set. Es sollten Auswertungen für die Veränderung seit Baseline durchgeführt werden. Der pU reicht Responderanalysen mit verschiedenen Schwellenwerten ein, die nicht präspezifiziert waren. Der Umgang mit fehlenden Daten ist unklar. Bei Responderanalysen wurden fehlende Daten und Non-Responder zusammen dargestellt. Im SAP finden sich Ausführungen zu fehlenden Daten innerhalb des Fragebogens.

Bewertung

Die Operationalisierung ist insgesamt nachvollziehbar.

Das Zeitintervall zwischen der erstmaligen Erhebung zum Screening und der nächsten 3 Monate nach der Infusion ist sehr lang und der direkte und möglicherweise nur kurzfristige Effekt der Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion wird durch die gewählten Erhebungszeitpunkte nicht widergespiegelt.

Die Erhebung des FACT-Lym erfolgte ab dem 2. Erhebungszeitpunkt nur bei Personen, welche die Infusion mit dem Prüfmedikament erhielten und damit nicht in der ITT-Population. Der 1. Erhebungszeitpunkt ist die Screening-Visite. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider. Nach einem Progress wird die Erhebung für 2 Visiten fortgesetzt, die Studienperson wird jedoch zum Datum des Progresses oder zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung zensiert.

Die Operationalisierung des FACT-Lym wird daher kritisch gesehen.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum FACT-Lym ist zu beachten, dass der FACT-Lym Total aus den Subskalen FACT-LymS (FACT – Lymphoma Subscale) und FACT-G (FACT – General) besteht. Ferner bildet der FACT-Lym TOI (FACT – Lymphoma Trial Outcome Index) Teilaspekte von FACT-G sowie FACT-LymS ab. Damit können die Ergebnisse der Skalen nicht als voneinander unabhängige Konstrukte und Messungen angesehen werden.

Patientenrelevanz

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

Validität

Die Validität des Endpunkts „FACT-Lym“ wurde in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren bereits im Anwendungsgebiet „Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom“ (DLBCL) bewertet und die Validierung des Endpunkts ist auf das vorliegende Anwendungsgebiet follikuläres Lymphom übertragbar.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

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

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) ist definiert als das Auftreten oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen, welche nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung auftreten. UE, mit Ausnahme des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS), wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) und Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4.03) erfasst. Zu der verwendeten MedDRA-Version finden sich in den Auswertungen verschiedene Angaben. Laut Studienbericht wurde MedDRA-Version 24.0 verwendet; die vom pU eingereichten Auswertungen verwenden MedDRA-Version 21.1.

Für UE, für die keine CTCAE-Graduierung vorhanden ist, wird der Schweregrad von mild, moderat, schwer, lebensbedrohlich und fatal entsprechend den Graden 1–5 zugeordnet.

Die Graduierung des CRS erfolgte nach folgendem Schema nach Lee et al. (2014) [5]:

- Grad 1: Symptome (z. B. Fieber, Kopfschmerzen oder Fatigue) bedürfen symptomatischer Behandlung.
- Grad 2: Symptome (z. B. Hypoxie, Hypotension oder Organtoxizitäten 2. Grades) bedürfen maßvoller Behandlung (z. B. Sauerstoffbehandlung < 40 % oder Gabe von niedrig-dosierten Vasopressoren).

- Grad 3: Symptome (z. B. Hypoxie, Hypotension oder Organtoxizitäten 3. Grades) bedürfen starker Behandlung (Sauerstoffbehandlung $\geq 40\%$ oder hochdosierte Vasopressoren).
- Grad 4: Lebensbedrohliche Symptome, die einer intensiven/lebenserhaltenden Behandlung bedürfen.

Es werden 3 verschiedene Berichtszeiträume zur Erhebung der UE unterschieden:

- Vor LDC.
- Von LDC bis Tisagenlecleucel-Infusion.
- Nach Tisagenlecleucel-Infusion.

Der Zeitraum nach Tisagenlecleucel-Infusion wird in weitere 3 Berichtszeiträume unterteilt:

- Innerhalb von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion.
- Zwischen Woche 8 und bis 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion.
- Mehr als 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion.
- Jeglicher Zeitpunkt nach Tisagenlecleucel-Infusion.

Außerdem sollten alle UE, die bei Personen innerhalb von 2 Tagen nach der Leukapherese aufgetreten sind, dargestellt werden. Für die ersten 12 Monate nach Infusion musste jedes UE vom Prüfpersonal gemeldet werden. Für die Zeit vor der Infusion mussten alle UE \geq Grad 3, Infektionen, klinisch relevanten Laborparameter und UE im Zusammenhang mit einer Studienprozedur gemeldet werden. Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben. Es finden sich zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der UE exklusive krankheitsbezogener Ereignisse im Dossier. Progressionsereignisse, die nach den Lugano-Richtlinien erhoben worden sind, wurden laut präspezifiziertem Studienprotokoll nicht als UE berichtet.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

SUE wurden unter Verwendung der Systemorganklasse sowie der Preferred Terms definiert.

Als SUE wurden folgende UE definiert:

- Tödlich oder lebensbedrohend.
- Resultiert in anhaltender oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit.
- Führt zu einer angeborenen Fehlbildung oder einem Geburtsdefekt.
- Führt zu Hospitalisierung oder verlängert diese.
- Ist medizinisch signifikant und führt dazu, dass eine Person einen medizinischen oder operativen Eingriff benötigt, um die oben genannten Folgen zu vermeiden.

Hospitalisierung aus folgenden Gründen sollte nicht als SUE berichtet werden:

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

Kein SUE ist die Behandlung in einer Notfallambulanz, welche nicht zu einer stationären Aufnahme führt und wobei die oben genannten Kriterien für ein SUE nicht erfüllt werden. Während der Zeit vor der Infusion wurden nicht alle SUE erhoben, sondern nur vorher definierte, die z. B. eine Änderung des Status der Studienperson zur Folge haben, im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, schwer sind oder alle Infektionen und alle Herz-Lungen-Abnormalitäten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Aufgrund limitierter Erfahrung aus klinischen Studien wurden keine AESI im Protokoll/SAP präspezifiziert. Die Erhebung der AESI beschränkt sich laut Studienprotokoll auf den Zeitraum von 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion. Es finden sich Darstellungen der AESI für jeden der erhobenen Zeiträume in den Studienunterlagen. Die Erhebung der AESI erfolgte gemäß MedDRA.

Im EU Risk Management Plan v3.0 vom März 2020 wurden die folgenden AESI identifiziert.

Wichtige identifizierte Risiken umfassen:

- CRS.
- Hämatologische Krankheiten (inklusive Zytopenien).
- Infektionen.
- Tumorlyse-Syndrom.
- Schwerwiegende neurologische Ereignisse.
- Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie.

Wichtige potentielle Risiken umfassen:

- Zerebrale Ödeme.
- Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren.
- Sekundäre Malignitäten (inkl. Oligo-/Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle).
- Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen.
- Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion.
- Übertragung von Infektionserregern.
- Abnahme der Zell-Viabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produkts.

Nach Abschluss der Studie gehen die Studienpersonen in ein Langzeit-Follow-up zur Sicherheit bezüglich lentiviraler Vektoren unter einem separaten Studienprotokoll über. Studienpersonen werden durch halbjährliche Evaluationen mindestens 2 und bis zu 15 Jahre nach Studienende betreut.

Bewertung

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

Der Fokus der Erhebung der UE liegt auf dem Zeitraum nach Tisagenlecleucel-Infusion. Es wurden Auswertungen zu den Zeiträumen im Enrolled-Set ab der Zeit vor der LDC dargestellt. Es findet sich keine Darstellung der UE bezüglich der Leukapherese. Aufgrund unklarer Datenglage konnten die AESI nicht genauer präspezifiziert werden; es finden sich nur Ausführungen zum CRS. Es finden sich keine genaueren Angaben zum Vorgehen und zur Definition (nach Preferred Term) der krankheitsbezogenen Ereignisse. Da es sich bei der Tisagenlecleucel-Infusion um eine Einmalgabe handelt, wurden UE, die zum Therapieabbruch geführt haben, nicht dargestellt. Dieses Vorgehen ist nachvollziehbar.

Patientenrelevanz

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

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird daher als patientenrelevant erachtet.

Validität

Der Fokus der Sicherheitserhebung liegt auf dem Zeitraum nach der Tisagenlecleucel-Infusion. Die Operationalisierung der auf Leukapherese und Brückentherapie zurückzuführenden UE

wird daher nur als teilweise adäquat angesehen und stellt im Vergleich zu den anderen Berichtszeiträumen somit eine potentielle Untererfassung der UE dar. Ab der ersten Dosis der LDC werden in der Studie ELARA die UE engmaschig erhoben. Ab Monat 12 werden weiterhin AESI erfasst; die Erhebung ist weniger frequent, wie in den ersten 12 Monaten.

2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ELARA

Studienvisite Endpunkte	Screening (W-10 bis W-6)	Leukapherese (W-10 bis W-8)	Studieneinschluss (W-6 bis W-4)	Pre-LDC-Evaluation (W-4 bis D-8)	LDC (D-8 bis D-2)	Tag der TL-Infusion (D1)	Sicherheitsüberwachung bis W4	Monat 3	Monat 6 bis 18	Monat 24	Monat 24 bis Studienende
	Screening			Vorbehandlung	Behandlung und Follow-up						
Gesamtüberleben			x	x	x	x	x	x	x	x	x
Komplettremissionsrate ¹⁾²⁾	x			x		(x) ⁶⁾	x	x	x	x	x
SF-36 ³⁾	x							x	x ⁷⁾	x	(x) ⁸⁾
EQ-5D-VAS ³⁾	x							x	x ⁷⁾	x	(x) ⁸⁾
FACT-Lym ³⁾	x							x	x ⁷⁾	x	(x) ⁸⁾
Unerwünschte Ereignisse	(x) ⁴⁾	(x) ⁴⁾		(x) ⁴⁾	(x) ⁴⁾	x	x	x	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾	(x) ⁵⁾

¹⁾ Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

²⁾ Erhebung zu Monat 3 und Monat 6 verpflichtend per PET-CT, für die späteren Visiten war eine Erhebung mittels CT/MRT vorgesehen.

³⁾ Nach einem Progress wird die Erhebung der Endpunkte für 2 Visiten fortgesetzt, die Studienperson wird jedoch zum Datum des Progresses oder zum Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung zensiert.

⁴⁾ In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad ≥ 3 und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. Es sollten nur spezifische SUE erhoben werden.

⁵⁾ Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben, die im Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen werden.

⁶⁾ Falls eine Brückentherapie durchgeführt wird, wird der Zeitpunkt nach Brückentherapie und vor der Infusion als Baseline verwendet.

⁷⁾ Die Erhebung fand zu Monat 6, 9, 12 und 18 statt.

⁸⁾ Die Fragebögen werden nach Monat 24 noch einmal abschließend zum Studienende erhoben.

Abkürzungen: D: Tag; EQ-5D-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5 Dimensions; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MRT: Magnetresonanztomographie; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; SF-36: Short Form 36; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

2.4 Statistische Methoden

Analysepopulationen

- Enrolled-Set: Alle Personen, die in die Studie eingeschlossen worden sind. Der Studieneinchluss ist definiert als der Zeitpunkt, in dem die Studienpersonen alle Einschlusskriterien erfüllt sowie ein für die Herstellung von Tisagenlecleucel geeignetes Leukaphereseprodukt vorliegt. Das entspricht der Intention-to-Treat (ITT)-Population.
- Screened Set: Alle Personen, die eine Einverständniserklärung ausgefüllt haben und ein Screening zur Aufnahme in die Studie absolviert haben.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben.
- Full Analysis Set (FAS): Alle Personen, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben. Diese Analysepopulation wird auch als Tisagenlecleucel-Infusion-Set bezeichnet.
- Efficacy Analysis Set (EAS): Alle Personen, die eine Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben und bei denen zu Baseline eine messbare Erkrankung nach IRC vorlag.
- Modified Efficacy Analysis Set (mEAS): Die ersten 90 Personen, die die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben sowie zu Baseline eine messbare Erkrankung, bestimmt durch IRC, hatten.
- Interim Efficacy Analysis Set (IEAS): Alle Personen, die die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben und mindestens 6 Monate nachbeobachtet worden und eine messbare Erkrankung zu Baseline nach IRC hatten.
- Per Protocol Set: Alle Personen des EAS oder IEAS, die keine Protokollabweichung hatten.

Datenschnitte

Für die Studie ELARA wurden im SAP eine Zwischenanalyse und eine primäre Analyse präspezifiziert:

- 25.05.2020: 50 Personen haben mindestens 6 Monate des Follow-up absolviert.
- 28.09.2020: 90 Personen haben mindestens 6 Monate des Follow-up absolviert.

Außerdem liegen Daten für die folgenden Datenschnitte vor:

- Datenschnitt vom 29.03.2021
- Datenschnitt vom 03.08.2021

Im Rahmen der Zulassung reichte der pU einen Datenschnitt vom 29.03.2021 ein. Die European Medicines Agency (EMA) forderte nach einer ersten Bewertung einen weiteren Datenschnitt mit einer längeren Nachbeobachtungsdauer an. Der pU reichte daraufhin Daten aus einer, laut eigener Aussage, präspezifizierten Analyse vom 03.08.2021 ein.

Für die Nutzenbewertung wird der Datenschnitt mit der längsten Nachbeobachtungsdauer vom 03.08.2021 berücksichtigt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Komplettremissionsrate

Die Analysen zur Komplettremissionsrate sollte gemäß Studienprotokoll auf Basis des EAS erfolgen. Außerdem sollten Auswertungen zum Enrolled-Set und dem Per Protocol Set durchgeführt werden. Für den vorliegenden Datenschnitt von August 2021 wurden 95%-Konfidenzintervalle (KI) nach Clopper-Pearson berechnet. Laut SAP sollte die Überdeckungswahrscheinlichkeit des KI nach den Stoppgrenzen der verwendeten O'Brien Fleming Alpha-spending Method nach LanDeMets für die (primäre) Analyse verwendet werden. Im Enrolled-Set wurden Personen, die keine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, als Non-Responder gewertet.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben sollte im FAS ausgewertet werden als Zeitraum von Tisagenlecleucel-Infusion bis zum Tod jeglicher Ursache. Personen, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, wurden zum Zeitpunkt des letzten Kontakts zensiert. Der pU reicht des Weiteren Auswertungen im EAS und im Enrolled-Set ein. Die Verteilungsfunktion des Gesamtüberlebens wird mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Das mediane Gesamtüberleben mit 95%-KI und der Anteil der Patientinnen und Patienten nach 3, 6, 12 und 18 Monaten wird dargestellt.

Lebensqualität

Die Daten zur Lebensqualität sollten gemäß Studienunterlagen im FAS per Tablet gesammelt werden. Der pU reicht Auswertungen im Enrolled-Set und EAS ein.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

In der Studie ELARA ist ein Umgang mit fehlenden Werten bzw. Daten-Imputation abgesehen von fehlenden Datumsangaben bei UE und Begleitmedikationen nicht beschrieben. Personen mit fehlenden Werten beim Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. In den Responderanalysen zu EQ-5D-VAS, FACT-Lym und SF-36 werden die Non-Responder und die fehlenden Fragebögen zusammen dargestellt.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie ELARA um eine Phase-II-Studie ohne Kontrollarm handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Es werden die Ergebnisse der einarmigen Studie ELARA zur Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel herangezogen. Es liegen derzeit keine kontrollierten Studiendaten vor. Für alle Studienpersonen war eine Infusion in der empfohlenen Dosierung von $0,6\text{--}6,0 \times 10^8$ CAR-positiven T-Zellen vorgesehen; es gab keine größeren Abweichungen bei der Dosierung. 4 Personen erhielten in der Folge des Herstellungsprozesses eine geringere Zellzahl als vorgesehen ($0,1\text{--}0,46 \times 10^8$ CAR-positive T-Zellen). Die Infusion von Tisagenlecleucel erfolgte für 80 Personen im stationären Setting, 17 weitere Personen erhielten die Infusion ambulant.

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Allgemeine Angaben zu der Studie ELARA können Tabelle 6 entnommen werden.

Tabelle 6: Allgemeine Angaben der Studie ELARA; Enrolled-Set (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA Allgemeine Angaben	Enrolled-Set N = 98
Personen, die das Screening absolviert haben (Screened Set ¹), n	119
Studienpersonen, die eingeschlossen worden sind (Enrolled-Set ¹), n (%)	98 (100)
Tisagenlecleucel-Infusion-Set ¹ , n (%)	97 (99)
Efficacy Analysis Set ¹ , n (%)	94 (95,9)
Abbruch der Studie zwischen Screening und Studieneinschluss, n (%)	21 (22)
<i>Abgelehnte Studienteilnahme, n (%)</i>	
Entscheidung des Arztes / der Ärztin	1 (1)
Screeningfailure ²	19 (19,3)
Entscheidung der Studienperson	1 (0,8)
Personen, die TL-Infusion erhalten haben, n (%)	97 (99)
Studienabbruch vor Erhalt der TL-Infusion, n (%)	1 (1)
Entscheidung des Arztes / der Ärztin, n (%)	1 (1)
<i>Personen, die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten haben, n (%)</i>	
in empfohlener Dosierung	93 (94,8)
unter empfohlener Dosierung	4 (4)
<i>Gabe von Tisagenlecleucel, n (%)</i>	
stationär	80 (81,6)
ambulant	17 (17,3)
Eingeschlossene Personen mit Brückentherapie, n (%)	44 (44,8)
Eingeschlossene Personen mit LDC, n (%)	97 (99)
Abbruch der Studie nach TL-Infusion, n (%)	22 (22,4)
Tod	10 (10,2)
Lost to Follow-up	1 (1)
Entscheidung des Arztes / der Ärztin	6 (6)
Entscheidung Studienperson	5 (5)
Laufend in Studie (zum August-Datenschnitt), n (%)	76 (77,5)
Zeit zwischen Screening und Studieneinschluss, in Tagen	
Median (min; max)	30 (14;72)
Zeit zwischen Screening und TL-Infusion ³ , in Tagen	
Median (min; max)	77 (45; 157)

Studie ELARA Allgemeine Angaben	Enrolled-Set N = 98
Zeit zwischen Screening / Studieneinschluss und TL-Infusion ³⁾ , in Tagen Median (min; max)	46 (23; 127)
Zeit zwischen TL-Infusion und August-Datenschnitt ³⁾ , in Monaten Median (min; max)	20,8 (k. A.; k. A.)
Zeit zwischen Screening und August-Datenschnitt	k. A.
Zeit zwischen neuestem Rezidiv / Progression und Einschluss ³⁾ , in Monaten Mittelwert (StD)	4 (3,87)

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden.

²⁾ Eine Person wurde nicht eingeschlossen aufgrund eines nicht verwertbaren Leukaphereseprodukts.

³⁾ Daten liegen nur für das Enrolled-Set vor.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; StD: Standardabweichung; TL: Tisagenlecleucel.

Tabelle 7 beschreibt die Charakterisierung der Population der Studie ELARA.

Tabelle 7: Charakterisierung der Population der Studie ELARA; Enrolled-Set (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA Charakterisierung der Population	Enrolled-Set N = 98
<i>Alter (Jahre)</i> Mittelwert (StD) Median (min; max)	56,5 (10,34) 57,5 (29;73)
<i>Alter bei Studieneintritt (Jahre), n (%)</i> 18–65 65–85	74 (75,5) 24 (24,5)
<i>Geschlecht, n (%)</i> männlich weiblich	33 (33,7) 65 (66,3)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i> amerikanisch oder europäisch afroamerikanisch asiatisch fehlend	81 (82,7) 1 (1) 13 (13,3) 3 (3,1)
<i>Region, n (%)</i> Europa Nicht-Europa Anderes	45 (45,9) 49 (50) 4 (4)
<i>ECOG-PS, n (%)</i> 0 1 2 ≥ 3	56 (57,1) 39 (39,8) 3 (3,1) 0
<i>Vorherige autologe SZT, n (%)</i> 0 1	62 (63,3) 36 (36,7)

Studie ELARA Charakterisierung der Population	Enrolled-Set N = 98
<i>Vorherige Radiotherapie, n (%)</i>	
Ja	27 (27,8)
Nein	70 (72,2)
<i>Krankheitsstadium bei Erstdiagnose, n (%)</i>	
Stadium I	6 (6,1)
Stadium II	13 (13,3)
Stadium III	21 (21,4)
Stadium IV	57 (58,2)
Fehlend	1 (1,0)
<i>Krankheitsstadium bei Studieneinschluss, n (%)</i>	
Stadium I	3 (3,1)
Stadium II	11 (11,2)
Stadium III	26 (26,5)
Stadium IV	58 (59,2)
<i>Beteiligung des Knochenmarks bei Studieneinschluss, n (%)</i>	
Ja	37 (37,8)
Nein	60 (61,2)
Fehlend	1 (1)
<i>Histologischer Grad¹⁾ bei Studieneinschluss, n (%)</i>	
Grad 1–2	88 (89,8)
Grad 3a	10 (10,2)
<i>Mehr als 4 befallene Lymphknoten, n (%)</i>	
Ja	59 (60,2)
Nein	39 (39,8)
<i>LDH über Normalwertbereich, n (%)</i>	
Ja	41 (41,8)
Nein	57 (58,2)
<i>Ann-Arbor-Stadium III oder IV²⁾, n (%)</i>	
Ja	84 (85,7)
Nein	14 (14,3)
<i>Hämoglobin unter 12 g/dl, n (%)</i>	
Ja	36 (36,7)
Nein	62 (63,3)
<i>FLIPI-Score³⁾ bei Studieneinschluss, n (%)</i>	
niedrig	18 (18,4)
fortgeschritten	21 (21,4)
hoch	59 (60,2)
<i>B-Symptome⁴⁾ bei Studieneinschluss, n (%)</i>	
Ja	0
Nein	98 (100)
<i>Gesamtumormasse⁵⁾, n (%)</i>	
hoch	20 (20,4)
niedrig	72 (73,4)
unbekannt	6 (6,2)
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien</i>	
Mittelwert (StD)	3,9 (1,7)

Studie ELARA Charakterisierung der Population	Enrolled-Set N = 98
<i>Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)</i>	
2	24 (24,5)
3	21 (21,4)
4	25 (25,5)
≥ 5	28 (28,6)
<i>POD24⁶⁾-Ereignis nach Erstlinientherapie, n (%)</i>	
Ja	61 (62,2)
Nein	36 (36,7)
<i>Bulky disease⁷⁾ zu Baseline, (%)</i>	
Ja	62 (63,3)
Nein	36 (36,7)
<i>Primär refraktär, n (%)</i>	
Ja	28 (28,6)
Nein	70 (71,4)
<i>Therapieregime vor Studieneinschluss, n (%)</i>	
Anti-CD20 mAB + Alkylierende Agenten	98 (100)
R-CHOP	42 (42,9)
RCVP	47 (48)
Bendamustin + Anti-CD20 mAB	61 (62,2)
Lenalidomid + Rituximab	17 (17,3)

¹⁾ Nach WHO-Klassifikation entsprechend der Anzahl der Zentroplasten.

²⁾ Nach der Ann-Arbor-Klassifikation werden Lymphome entsprechend ihres Befalls und des extranodalen Status in die Stadien I–IV eingestuft.

³⁾ Siehe Tabelle 17 im Anhang für die Zusammensetzung des FLIPI-Scores.

⁴⁾ Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust.

⁵⁾ Als hohes Tumolvolumen wurde ein Schwellenwert von > 510 m³ definiert durch das FDG-PET/CT verwendet nach Delfau-Laurue (2018) [2].

⁶⁾ POD24 ist definiert als Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten.

⁷⁾ Bulky disease wird laut Studienprotokoll definiert als Ergebnisse bildgebender Untersuchungen, die eine nodale (Lymphknoten oder knotige Masse) oder extranodale (Läsion in anderen Organen, einschließlich Milz und Leber) Tumormasse mit einem Durchmesser von > 7 cm oder eine Beteiligung von mindestens 3 Nodalstellen mit einem Durchmesser von jeweils > 3 cm aufweisen (gemäß IRC).

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FDG: Fluordesoxyglucose; FLIPI: Follicular Lymphoma International Prognostic Index; IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; LDH: Lactat-Dehydrogenase; mAB: monoclonal Antibody; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; R-CHOP: Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n; RCVP: Rituximab + Cyclophosphamid + Vincristin + Predniso(lo)n; StD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation.

Folgetherapien

Es liegen Angaben für die Folgetherapien nur für den Datenschnitt vom März 2021 vor. 17 Personen erhielten nach der Tisagenlecleucel-Infusion eine neue Anti-Lymphom-Therapie, 2 weitere eine allogene SZT.

3.2 Mortalität

Für das Enrolled-Set wurde das Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses berechnet. Bis zum 03.08.2021 verstarben 10,2 % der Personen im Enrolled-Set. Zu Monat 12 liegt das Gesamtüberleben bei 96,7 %. Die Erhebung des Gesamtüberlebens im Enrolled-Set wurde mit SAP-Amendment 3 vom 21.04.2021 hinzugefügt.

Zum aktuellen Datenschnitt gab es 10 Ereignisse. 88 Personen wurden zensiert, 14 davon aufgrund von Lost to Follow-up. In den ersten 6 Monaten der Studie ist kein Ereignis eingetreten.

Tabelle 8: Gesamtüberleben in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08 2021)

Studie ELARA Gesamtüberleben	Enrolled-Set N = 98
Tod, n (%)	10 (10,2)
Zensierungen, n (%)	88 (89,7)
lebend	74 (75,5)
Lost to Follow-up	14 (14,3)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (min, max)	19,5 [0,66; 30,65]
Gesamtüberleben zu Monat 9 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ¹⁾	98,9 [92,6; 99,8]
Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ¹⁾	96,7 [90,1; 98,9]
Gesamtüberleben zu Monat 15 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ¹⁾	94,4 [87,2; 97,6]
Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent), KM-Schätzer [95%-KI] ¹⁾	93,2 [85,5; 96,9]

¹⁾ Das Gesamtüberleben stellt die Wahrscheinlichkeit einer Person dar, bis zu dem spezifizierten Zeitpunkt zu überleben. Die Wahrscheinlichkeit des Gesamtüberlebens wurde mittels Kaplan-Meier-Methodik ermittelt, wobei die Formel nach Greenwood für die Berechnung der 95%-KI und der KM-Schätzer herangezogen wurden.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier.

3.3 Morbidität

Komplettremissionsrate (ergänzend)

Insgesamt erreichten 68,3 % der Studienpersonen eine Komplettremissionsrate nach Bewertung durch das IRC. Die Bewertung erfolgte anhand der Lugano-Kriterien [1].

Tabelle 9: Komplettremissionsrate gemäß Bewertung durch IRC und ärztliches Prüfpersonal in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA Komplettremissionsrate	Enrolled-Set N = 98	
	IRC	Ärztliches Prüfpersonal ¹⁾
Komplettremissionsrate, n	67	70
% [95%-KI] ²⁾	68,3 [58; 77]	71,4 [61; 80]

¹⁾ Die Bewertung der Komplettremissionsrate durch ärztliches Prüfpersonal wurde als Sensitivitätsanalyse durchgeführt.

²⁾ Exaktes 95%-KI nach Clopper-Pearson.

Abkürzungen: IRC: Unabhängiges Bewertungskomitee; KI: Konfidenzintervall.

EQ-5D-VAS

Eine Erhebung der EQ-5D-VAS in der Nachbeobachtungsphase bei Personen, die noch keine Tisagenlecleucel-Infusion erhielten, war nicht vorgesehen. Im Enrolled-Set liegt die Rücklaufquote bereits zu Baseline bei 80,6 %.

Da die Rücklaufquote ab Monat 3 im Enrolled-Set bei unter 70 % liegt, werden keine Ergebnisse zur EQ-5D-VAS dargestellt. Zur Berechnung der Rücklaufquoten zieht der pU in Modul 4 das Enrolled-Set heran und bezieht die Quote auf die Zahl der zu erwartenden Rückläufe. Diese Berechnung, wird als nicht adäquat angesehen, da die Zahl der zu erwartenden Rückläufe in den ersten 6 Monaten nicht durch Ereignisse im Gesamtüberleben beeinflusst worden sein kann, da in den ersten 6 Monaten kein Ereignis aufgetreten ist. Auch nach dieser Berechnung liegt die Rücklaufquote zu Monat 3 bei unter 70 %.

3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität wurden mithilfe des FACT-Lym und des SF-36 erhoben.

FACT-Lym

Der pU berichtet im Modul 4 eine Rücklaufquote > 70 % zu Monat 3. Zur Berechnung der Rücklaufquoten zieht der pU in Modul 4 das Enrolled-Set heran und bezieht die Quote auf die Zahl der zu erwartenden Rückläufe. Die erwartenden Rückläufe sind definiert als alle Personen, die zum Erhebungszeitpunkt noch in der Studie sind und einen Fragebogen ausfüllen konnten. Diese Berechnung, wird als nicht adäquat angesehen, da die Zahl der zu erwartenden Rückläufe in den ersten 6 Monaten nicht durch Ereignisse im Gesamtüberleben beeinflusst worden sein kann, da in den ersten 6 Monaten kein Ereignis aufgetreten ist. Aus den Analysen geht weiterhin hervor, dass die Anzahl an Personen mit vorhandenem Wert zu Baseline und Monat 3 unter 70 % liegt, weshalb die Ergebnisse zum FACT-Lym nicht dargestellt werden.

SF-36

Aufgrund der geringen Rücklaufquote (< 70 %) werden keine Ergebnisse dargestellt. Es gelten die gleichen Limitationen wie für die EQ-5D-VAS beschrieben.

3.5 Sicherheit

Die Häufigkeit der UE in der Studie ELARA ist in Tabelle 10 für den Datenschnitt vom 03.08.2021 zusammengefasst. Es werden 6 Darstellungszeiträume separat voneinander betrachtet. 3 beziehen sich auf die Zeit vor der Infusion, die anderen 3 auf die Zeit nach der Tisagenlecleucel-Infusion. 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 während der LDC 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. Außerdem ist zu beachten, dass sich die Erhebung der UE innerhalb der Beobachtungszeiträume unterscheidet, sodass die Beobachtungszeiträume separat voneinander dargestellt werden.

Es sollten Erhebungen für die Leukapherese im Screened Set durchgeführt werden. Diese konnten in den Studienunterlagen nicht identifiziert werden. Es finden sich keine expliziten Auswertungen zu UE während der Brückentherapie. Es wird davon ausgegangen, dass diese im Zeitraum „Studieneinschluss bis LDC“ miterfasst werden.

Nach Abschluss der Studie werden Patientinnen und Patienten in einem Post-Infusion-Follow-up nachverfolgt. Es werden halbjährliche Evaluationen durchgeführt. Der Fokus liegt auf neuen Malignitäten, neurologischen Erkrankungen, rheumatologischen oder Autoimmunerkrankungen sowie hämatologischen Erkrankungen. Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Tisagenlecleucel-Infusion zum Datenschnitt vom 03.08.2021 beträgt 18,6 Monate (min; max: 1,84; 29,90). Für die Zeit vor der LDC beträgt die mediane Beobachtungszeit 1,3 Monate (min; max: 0,49-3,98), während der LDC beträgt die Beobachtungszeit 0,2 Monate (min; max: 0,13-0,49).

In Tabelle 10 werden die Gesamtraten der UE dargestellt.

Tabelle 10: Zusammenfassung der UE in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA Zusammenfassung der UE	Leuk- apherese ¹⁾ N = 119	Vor LDC ²⁾ N = 98	LDC ²⁾ N = 97	TL-Infusion bis W8 N = 96	W8 bis 1 Jahr nach TL- Infusion N = 97	Später als 1 Jahr nach TL- Infusion ³⁾ N = 85
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
UE	n. b.	76 (77,6)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)	28 (32,9)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁴⁾	n. b.	33 (33,7)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)	13 (15,3)
SUE	n. b.	16 (16,3)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)	10 (11,8)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁵⁾	n. b.	1	–	–	–	–

¹⁾ Erhebung und Darstellung der UE während der Leukapherese wurde im SAP präspezifiziert.

²⁾ Es wurden nicht alle (schweren) UE erfasst.

³⁾ Der Fokus der Datenerhebung ab Monat 12 lag auf den AESI.

⁴⁾ Der Schweregrad des CRS wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [5] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03) bzw. falls ein UE nach CTCAE eingestuft werden konnte entsprechend der Schwere nach mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).

⁵⁾ Da es sich bei einer CAR-T-Zell-Therapie um eine Einmalgabe handelt, kann diese Therapie nach Infusion nicht abgebrochen werden.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; n. b.: nicht berichtet; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

Mit dem Dossier reicht der pU Daten zu den Gesamtraten der UE exklusive der krankheitsbezogenen Ereignisse aus der Studie ELARA ein. Es ist unklar, welche Preferred Terms als krankheitsbezogene Ereignisse definiert worden sind. Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Gesamtraten der UE exklusive krankheitsbezogener Ereignisse aus der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA Gesamtraten der UE	Leuk- apherese ¹⁾ N = 119	Vor LDC ²⁾ N = 98	LDC ²⁾ N = 97	TL-Infusion bis W8 N = 96	W8 bis 1 Jahr nach TL- Infusion N = 97	Später als 1 Jahr nach TL- Infusion ³⁾ N = 85
<i>Personen mit mindestens einem ...</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
UE	n. b.	68 (69,4)	63 (64,9)	82 (84,5)	61 (63,5)	19 (22,4)
UE CTCAE-Grad ≥ 3 ⁴⁾	n. b.	20 (20,4)	12 (12,4)	21 (21,6)	18 (18,8)	6 (7,1)
SUE	n. b.	13 (13,3)	5 (5,2)	23 (23,7)	16 (16,7)	5 (5,9)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ⁵⁾	n. b.	–	–	–	–	–

¹⁾ Erhebung und Darstellung der UE während der Leukapherese wurde im SAP präspezifiziert.

²⁾ Es wurden nicht alle (schweren) UE erfasst.

³⁾ Der Fokus der Datenerhebung ab Monat 12 lag auf den AESI.

⁴⁾ Der Schweregrad des CRS wurde nach dem überarbeiteten Graduierungssystem von Lee et al. (2014) [5] beurteilt. Bei allen anderen UE erfolgte die Festlegung des Schweregrads anhand CTCAE (Version 4.03) bzw. falls ein UE nach CTCAE eingestuft werden konnte entsprechend der Schwere nach mild (Grad 1), moderat (Grad 2), schwer (Grad 3), lebensbedrohlich (Grad 4) oder tödlich (Grad 5).

⁵⁾ Da es sich bei einer CAR-T-Zell-Therapie um eine Einmalgabe handelt, kann diese Therapie nach Infusion nicht abgebrochen werden.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CAR: Chimärer Antigenrezeptor; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; n. b.: nicht berichtet; SAP: Statistischer Analyseplan; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

Unerwünschte Ereignisse

In der nachfolgenden Tabelle 12 werden UE jeglichen Schweregrads nach Systemorganklasse und Preferred Term dargestellt.

Tabelle 12: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA UE mit Inzidenz $\geq 10\%$	Studieneinschluss bis LDC (Enrolled-Set) ²⁾ N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled-Set) ²⁾ N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion-Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 85 ³⁾
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	14 (14,3)	12 (12,4)	55 (56,7)	31 (32,3)	9 (10,6)
Neutropenie ¹⁾	–	–	33 (34,0)	20 (20,8)	–
Anämie ¹⁾	14 (14,3)	12 (12,4)	23 (23,7)	–	–
Thrombozytopenie ¹⁾	–	–	15 (15,5)	–	–
Febrile Neutropenie	–	–	10 (10,3)	–	–
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (17,3)	34 (35,1)	34 (35,1)	14 (14,6)	–
Übelkeit	12 (12,2)	34 (35,1)	12 (12,4)	–	–
Diarrhö	–	–	17 (17,5)	12 (12,5)	–
Obstipation	11 (11,2)	–	14 (14,4)	–	–
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	50 (51,5)	–	–
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾	–	–	47 (48,5)	–	–
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (10,2)	–	24 (24,7)	10 (10,4)	–
Fatigue	10 (10,2)	–	16 (16,5)	–	–
Fieber	–	–	10 (10,3)	–	–
Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenmark	–	10 (10,3)	–	–	–

Studie ELARA UE mit Inzidenz $\geq 10\%$	Studieneinschluss bis LDC (Enrolled-Set) ²⁾ N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled-Set) ²⁾ N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion-Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 85 ³⁾
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	–	–	–	10 (10,4)	–
Husten	–	–	–	10 (10,4)	–
Erkrankungen des Nervensystems	–	10 (10,3)	22 (22,7)	–	–
Kopfschmerzen	–	10 (10,3)	22 (22,7)	–	–
Untersuchungen	12 (12,2)	–	26 (26,8)	15 (15,6)	–
Leukozytenzahl vermindert	–	–	17 (17,5)	12 (12,5)	–
Neutrophilenzahl vermindert	–	–	15 (15,5)	–	–
Thrombozytenzahl vermindert	12 (12,2)	–	–	–	–

¹⁾ Bei diesen UE handelt es sich um UE von besonderem Interesse.

²⁾ In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad ≥ 3 und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. Es sollten nur spezifische SUE erhoben werden.

³⁾ Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben, die im Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen werden.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10 %; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

Schwere unerwünschte Ereignisse

Die aufgetretenen schweren UE CTCAE-Grad ≥ 3 nach Systemorganklasse und Preferred Term mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: UE CTCAE-Grad ≥ 3 in $\geq 5\%$ der Studienpersonen in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA UE CTCAE-Grad ≥ 3 in $\geq 5\%$ der Studienpersonen	Studieneinschluss bis LDC (Enrolled-Set) ²⁾ N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled-Set) ²⁾ N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion-Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion-Set) N = 85 ³⁾
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems¹⁾	14 (14,3)	18 (18,6)	51 (52,6)	27 (28,1)	8 (9,4)
Neutropenie	7 (7,1)	6 (6,2)	32 (33)	18 (18,8)	5 (5,9)
Anämie	8 (8,2)	8 (8,2)	13 (13,4)	5 (5,2)	–
Thrombozytopenie	–	–	9 (9,3)	5 (5,2)	–
Febrile Neutropenie	–	–	10 (10,3)	–	–
Lymphopenie	–	6 (6,2)	6 (6,2)	–	–
Leukopenie	–	–	7 (7,2)	–	–
Infektionen und parasitäre Erkrankungen¹⁾	–	–	–	5 (5,2)	–
Pneumonie	–	–	–	5 (5,2)	–
Untersuchungen	5 (5,1)	11 (11,3)	24 (24,7)	10 (10,4)	–
Leukozytenzahl vermindert	–	5 (5,2)	12 (12,4)	7 (7,3)	–
Neutrophilenzahl vermindert	–	–	15 (15,5)	6 (6,3)	–
Thrombozytenzahl vermindert	5 (5,1)	–	–	–	–
Lymphozytenzahl vermindert	–	8 (8,2)	8 (8,2)	–	–

¹⁾ Bei diesen UE handelt es sich um UE von besonderem Interesse.

²⁾ In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad ≥ 3 und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. Es sollten nur spezifische SUE erhoben werden.

³⁾ Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben, die im Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen werden.

Abkürzungen: -: Inzidenz $< 5\%$; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: SUE in $\geq 5\%$ der Studienpersonen in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA SUE in $\geq 5\%$ der Studienpersonen	Studieneinschluss bis LDC (Enrolled-Set) ²⁾ N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled-Set) ²⁾ N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusions-Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusions-Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusions-Set) N = 85 ³⁾
<i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems¹⁾	–	–	5 (5,2)	–	–
Febrile Neutropenie	–	–	5 (5,2)	–	–
Infektionen¹⁾ und parasitäre Erkrankungen	–	–	–	6 (6,3)	–
Pneumonie	–	–	–	6 (6,3)	–
Erkrankungen des Immunsystems	–	–	17 (17,5)	–	–
Zytokin-Freisetzungssyndrom ¹⁾	–	–	17 (17,5)	–	–

¹⁾ Bei diesen UE handelt es sich um UE von besonderem Interesse.

²⁾ In diesem Studienzeitraum wurden nur spezifische UE (alle Infektionen, alle klinischen UE Grad ≥ 3 und alle UE, die in Verbindung zu der Studienprozedur stehen oder zu ihrem Abbruch führen) erhoben. Es sollten nur spezifische SUE erhoben werden.

³⁾ Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische Unerwünschte Ereignisse erhoben, die im Zusammenhang zur Studienmedikation gesehen werden.

Abkürzungen: -: Inzidenz $< 5\%$; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis; W: Woche.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

AESI sind in Tabelle 15 zusammengefasst. Mit dem EU Risk Management Plan v3.0 wurden die AESI spezifiziert, die für Tisagenlecleucel als relevant erachtet werden. Diese wurden in „wichtig“ und „potentiell wichtig“ unterteilt. Laut Studienprotokoll sind vor allem die Berichtszeiträume nach der Tisagenlecleucel-Infusion bis Woche 8 relevant.

Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie ELARA (Datenschnitt: 03.08.2021)

Studie ELARA UE von besonderem Interesse	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled- Set) N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set) N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad	54 (55,1)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)	18 (21,2)
Personen ≥ 1 schwer- wiegendes AESI (identifiziert / potentiell)	8 (8,2)	4 (4,1)	25 (25,8)	16 (16,7)	7 (8,2)
Wichtige identifizierte Risiken					
Personen ≥ 1 schweres AESI ≥ Grad 3	28 (28,6)	34 (35,1)	68 (70,1)	41 (42,7)	11 (12,9)
Zytokin- Freisetzungssyndrom	–	–	47 (48,5)	1 (1,0)	1 (1,2)
Hämatologische Erkran- kungen inklusive Zytopenien	34 (34,7)	35 (36,1)	73 (75,3)	42 (43,8)	12 (14,1)
Infektionen	27 (27,6)	8 (8,2)	20 (20,6)	37 (38,5)	9 (10,6)
Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie	2 (2,0)	1 (1,0)	10 (10,3)	8 (8,3)	–
Schwerwiegende neurologische Ereignisse	2 (2,0)	2 (2,1)	10 (10,3)	2 (2,1)	–
Tumorlyse-Syndrom	2 (2,0)	2 (2,1)	1 (1,0)	1 (1,0)	–
Wichtige potentielle Risiken					
Personen ≥ 1 schweres AESI ≥ Grad 3	–	1 (1,0)	–	3 (3,1)	1 (1,2)
Zerebrales Ödem	–	–	–	–	–
Entstehung von replikations- kompetenten Lentiviren	–	–	–	–	–
Sekundäre bösartige Erkran- kungen (einschl. Oligo-/ Monoklonalität der Vektorinsertionsstelle)	–	–	–	4 (4,2)	2 (2,4)
Neuaufreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung	3 (3,1)	2 (2,1)	12 (12,4)	10 (10,4)	1 (1,2)

Studie ELARA UE von besonderem Interesse	Studien- einschluss bis LDC (Enrolled- Set) N = 98	LDC bis TL-Infusion (Enrolled- Set) N = 97	TL-Infusion bis W8 (TL-Infusion- Set) N = 97	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 96	1 Jahr oder später nach TL-Infusion (TL-Infusion- Set) N = 85
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>
Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion	–	–	–	1 (1,0)	–
Übertragung von Infektionserregern	–	–	–	–	–
Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produkts	–	–	–	–	–

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; LDC: Chemotherapie zur Lymphozyten-depletion; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel

Gemäß Fachinformation ist Tisagenlecleucel (Kymriah®) zugelassen für erwachsene Personen mit follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Dies umfasst Patientinnen und Patienten mit Schweregrad 1, 2 und Grad 3a. Tisagenlecleucel ist außerdem zugelassen zur Behandlung von DLBCL und B-Zell-ALL. Die Dosierung bei Patientinnen und Patienten mit DLBCL und follikulärem Lymphom ist identisch.

Bei der pivotalen Phase-II-Studie ELARA (CCTLO19E2202) handelt es sich um eine offene, ein-armige, multizentrische und unverblindete Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom untersucht.

Tisagenlecleucel wurde als CAR-T-Zell-Therapie einmalig im ambulanten oder stationären Setting verabreicht. Das Zielprodukt beinhaltet gemäß Zulassung $0,6\text{--}6,0 \times 10^8$ CAR-positive lebensfähige T-Zellen; die finale Zellzahl variiert patientenspezifisch. In der Studie ELARA erhielten 93 von 97 Personen die Dosierung nach Fachinformation, bei 4 weiteren Personen blieb die Dosierung unter der Zieldosis. Es ist unklar, ob die Personen wiederbehandelt werden konnten. Die Möglichkeit zur Durchführung einer Brückentherapie wird in der Fachinformation nicht erwähnt, wird den Studienpersonen aber ermöglicht. In der Zeit zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion erhielten 44 von 98 Personen eine Brückentherapie.

Gemäß der Einschlusskriterien wurden Patientinnen und Patienten aus dem Anwendungsgebiet rekrutiert. Die Ausschlusskriterien der Studie schließen Patientinnen und Patienten aus, welche an einem follikulären Lymphom des Grades 3b leiden. Diese werden nach dem gleichen Therapiealgorithmus behandelt wie Patientinnen und Patienten mit DLBCL. Die Patientinnen und Patienten in der Studie ELARA waren im Median 57,5 Jahre alt. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung ist im Durchschnitt > 60 Jahre [6]. Damit ist die Studienpopulation deutlich jünger als die zu erwartenden Patientinnen und Patienten im Versorgungsalltag für die zugrundeliegende Zulassung der Drittlinie.

Die Ausschlusskriterien sorgen für eine selektierte Patientenpopulation besonders in Bezug zur Nieren-, Herz- und Lungenfunktion. Follikuläre Lymphome treten wie beschrieben vor allem bei älteren Personen auf, bei denen Komorbiditäten vorliegen können. Es ist unsicher, inwieweit sich die Erkenntnisse der Studie ELARA auf Personen übertragen lassen, die an einem follikulären Lymphom und zugleich an relevanten Komorbiditäten leiden.

Während des Zulassungsprozesses mussten vom pU Daten nachgereicht werden, da die Beobachtungszeit für den ergänzend zum primären Endpunkt geforderten Endpunkt „Dauer des Ansprechens“ als zu gering eingeschätzt worden ist [4]. Der pU reichte daraufhin Daten für den Datenschnitt vom 03.08.2021 ein.

4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung basiert auf der Studie ELARA. Es wurden außerdem Ergebnisse zu einem indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator mit retrospektiven Beobachtungsdaten eingereicht. Für die Nutzenbewertung wird der indirekte Vergleich nicht herangezogen. Die Gründe dazu werden in 4.2.2 diskutiert. Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte umfassen „Gesamtüberleben“, die patientenberichteten Endpunkte „EQ-5D-VAS“, „SF-36“ und „FACT-Lym“ sowie „Unerwünschte Ereignisse“.

Bei der pivotalen Phase-II-Studie ELARA (CCTLO19E2202) handelt es sich um eine offene, ein-armige, multizentrische und unverblindete Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von

Tisagenlecleucel bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr vorherigen Therapielinien untersucht. Die Studie teilt sich in 4 Phasen auf: Screening, Vorbehandlung, Behandlung und Nachbeobachtung. Während des Screenings wurde den Patientinnen und Patienten weiße Blutzellen durch eine Leukapherese entnommen. In der Vorbehandlung konnte die Studienperson eine Brückentherapie bekommen sowie eine obligatorische LDC. Die Behandlungsphase besteht aus der Tisagenlecleucel-Infusion. Primäres Zielkriterium ist die Komplettremissionsrate.

Für einen Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten mindestens 2 Linien einer systemischen Therapie erhalten haben und eine radiologisch messbare Erkrankung vorweisen. Außerdem waren ein fertiges Leukaphereseprodukt und ein ECOG-PS von 0 oder 1 eine Voraussetzung für den Studieneinschluss. Während des Screenings konnte 1 Person aufgrund eines nicht-verwertbaren Leukaphereseprodukts nicht in die Studie eingeschlossen werden aufgrund eines nicht-verwertbaren Leukaphereseprodukts. Die Zeit von der Screening-Untersuchung bis zum Studieneinschluss betrug im Median 30 Tage. In der nachfolgenden Zeit zwischen Studieneinschluss und Tisagenlecleucel-Infusion wurde eine weitere Person gemäß Prüfpersonal-Entscheidung aus der Studie ausgeschlossen, sodass 97 von 98 Personen eine Infusion erhalten haben. Der Fokus der Studie liegt auf der Zeit nach der Tisagenlecleucel-Infusion. Nach der Infusion werden engmaschig die Endpunkte erhoben und UE erfasst. Laut Studienprotokoll sollten Auswertungen für das Screened Set durchgeführt werden. Es finden sich in den Studienunterlagen kaum Ausführungen über diese Analysepopulation.

Im Dossier des pU finden sich darüber hinaus für die ITT-Population keine Analysen zum Gesamtüberleben. Der pU berücksichtigt Personen mit einem verwertbaren Leukaphereseprodukt (entspricht dem Enrolled-Set, das auch den Analysen zum Gesamtüberleben und zur Morbidität zugrundeliegt). Inhärente Bestandteile der Behandlung mit Tisagenlecleucel stellen die Leukapherese, die Wartezeit bis zur Verfügbarkeit des Leukaphereseprodukts und die damit häufig verbundene Verabreichung einer Brückenchemotherapie sowie die LDC dar. Durch das Studiendesign wird die Zeit von Screening bis zum Studieneinschluss inklusive Herstellung des Leukaphereseprodukts nicht miterfasst, obwohl Erhebungen bezüglich der Endpunkte vorliegen. Für diese Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des Enrolled-Sets, also von allen eingeschlossenen Personen, herangezogen, da dies der ITT-Population am meisten ähnelt. 1 Person konnte aufgrund eines nicht-verwertbaren Leukaphereseprodukts nicht eingeschlossen werden, würde aber im Sinne des CAR-T-Zell-Therapiekonzepts als Bestandteil der ITT angesehen werden. Da dies nur 1 Person betrifft, wird durch die Nichtberücksichtigung kein erhöhtes Verzerrungspotential erwartet.

Es liegen Ergebnisse zu den Datenschnitten von März 2021 und August 2021 vor. Für diese Nutzenbewertung wird der aktuellste Datenschnitt von August 2021 herangezogen. Das geschätzte Ende der Studie ELARA ist im Jahr 2025.

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

4.2.1 Studienpopulation

Die Patientenpopulation besteht aus stark vorbehandelten und mehrfach refraktären oder rezidivierten Patientinnen und Patientinnen mit im Median 4 vorherigen Therapielinien, wobei 28,6 % mehr als 5 Therapielinien absolviert haben. Die Bestimmung des histologischen Grads bei Studieneinschluss zeigte, dass 89,8 % der Personen Grad 1 oder 2 aufwiesen und die restlichen 10,2 % Grad 3a. Nach der Ann-Arbor-Klassifikation waren 85,7 % der Personen

entweder im Stadium III oder IV. Knapp zwei Drittel (63,3 %) der Studienpersonen hatten keine vorherige autologe SZT erhalten und 72,4 % keine Radiotherapie.

Für das Anwendungsgebiet ist die Studienpopulation verhältnismäßig jung und durch die engen Ein- und Ausschlusskriterien in einem überdurchschnittlich guten Gesundheitszustand.

Laut Studienprotokoll wurde seitens des pU davon ausgegangen, dass keine Brückentherapie notwendig sein würde, da nicht von einem schnellen Progress ausgegangen wurde. Im Verlauf der Studie bis zur LDC bekamen jedoch 44 von 97 Personen mit Tisagenlecleucel-Infusion eine Brückentherapie.

Laut Leitlinien wird aufgrund des indolenten Verlaufs des folliculären Lymphoms beobachtendes Abwarten bei Patientinnen und Patienten in den Krankheitsstadien III oder IV empfohlen, wenn keine klinischen Symptome und eine niedrige Tumorlast vorliegen [6]. Zur Abschätzung des Behandlungsbedarfs werden z. B. die Kriterien der Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (GELF) verwendet. Dazu gehört u. a. Bulky disease; dies traf auf 62 Personen zu. In der Zeit vor der Infusion trat bei mindestens 14 Personen eine Anämie, bei 6 Personen ein Pleuraerguss und bei 1 Person ein Aszites auf. Eine Thrombozytopenie trat bei keiner Person auf. Unter Fatigue litten 10,2 % der Studienpersonen vor der LDC. Hinzu kommt, dass bei keiner Person B-Symptome vorliegen. Die vorliegenden Patientencharakteristika lassen nicht darauf schließen, dass bei allen Personen eine klinische Symptomatik vorliegt. Es liegt jedoch bei 94 von 98 Personen im Enrolled-Set eine messbare Erkrankung vor. Bei 72 von 98 Personen wurde das metabolische Tumolvolumen als niedrig eingestuft.

Zusammenfassend ergeben sich mehrere Aspekte, die die Generalisierbarkeit der gewonnenen Erkenntnisse aus der Studie ELARA limitieren können. Außerhalb von klinischen Studien wird der frühzeitige Therapiebeginn von asymptomatischen Patientinnen und Patienten derzeit nicht empfohlen. Die engen Ein- und Ausschlusskriterien führen zu einer gesünderen und jüngeren Patientenpopulation als in der Versorgung zu erwarten wäre. Auch ist unklar, ob sich die Herstellungsprozesse und die Anwendung (stationär vs. ambulant) der CAR-T-Zell-Therapie in einer Phase-II-Studie vollständig auf die reguläre Versorgung übertragen lassen.

4.2.2 Indirekter Vergleich ReCORD-FL

Der pU legt einen indirekten Vergleich vor, der vom pU für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen wurde. Dazu legt er vollständige Unterlagen mit Protokoll zur Bildung der retrospektiven Kohortenstudie [10], SAP [9], Auswertungen zu zwei Datenschnitten März [9] und August 2021 [8] sowie einen Report zur Identifizierung von Prognostischen Faktoren [15] vor. Bei der Studie ReCORD-FL handelt es sich um einen Propensity-Score-adjustierten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator. In die retrospektive Vergleichskohorte im indirekten Vergleich wurden insgesamt 187 Personen eingeschlossen. Der indirekte Vergleich wurde verwendet, um Aussagen bezüglich der Endpunkte „Ansprechen“, „Progressionsfreies Überleben“, „Mortalität“ und „Zeit bis zur Folgebehandlung“ ableiten zu können.

In der retrospektiven Studie wurden Daten aus 9 Studienzentren gesammelt. Die Intervention im Vergleichsarm konnte u. a. folgende Therapie (regime) umfassen:

- Bendamustin + Rituximab
- Rituximab
- R-CHOP (Rituximab + Cyclophosphamid + Hydroxydaunorubicin + Vincristin + Predniso(lo)n)
- RICE (Rituximab + Ifosfamid + Cytarabin + Etoposid)
- Cyclophosphamid + Fludarabin + Rituximab
- Idealalisib

Der vom pU vorgelegte indirekte Vergleich wird aus einer Vielzahl von Gründen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, die im Folgenden näher erläutert werden.

Systematische Literaturrecherche und Experteninterviews

Die systematische Literaturrecherche ist nicht für die Erfassung von prognostischen Faktoren und Confounder konzipiert worden. Die Forschungsfragen beziehen sich auf die Evidenz bezüglich Effektivität, Sicherheit und PRO bei verfügbaren Therapieoptionen. Es wurden epidemiologische und klinische Studien eingeschlossen. Das Vorgehen zur Identifizierung der relevanten prognostischen Faktoren und Confounder innerhalb der eingeschlossenen Literatur bleibt unklar. Außerdem ist die Literaturrecherche vom 17.03.2020 veraltet.

Das Vorgehen zum Ranking der eingeschlossenen prognostischen Faktoren und Confounder weist Unsicherheiten auf und weicht vom präspezifizierten Vorgehen ab.

Insgesamt ist unsicher, ob dieses Vorgehen alle prognostischen Faktoren und Confounder identifizieren konnte.

Wahl der Kovariaten

Die Wahl der eingeschlossenen Kovariaten basiert vor allem auf deren Verfügbarkeit und nicht auf deren Relevanz. Mehr als die Hälfte der durch die systematische Literaturrecherche und Experten identifizierten verwendeten Kovariaten, die ins Modell aufgenommen wurden, wurden von den Experten als nicht relevant eingestuft. Kovariaten wurden aus dem Modell ausgeschlossen, wenn mehr als 30 % fehlende Daten vorlagen. Die Expertinnen und Experten bewerteten insgesamt 12 prognostische Faktoren als (sehr) relevant, davon wurden 5 ins Modell aufgenommen. Andere als (sehr) relevant identifizierte prognostische Faktoren wie z. B. B-Symptome, rezidiertes Lymphom, Gesamttumormasse oder weitere Laborparameter wurden nicht berücksichtigt. Für abgefragte Laborwerte (u. a. Laktat-Dehydrogenase und Serum-Beta2-Mikroglobulin) für die ReCORD-FL-Kohorten finden sich keine Daten in den Unterlagen, obwohl diese laut Fragebogen einzutragen waren. Ein Confounder verliert jedoch seine Bedeutung nicht durch eine fehlende Erhebung oder fehlende Daten. Mit Blick auf die berücksichtigten Confounder fällt auf, dass diese sich insbesondere auf den Refraktäritätsstatus, die Vortherapien und demographische Charakteristika beziehen.

Positivität

Es liegen abweichende Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie ReCORD-FL gegenüber der ELARA-Population vor, deren Ausgleich nur bezüglich weniger Kriterien durch Anpassungen der Analysepopulation adressiert wurde. Die fehlende Erhebung und Berücksichtigung von Komorbiditäten wie z. B. Herzerkrankungen, aktuelle Infektionen oder weitere Malignitäten in der ReCORD-FL-Kohorte ist nicht sachgerecht, da dies zu der Annahme führt, dass Personen in der Studie ELARA gesünder sind als in der herangezogenen Vergleichskohorte. Die Ein- und Ausschlusskriterien für den indirekten Vergleich sowie die nicht berücksichtigten Ein- und Ausschlusskriterien der ReCORD-FL-Kohorte sind im Anhang dargestellt (Tabellen 19 und 20).

Für die Studienpersonen der ReCORD-FL-Kohorte wird angenommen, dass in der Versorgungsrealität die Behandlung nur bei Behandlungsbedürftigkeit durchgeführt wurde und eine Behandlung nach „Beobachtendes Abwarten“ nicht indiziert war. Laut aktuellen Leitlinien ist eine Behandlung beim folliculären Lymphom erst bei beginnenden Symptomen notwendig. Aus den Baseline-Charakteristika der Studie ELARA lässt sich nicht ableiten, ob für alle Personen der Studienpopulation ein akuter Behandlungsbedarf bestand. Da kein schneller Progress während der Vorbehandlung erwartet wird, erwartete der pU, dass keine Brückentherapie für Personen in der Studie ELARA nötig sein wird. Im Verlauf der Wartezeit zur Infusion bekamen jedoch

44 Personen eine Brückentherapie, was für eine Behandlungsbedürftigkeit zumindest eines Teils der Studienpopulation spricht. Es ist insgesamt unklar, ob die Personen der Studie ELARA und jene der ReCORD-FL-Kohorte auf Basis der vorgelegten Charakteristika der Studienpopulationen hinsichtlich der klinischen Symptomatik, der messbaren Erkrankung und des daraus folgenden Behandlungsbedarfs vergleichbar sind.

Der Zeitraum der retrospektiven Kohortenstudie beginnt in 1998 und endet in 2019. In einer sich stets weiterentwickelnden Therapielandschaft ist unsicher, ob die verfügbaren und angewendeten Vortherapien zwischen der klinischen Studie ELARA (Start im November 2018) und der RWE-Kohorte vergleichbar sind. Durch den langen Zeitraum ist ebenfalls unsicher, ob die Einschätzung der Behandlungsbedürftigkeit in diesem heterogenen Krankheitsbild über den Zeitraum hinweg vergleichbar mit der heutigen Einschätzung geblieben ist. Der pU legt auch eine Sensitivitätsanalyse (HR [95%-KI]: 0,43 [0,16; 1,15]) mit einer Population aus der ReCORD-FL-Kohorte zum Gesamtüberleben vor (im Vergleich zur Hauptanalyse HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,67]). Diese Population aus der ReCORD-FL-Kohorte begann ihre Behandlung ab 2014. Da die Population in der ELARA-Kohorte in einer einarmigen Studie erhoben wurde und es sich bei der ReCORD-FL-Kohorte um eine retrospektive Kohortenstudie handelt, kann ein Selektionsbias nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt führen die Unterschiede zwischen den beiden Studienpopulationen (Komorbiditäten und krankheitsspezifische Charakteristika) dazu, dass nicht von Positivität ausgegangen werden kann.

Durchführung des Propensity Scores

Die Überprüfung der Balanciertheit und Überlappung basiert auf Propensity Scores, die für die Nutzenbewertung als nicht adäquat eingeschätzt werden (siehe oben), da aufgrund des Fehlens von wichtigen Confoundern hiermit keine Strukturgleichheit erreicht werden kann. Auf eine weitere Bewertung wurde daher verzichtet.

Fazit

Neben den aufgeführten Mängeln zu der Auswahl der Kovariaten ist die Abweichung zwischen den beiden vorliegenden Patientenkollektiven so erheblich, dass eine Vergleichbarkeit auf Basis der vorgestellten Daten nicht gegeben ist. Der pU verwendet nicht alle als relevant identifizierten Confounder in seinem Modell. Vergleichende Daten zur Sicherheit fehlen. Der Effekt beim Endpunkt „Gesamtüberleben“ ist darüber hinaus nicht groß genug (HR [95%-KI]: 0,33 [0,17; 0,67]), als dass dieser in der vorliegenden Datensituation nicht ausschließlich durch eine systematische Verzerrung erklärt werden könnte. In der Gesamtschau wird der indirekte Vergleich daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

4.3 Mortalität

Als sekundärer Endpunkt wurde in der Studie ELARA der Endpunkt „Gesamtüberleben“ erhoben. Innerhalb der Studie ist die Erhebung der Mortalität nachvollziehbar dargelegt. Da die Leukapherese als inhärenter Bestandteil der CAR-T-Zell-Therapie gesehen wird, müsste eine systematische Nachbeobachtung der Personen erfolgen, die die Leukapherese nicht erfolgreich absolviert haben. Nach der Tisagenlecleucel-Infusion erfolgte die routinemäßige Erhebung der Mortalität entsprechend den Vorgaben des Studienprotokolls. Die Berechnung des Gesamtüberlebens im Enrolled-Set wurde erst mit SAP-Amendment 3 vom 21.04.2021 hinzugefügt, also nach dem ersten Datenschnitt vom März 2021. Nach Abschluss der Studie ist die Möglichkeit zum Übergang in ein Langzeit-Follow-up gegeben. Es gibt Unsicherheiten beim Patientenfluss der Studienpersonen. Während die Auswertungen 12 Personen zeigen, die aus der Studie

aufgrund eigener Entscheidung oder der Entscheidung der/des behandelnden Arztes/Ärztin oder aufgrund von Lost to Follow-up ausschieden, werden in den Auswertungen zum Gesamtüberleben 14 Personen als Lost to Follow-up gekennzeichnet. In den gelisteten Ereignissen für das Gesamtüberleben für den Datenschnitt von August 2021 waren zehn Personen verstorben. Mit dem Datenschnitt vom August 2021 wurden ebenso noch nicht 50 % der Ereignisse erreicht. Die Überlebensrate des Kaplan-Meier-Schätzers liegt bei 96,7 % nach 12 Monaten.

Das unkontrollierte Studiendesign und eine fehlende adäquate externe Kontrollgruppe führen dazu, dass ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vorliegen. Der Effekt von Tisagenlecleucel auf das Gesamtüberleben kann auf Basis der vorgelegten Daten nicht abschließend beurteilt werden.

4.4 Morbidität

In den Studienunterlagen konnte mit den Auswertungen zum EQ-5D-VAS ein Endpunkt als patientenrelevant identifiziert werden. Die Auswertungen zu „Ansprechen“, „Progressionsfreies Leben“ und „Zeit bis zur Folgebehandlung“ werden als nicht patientenrelevant erachtet und damit nicht herangezogen. Die Komplettremissionsrate wurde als primärer Endpunkt im Ergebnisteil dargestellt, wird aber nicht als patientenrelevanter Endpunkt bewertet.

Erhebungen zum EQ-5D-VAS waren zum Screening vorgesehen. Die nächsten Erhebungen finden sich ab Monat 3 nach der Tisagenlecleucel-Infusion bis Monat 24. Die Rücklaufquoten liegt bereits zu Monat 3 unter 70 %, sodass keine Ergebnisse dargestellt werden. Die Wahl der Erhebungszeitpunkte ist eingeschränkt nachvollziehbar. Die Gründe für den langen Zeitraum zwischen Screening und Monat 3 ohne Erhebung sind nicht beschrieben.

Aufgrund des unkontrollierten Studiendesigns ist eine zu möglichen anderen Therapieansätzen im Anwendungsgebiet vergleichende Interpretation und Bewertung der Morbidität nicht möglich. Es liegt ein hohes Verzerrungspotential und eine eingeschränkte Aussagesicherheit der Ergebnisse vor. Der Effekt von Tisagenlecleucel auf die Morbidität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.5 Lebensqualität

In der Studie ELARA wurde die Lebensqualität durch einen spezifischen (FACT-Lym) und einen generischen (SF-36) Fragebogen erhoben. Die Unsicherheiten in der Erhebung ähneln sich gegenüber den in Unterkapitel 4.4 diskutierten. Der FACT-Lym wird auch nach Monat 24 weiterhin erhoben.

Der FACT-Lym wurde für Patientinnen und Patienten validiert, die sich unter einer aktiven Behandlung (z. B. Chemotherapie oder Radiotherapie) befinden. Es bestehen Unsicherheiten, ob die Einmalgabe einer CAR-T-Zell-Therapie einer „aktiven Behandlung“ wie die regelmäßige Gabe einer Chemotherapie gleichzusetzen ist. Allerdings ist der FACT-Lym durch die Validierung in einer heterogenen Non-Hodgkin-Lymphom-Population bezogen auf das vorliegende Patientenkollektiv möglicherweise gut geeignet.

Die Ergebnisse für beide Instrumente konnten nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden, da die Rücklaufquote bereits zum ersten Erhebungszeit nach Baseline (Monat 3) weniger als 70 % betrug.

Der Effekt von Tisagenlecleucel auf die Lebensqualität kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.6 Sicherheit

In der Studie ELARA unterscheidet sich das Erfassen der UE je nach Studienphase. Es werden 3 Beobachtungsphasen unterschieden: Vorbehandlungsphase, Behandlungsphase und Nachbeobachtungsphase. Für die Zeit vor der Infusion mussten alle UE \geq Grad 3, alle Infektionen, klinisch relevanten Laborparameter und alle UE im Zusammenhang mit einer Studienprozedur gemeldet werden. Nach Monat 12 wurden nur noch spezifische UE erhoben. UE wurden erfasst nachdem eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie abgegeben wurde. Der pU reicht keine Daten zur präspezifizierten Erhebung von UE ein, die innerhalb von 2 Tagen nach der Leukapherese auftreten. Da die Leukapherese als inhärenter Bestandteil der CAR-T-Zell-Therapie gesehen wird, fehlen somit Informationen zur Sicherheit in Bezug zum Therapiegesamt-konzept. AESI wurden aufgrund limitierter Erfahrungswerte im Anwendungsgebiet nur eingeschränkt präspezifiziert. Nach einer Rückmeldung der EMA wurden AESI im Jahr 2020 finalisiert. Es ist unklar, ob die im Studienprotokoll vermerkten AESI die von der EMA geforderten AESI vollumfänglich abdecken.

Die mediane Beobachtungsdauer der Zeit zwischen Studieneinschluss bis zur LDC beträgt 1,3 Monate; es fällt die Spannweite zwischen 0,49 Monaten als Minimum und 3,98 Monaten als Maximum auf. In dieser Studienperiode trat bei 54 Personen ein AESI unabhängig vom Schweregrad auf. AESI der hämatologischen Erkrankungen inklusive Zytopenien (34,7 %) traten am häufigsten auf, gefolgt von Infektionen (27,6 %), die auch Ereignisse aufgrund der Grunderkrankung sein können.

Der pU legt zusätzliche Auswertungen unter Nichtberücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse bzw. von Ereignissen der Grunderkrankung nur zu den Gesamtraten der UE vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen. Ein genaues Vorgehen zur Identifizierung der krankheitsbezogenen Ereignisse und deren Herausrechnung konnte nicht identifiziert werden.

Die Erhebung von UE vor der LDC war für die teilnehmenden Studienzentren nicht verpflichtend; deshalb kann eine Untererfassung von UE nicht ausgeschlossen werden.

Die Beobachtungsdauer während der Durchführung der LDC beträgt im Median 0,2 Monate. Am häufigsten traten UE im Zusammenhang mit „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf (36,1 %).

Der Fokus der Erhebung von UE lag laut Studienprotokoll auf der Zeit nach der Tisagenlecleucel-Infusion. Die mediane Beobachtungszeit liegt bei 18,6 Monaten. Die Erhebung teilt sich in 3 Beobachtungsphasen auf: Die ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion, > 8 Wochen bis 1 Jahr und alle UE, die später als 1 Jahr nach Tisagenlecleucel-Infusion auftreten. Zu den am häufigsten auftretenden UE mit ≥ 10 % Inzidenz in der Studie ELARA gehören „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (56,7 %) sowie „Erkrankungen des Immunsystems“ (51,5 %).

In den ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion trat jedes der als „wichtig“ eingestuften AESI ein. Am häufigsten traten AESI in der Systemorganklasse „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (75,3 %) auf. Das Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) trat bei 48,5 % der Studienpersonen auf. Es zählt ebenfalls zu den am häufigsten beobachtenden UE mit einer Inzidenz von ≥ 10 %. Ebenfalls ist es das am häufigsten beobachtete schwere UE mit einer Inzidenz ≥ 5 %. Das CRS ist in den ersten 8 Wochen zu 100 % in den Schweregraden 1 und 2 aufgetreten. Die Klassifizierung des Schweregrads des CRS wurde nach Lee et al (2014) [5] durchgeführt. Die Schweregrade und der jeweilige Behandlungsalgorithmus wurden in Kapitel 2.3.4 beschrieben. Es konnte keine Begründung für die Verwendung dieses Behandlungsalgorithmus identifiziert werden. In der Beobachtungsphase später als 1 Jahr nach Infusion wurde ein CRS der Stärke 3 beobachtet.

Die ersten 8 Wochen nach Infusion ist die Beobachtungszeit, in der am meisten UE aufgetreten sind. 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 während der LDC 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.

Insgesamt traten bei 88 von 97 Personen mit Infusion AESI auf. Von den als „potenziell wichtig“ klassifizierten AESI trat nur im AESI „Neuauftreten oder Verschlechterung einer Autoimmunerkrankung“ in jeder Studienphase ein Ereignis auf.

Für die Studie ist eine Nachbeobachtung von 5 Jahren vorgesehen. Für die Langzeiterhebung der Sicherheit werden 2 Langzeitstudien durchgeführt. In der Studie CCTL019A2205B werden UE mit besonderem Fokus erhoben, die laut Leitlinien der EMA im potentiellen Kontext zu einer CAR-T-Zell-Therapie auftreten können.

Die EMA stuft das Sicherheitsrisiko von Tisagenlecleucel als handhabbar ein. Es treten die erwarteten Sicherheitsrisiken bei CAR-T-Zell-Therapien auf. Die beobachteten UE seien erwartbar für dieses Anwendungsgebiet gewesen. Es sei ein neues Management des CRS implementiert worden, welches eine frühere Behandlung empfiehlt.

Allerdings liegen keine Informationen zur Anwendung von Tisagenlecleucel bei Schwangeren, an Hepatitis B / Hepatitis C erkrankten oder HIV-positiven Personen sowie bei Personen mit ZNS-Befall des Tumors vor.

UE traten nahezu bei allen Patientinnen und Patienten auf. Insbesondere in den ersten 8 Wochen nach Infusion ist die Inzidenz hoch. Eines der häufigsten UE ist das CRS, welches im Rahmen dieser Studie vor allem in niedrigen Schweregraden aufgetreten ist. Allerdings verstarb 1 Person nach Studienmonat 12 am Zytokin-Freisetzungssyndrom. Bei der Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Studie ELARA ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine selektierte und junge Patientenpopulation handelt. 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 Systemorganklassen „Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems“ oder „Infektionen“.

Die Sicherheit von Tisagenlecleucel bei Patientinnen und Patienten mit follikulärem Lymphom kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und der fokussierten Erhebung von UE auf die Zeit nach der Tisagenlecleucel-Infusion nicht abschließend beurteilt 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 (Kymriah®) ist zugelassen für die Behandlung erwachsener Personen mit rezidiviertem oder refraktärem follikulärem Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ELARA, einer einarmigen, offenen und multizentrischen Phase-II-Studie. Die Dosierung entsprach der Fachinformation [11].

Die vom pU vorgelegten Daten zum indirekten Vergleich wurden aufgrund fehlender Vergleichbarkeit zu der ELARA-Studienpopulation als für die Nutzenbewertung ungeeignet eingeschätzt und nicht herangezogen.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle 16 hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ELARA

Studie ELARA Darstellung der Ergebnisse	Tisagenlecleucel N = 98 ¹⁾		
	N ¹⁾	Ergebnis	
Mortalität			
Beobachtungszeit (in Monaten) Median (min, max)	98	19,5 (0,66; 30,65)	
Gesamtüberleben zu Monat 12 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]	98	96,7 [90,1; 98,9]	
Gesamtüberleben zu Monat 18 (in Prozent) KM-Schätzer [95%-KI]	98	93,2 [85,5; 96,9]	
Unerwünschte Ereignisse³⁾	Vor TL-Infusion (LDC) N = 98 ¹⁾	TL-Infusion bis W8 N = 97 ²⁾	> W8 bis 1 Jahr nach TL-Infusion N = 97 ²⁾
UE CTCAE-Grad ≥ 3, n (%)	75 (77,3)	94 (96,9)	81 (84,4)
SUE, n (%)	37 (38,1)	69 (71,1)	43 (44,8)
AESI, n (%)	7 (7,2)	27 (27,8)	20 (20,8)
Personen mit mindestens einem AESI unabhängig vom Schweregrad, n (%)	39 (40,2)	88 (90,7)	70 (72,9)

¹⁾ Enrolled-Set: Alle Personen, die in die Studie ELARA eingeschlossen worden sind.

²⁾ Alle Personen, die eine TL-Infusion erhalten haben.

³⁾ Die Frequenz der Erhebung der UE unterscheidet sich je nach Studienphase.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; LDC: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TL: Tisagenlecleucel; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **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.
2. **Delfau-Larue MH, van der Gucht A, Dupuis J, Jais JP, Nel I, Beldi-Ferchiou A, et al.** Total metabolic tumor volume, circulating tumor cells, cell-free DNA: distinct prognostic value in follicular lymphoma. *Blood Adv* 2018;2(7):807-816.
3. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah: European public Assessment report EMEA/H/C/004090/II/0044 [online]. 24.03.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 27.05.2022]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/kymriah-h-c-4090-ii-0044-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah: Extension of indication variation assessment report CAT Request for Supplementary Information EMEA/H/C/004090/II/0044 [unveröffentlicht]. 10.12.2021.
5. **Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al.** Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-195.
6. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebs-hilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesell-schaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit einem follikulären Lymphom, S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018/033OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2020. [Zugriff: 16.05.2022]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Folikulaeres_Lymphom/LL_Foll_Lymphom_Langversion_1.0.pdf.
7. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Tisagenlecleucel, Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem follikulären Lymphom nach zwei oder mehr Linien einer systemischen Therapie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 25.05.2022.
8. **Novartis Pharma.** Indirect comparison of study E2202 versus ReCORD chart review for relapsed/refractory follicular lymphoma – update using study E2202 data cutoff of August 2021; clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
9. **Novartis Pharma.** Indirect comparison of study E2202 versus ReCORD chart review for relapsed/refractory follicular lymphoma – update using study E2202 data cutoff of March 2021; clinical study report. 2021.
10. **Novartis Pharma.** Indirect comparison of study E2202 versus ReCORD chart review for relapsed/refractory follicular lymphoma – update using study E2202 data cutoff of March 2021; non-interventional study protocol [unveröffentlicht]. 2020.
11. **Novartis Pharma.** Kymriah $1,2 \times 10^6$ bis 6×10^8 Zellen; Infusionsdispersion [online]. 04.2022. [Zugriff: 27.05.2022]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

12. **Novartis Pharma.** A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma; clinical study report, study CCTL019E2202 [unveröffentlicht]. 2021.
13. **Novartis Pharma.** A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult patients with refractory or relapsed follicular lymphoma; statistical analysis plan, [unveröffentlicht]. 2021.
14. **Novartis Pharma.** A Phase II, single arm, multicenter open label trial to determine the efficacy and safety of tisagenlecleucel (CTL019) in adult subjects with refractory or relapsed follicular lymphoma; complementary document, data cutoff of 03 August 2021 [unveröffentlicht]. 2021.
15. **Novartis Pharma.** A review of the prognostic/predictive factors for treatments of relapsed/refractory follicular lymphoma and clinical expert consultations; technical report, version 2 [unveröffentlicht]. 2021.

Anhang

Tabelle 17: Zusammensetzung des Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)

FLIPI-Score
<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 60 Jahre • Serum-LDH $>$ ULN • Hämoglobin $<$ 120 g/l • Ann-Arbor-Stadium III oder IV • Anzahl befallener Lymphknoten $>$ 4

Abkürzungen: LDH: Laktat-Dehydrogenase; ULN: Upper Limit of Normal.

Tabelle 18: Ein- und Ausschlusskriterien der Studie ReCORD-FL

Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Rezidiertes oder refraktäres FL erfüllt eines der Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Refraktär gegenüber einer systemischen zweiten oder späteren Therapielinie. ○ Rezidiv während einer Anti-CD20-Antikörper-Erhaltungstherapie (nach mindestens 2 Therapielinien). ○ Rezidiv nach autologer SZT. • Studienpersonen müssen zusätzlich eine weitere Therapie eingeleitet haben. Diese weitere Therapielinie wird als „erste qualifizierende Linie“ zum Studieneinschluss definiert. Beobachtendes Abwarten stellt in dieser Studie keine relevante Therapieoption mehr dar. • \geq 18 Jahre zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses. • Nach dem Studieneinschluss müssen mindestens 3 Monate Nachbeobachtungszeit verfügbar sein, außer die Studienperson verstirbt. • FL-Grad 1, 2 oder 3a (histologisch bestätigt). • ECOG-PS von 0 oder 1.
Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis einer histologischen Transformation. • FL-Grad 3b. • Vorherige Anti-CD19-Therapie. • Vorherige Gentherapie. • Vorherige adoptive T-Zell-Therapie. • Vorherige allogene SZT. • Aktive maligne Beteiligung des zentralen Nervensystems. • Aktive neurologische Autoimmun- oder Entzündungserkrankung. • Teilnahme an einer Studie mit chimären Antigenrezeptor.

Abkürzungen: ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FL: Follikuläres Lymphom; SZT: Stammzelltransplantation.

Tabelle 19: Wesentliche nicht berücksichtigte Ein- und Ausschlusskriterien im indirekten Vergleich

Wesentliche nicht-berücksichtigte Einschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Radiologisch messbarer Befund zum Screening Zeitpunkt, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens eine nodale Läsion > 20 mm in der Längsachse, dabei unabhängig von der Kurzachse und/oder ○ extranodale Läsionen (außerhalb des Lymphknotens oder der nodalen Masse, inklusive Leber und Milz) > 10 mm in der Längs- und Kurzachse. • Adäquate Lungenfunktion <ul style="list-style-type: none"> ○ Keine oder milde Dyspnoe (\leq Grad 1). ○ Sauerstoffsättigung, gemessen durch Pulsoxymetrie, bei Raumluft > 90 %.
Wesentliche nicht-berücksichtigte Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Hepatitis B oder C. • HIV-Antikörper. • Unkontrollierte akute lebensbedrohliche bakterielle, virale oder fungale Infektion. • Herz- oder kardiale Repolarisationsanomalie: Myokardinfarkt-Vorgeschichte, Angina Pectoris oder Koronararterien-Bypass-Operation innerhalb von 6 Monaten vor Tisagenlecleucel-Infusion. • Klinisch-relevante Herzrhythmusstörung (z. B. ventrikuläre Tachykardie), kompletter Links-schenkelblock, hochgradiger AV-Block (z. B. bifaszikulärer Block, AV-Block 2. oder 3. Grades) <ul style="list-style-type: none"> ○ LVEF < 45 %, nachgewiesen mittels ECHO, MYRA oder MUGA ○ NYHA-Klasse III oder IV • Derzeitige oder zurückliegende Malignität mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Angemessen therapiertes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom. ○ In-situ-Karzinom des Gebärmutterhalses oder der Brust, welches kurativ behandelt worden und ohne Anzeichen eines Rezidivs seit mindestens 3 Jahren vor Einschluss in die Studie ist. ○ Primäres, malignes Karzinom, welches zum Studieneinschluss seit 3 Jahren vollständig reseziert wurde und in vollständiger Remission ist.

Abkürzungen: AV: Atrioventrikulär; ECHO: Echokardiographie; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; NYHA: New York Heart Association.