

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

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

**Wirkstoff: Tisagenlecleucel**

**Nutzenbewertung nach Fristablauf**

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2023

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	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 Studien .....	10
2.3 Endpunkte .....	18
2.3.1 Mortalität .....	19
2.3.2 Morbidität .....	19
2.3.3 Sicherheit .....	24
2.3.4 Erhebungszeitpunkte .....	29
2.4 Statistische Methoden .....	30
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	31
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....	32
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	32
3.2 Mortalität .....	37
3.3 Morbidität .....	39
3.4 Lebensqualität .....	39
3.5 Sicherheit .....	39
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....	47
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel .....	47
4.2 Design und Methodik der Studie .....	48
4.3 Mortalität .....	50
4.4 Morbidität .....	50
4.5 Lebensqualität .....	50
4.6 Sicherheit .....	51
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	54
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	55
Referenzen .....	56
Anhang .....	59

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie JULIET mit LTFU.....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie JULIET.....	15
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie LTFU .....	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Tisagenlecleucel.....	17
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie JULIET mit LTFU.....	18
Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie JULIET und LTFU .....	29
Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) und LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022) .....	32
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022).....	34
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022).....	36
Tabelle 11: Gesamtüberleben in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) mit Ergänzung der LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022).....	38
Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) .....	39
Tabelle 13: UE mit Inzidenz $\geq 10$ % und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz $\geq 5$ % nach MedDRA- Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) .....	40
Tabelle 14: SUE mit Inzidenz $\geq 5$ % nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022).....	43
Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie JULIET inklusive LTFU (auf PT-Ebene werden AESI mit einer Häufigkeit $> 5$ % dargestellt und bei $> 1$ Person), Datenschnitt: JULIET: 22.12.2022; LTFU: 03.05.2022 .....	44
Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JULIET + LTFU .....	55
Tabelle 17: ATC-Klassen der in der Studie JULIET verwendeten Brückenchemotherapie, Chemo-therapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von $\geq 10$ % (Datenschnitt 22.12.2022) .....	60
Tabelle 18: Bestes Gesamtansprechen (ORR) gemäß Bewertung durch IRC und ärztliches Prüfpersonal in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) .....	62

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns (entnommen aus EPAR) .....	15
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben innerhalb der ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) zusammen mit LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022).....	38
Abbildung 3: Bewertung des Therapieansprechens ab Protokollversion 4 (entnommen aus Modul 4B des Dossiers).....	59

## Abkürzungsverzeichnis

ABC-Typ	Activated B-cell type (aktivierter B-Zell-Typ)
AESI	Adverse event of special interest (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BCL2	Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 2
BCL6	Transcription repressor B-cell CLL lymphoma 6
CAR-T	T-Zellen mit chimärem Antigenrezeptor
CD19	Cluster of differentiation (cluster of designation) 19 molecule
CIBMTR	Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen)
CRS	Cytokine Release Syndrome (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma (Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Event-free Survival (Ereignisfreies Überleben)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FACT-Lym	Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCB-Typ	Germinal center B-cell type (Keimzentrum-B-Zell-Typ)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IPI	Internationaler Prognostischer Index
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intention-to-Treat
IWG	International Working Group
KI	Konfidenzintervall
LTFU	Long-term Follow-up
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MYC	MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor
MW	Mittelwert
N	Anzahl
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechrage)
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie
PFS	Progression-free Survival (Progressionsfreies Überleben)

PGS-CRS	Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome
PMBCL	Primär mediastinales B-Zell-Lymphom
PR	Partial Response (Teilweises Ansprechen)
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Preferred Term/s
pU	pharmazeutisches Unternehmen
r/r	rezidiert oder refraktär
RCT	Randomized controlled trial/s (randomisierte kontrollierte Studie/n)
RMP	Risk Management Plan
SAP	Statistischer Analyseplan
SF-36	Short-Form 36
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
THRBCL	T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom
TFL	Transformiertes folliculäres Lymphom
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.

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

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Tisagenlecleucel in seiner Sitzung am 28. November 2023 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 04. September 2023 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 01. Dezember 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Tisagenlecleucel (Kymriah®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [21]:

Erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie.

Gemäß Fachinformation liegt die zugelassene Dosierung in einem Bereich von 0,6 bis  $6 \times 10^8$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (unabhängig vom Körpergewicht). Die Behandlung besteht aus einer einzelnen Dosis einer Infusionsdispersion.



## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studienname (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
JULIET (CCTLO19C2201) <sup>1)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
LTFU (CCTLO19A2205B) <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-
Registerstudie (CCTLO19B2401) <sup>3)</sup>	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine vergleichende Evidenz</li> <li>Keine Auswertungen bezogen auf die ITT-Population</li> <li>Datengrundlage unzureichend beschrieben (keine Baselinecharakteristika für Population aus der Auswertung)</li> <li>Unklar, ob Studienpopulation innerhalb des Anwendungsgebiets (DLBCL, <math>\geq 2</math>. Therapielinie)</li> <li>Deskriptive Auswertung</li> <li>Beobachtungszeit nicht länger als JULIET (Informationszugewinn gering)</li> </ul>
Bethge et al., 2022 [2] <sup>4)</sup>	Ja	Nein	Nein	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine Studienunterlagen vorhanden, da Studie Dritter</li> <li>Fehlende Informationen zu Patientenfluss, Einschlusskriterien und weiteren relevanten Studiencharakteristika</li> <li>Keine vergleichende Evidenz</li> </ul>
<b>Studien zu externen Kontrollen<sup>5)</sup></b>				

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

<sup>2)</sup> LTFU-Studie aller Personen mit CAR-T-Zelltherapie. Aus der JULIET-Studie gingen 20 Personen in die LTFU über und können bis zu 15 Jahre nachbeobachtet werden.

<sup>3)</sup> Beobachtungsstudie aus Registern CIBMTR und EBMT

<sup>4)</sup> Real World Daten aus Deutschland aus dem Register: Deutsches Register für Stammzelltransplantation (DRST)

<sup>5)</sup> Es wurden keine weiteren Informationen oder Daten vom pU vorgelegt. Das pU gibt an, dass die Daten eines geplanten Chart Reviews einen zu hohen Anteil fehlender Werte aufwiesen und damit für einen indirekten Vergleich ungeeignet waren.

Abkürzungen: CIBMTR: Center for International Blood and Marrow Transplant Research; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; DRST: Deutsches Register für Stammzelltransplantation; EBMT: European Society for Blood and Marrow Transplantation; EPAR: European Public Assessment Report; ITT: Intention to treat; pU: pharmazeutisches Unternehmen

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren. Nach einer ersten Befristung und der Wiedervorlage hat der G-BA in seiner Sitzung am 17. September 2020 die Geltungsdauer des Beschlusses zu Tisagenlecleucel bis zum 01.09.2023 befristet [9]. Die Befristung fand ihren sachlichen Grund darin, dass aufgrund des neuartigen Therapieansatzes keine Beurteilung von langfristigen Effekten auf Basis der pivotalen einarmigen Phase-II-Studie JULIET getroffen werden konnte und somit inhaltliche Schlussfolgerungen zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich waren. Als Befristungsaufgaben sollten sowohl die 5-Jahres-Daten der Studie JULIET nachgereicht werden als auch geprüft werden, ob in der Zwischenzeit weitere prospektive Evidenz z. B. aus Beobachtungsstudien vorliegt oder generiert werden konnte. Zusätzlich sollte auch geprüft werden, ob ein valider indirekter Vergleich gegenüber den 5-Jahres-Daten der Studie JULIET berücksichtigt werden kann [9].

### Zur Nutzenbewertung für Tisagenlecleucel herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Tisagenlecleucel [19,20]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie JULIET (CCTL019C2201) [16,17] sowie Zusatzauswertungen [18] und Risk Management Plan [15] für den LTFU [23,24]
- Eingereichte Quellen zur Beobachtungsstudie CCTL019240 inkl. Studienbericht, Studienprotokoll und SAP [22]
- Unterlagen des G-BA zum bereits erfolgten Nutzenbewertungsverfahren von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet DLBCL von 2018 [8,10,12]
- Unterlagen des G-BA zum bereits erfolgten Nutzenbewertungsverfahren von Tisagenlecleucel im Anwendungsgebiet DLBCL von 2020 [7,9,11,13]

## 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie JULIET (CCTL019C2201). Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 charakterisiert. Zusätzlich werden die Langzeitdaten der Beobachtungsstudie A2205B, im folgenden LTFU genannt, für die Patientinnen und Patienten der Studie JULIET berücksichtigt und ebenfalls in der Tabelle 2 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie JULIET mit LTFU

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Es handelt sich um eine einarmige, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit r/r DLBCL.</p> <p>Abhängig von der Produktionsstätte wurden die Studienteilnehmenden in 2 Kohorten unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptkohorte: Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel aus der US-Produktionsstätte</li> <li>• Kohorte A: Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Tisagenlecleucel aus der europäischen Produktionsstätte</li> </ul> <p>In der Hauptkohorte sollte die primäre Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit erfolgen, Kohorte A diente dazu, die Vergleichbarkeit der Fertigungsstätten hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit zu evaluieren.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Für die hier vorliegende Nutzenbewertung werden beide Kohorten gemeinsam betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Studie begann mit einer <b>Screeningphase</b>, in welcher die Patientinnen und Patienten auf die Eignung für die Studie untersucht wurden und ihnen per Apherese Blutzellen entnommen wurden.</li> <li>• Erfüllte eine Person die erforderlichen Ein- und Ausschlusskriterien und wurde das Leukapherese-Produkt vom pU für den Herstellungsprozess akzeptiert, so wurde die Person in die Studie eingeschlossen und es folgte die <b>Prä-Infusionsphase</b>. In dieser konnten die Patientinnen und Patienten eine Überbrückungschemotherapie erhalten, um den Erkrankungsstatus während der mehrwöchigen Wartezeit auf Tisagenlecleucel stabil zu halten.</li> <li>• 2 bis 14 Tage vor der Tisagenlecleucel-Infusion erfolgte eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (<b>Lymphozytendepletions-Phase</b>).</li> <li>• An die Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion schloss sich eine <b>primäre Nachbeobachtung</b> bis Monat 60, Krankheitsprogression oder Abbruch aus einem anderen Grund (z. B. Rücknahme der Einverständniserklärung oder Durchführung einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation (SZT)) an.</li> <li>• Personen, die vor Monat 60 die primäre Nachbeobachtung oder die Behandlung abbrachen, wurden in einer <b>sekundären Nachbeobachtungsphase</b> bis zu 5 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion weiterverfolgt, um unter anderem Informationen über den Überlebensstatus, Krankheitsstatus (bis zum Progress) und das Auftreten von späten UE zu dokumentieren.</li> <li>• Für Personen, welche vorzeitig die primäre und sekundäre Nachbeobachtung beendeten, schloss sich eine <b>Überlebensnachbeobachtung</b> an, welche alle 3 Monate bis zum geplanten Studienende oder dem Einschluss in eine Studie zur Langzeitnachbeobachtung den Überlebensstatus erfragte.</li> <li>• In die Studie zur <b>Langzeitnachbeobachtung LTFU</b> sollen alle Personen automatisch übergehen, wenn sie vorzeitig aus der Studie JULIET ausscheiden oder diese regulär beenden; eine separate Einverständniserklärung ist notwendig. Innerhalb der LTFU wird 1–2 Mal jährlich eine Studienvisite durchgeführt, bei der eine körperliche Untersuchung und Anamnese durchgeführt wird, um potentielle Langzeitschäden durch die Gentherapie zu untersuchen. Diese Erhebung erfolgt innerhalb der LTFU bis zu 15 Jahre nach Tisagenlecleucel-Infusion gemäß den Anforderungen der Gesundheitsbehörden/Zulassungsbehörden.</li> </ul> <p>Schematische Darstellung des Studiendesigns (siehe Abbildung 1)</p>
<b>Population</b>	<p><b>JULIET</b></p> <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 18 Jahre</li> <li>• Histologisch bestätigtes DLBCL</li> <li>• r/r DLBCL nach <math>\geq</math> 2 Chemotherapielinien, inklusive Rituximab und Anthrazyklin</li> <li>• Keine Eignung oder Zustimmung für autologe SZT</li> <li>• Lebenserwartung <math>\geq</math> 12 Wochen</li> <li>• Messbare Erkrankung zum Zeitpunkt des Einschlusses: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nodale Läsion größer als 20 mm in der Längsachse unabhängig von der Länge der Querachse</li> <li>○ Extralymphatische Läsion (außerhalb der Lymphknoten oder nodalen Masse, aber inklusive Leber und Milz): <math>\geq</math> 10 mm in Längs- und Querachse</li> </ul> </li> <li>• ECOG-Status 0 oder 1 zum Zeitpunkt des Screenings</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adäquate Organfunktion der Niere, Leber, Lunge, Herz sowie <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adäquate Knochenmarksreserve ohne Transfusion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Absolute Neutrophilen-Zahl &gt; 1.000/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Absolute Lymphozyten-Zahl &gt; 300/mm<sup>3</sup> und absolute Zahl an CD3+-T-Zellen &gt; 150/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Thrombozyten ≥ 50.000/mm<sup>3</sup></li> <li>▪ Hämoglobin &gt; 8,0 g/dl</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Aphereseprodukt aus nicht-mobilisierten Zellen von Fertigungsstelle akzeptiert</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Behandlung mit Anti-CD19-/Anti-CD3- oder jedwede andere Anti-CD19-Therapie</li> <li>• Aktive maligne Beteiligung des ZNS</li> <li>• Vorherige allogene SZT</li> <li>• Eignung für eine und Einwilligung zu einer autologen SZT</li> <li>• Chemotherapie (außer lymphozytendepletierender Chemotherapie) innerhalb von 2 Wochen vor der Infusion</li> <li>• Antikörper-Therapie (inkl. CD20-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion (oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit); Rituximab innerhalb von 4 Wochen vor Infusion</li> <li>• ZNS-Erkrankungsprophylaxe &lt; 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion (z. B. intrathekales Methotrexat)</li> <li>• Vorherige Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor Infusion</li> <li>• Aktive Replikation von o. vorherige Infektion mit Hepatitis B oder aktive Hepatitis C</li> <li>• HIV-Infektion</li> <li>• Unkontrollierte, akute lebensbedrohliche bakterielle, virale oder mykotische Infektionen (z. B. Blutkultur positiv ≤ 72 Stunden vor Infusion)</li> <li>• Instabile Angina pectoris und/oder Myokardinfarkt innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening</li> <li>• Vorangegangene oder gleichzeitige maligne Tumorerkrankung mit folgenden Ausnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Adäquat behandeltes Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom</li> <li>○ In-situ-Karzinom der Zervix oder der Brust, welches kurativ behandelt wurde und ohne Hinweis auf ein Rezidiv für mindestens 3 Jahre vor der Studie</li> <li>○ Primäre maligne Tumorerkrankung mit kompletter Tumoresektion und in kompletter Remission für ≥ 5 Jahre</li> </ul> </li> <li>• Herzrhythmusstörungen, welche mit medikamentöser Behandlung nicht kontrolliert werden können</li> <li>• Patientinnen und Patienten mit THRBCL, PMBCL, EBV-positivem DLBCL bei älteren Menschen, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom, mit aktiver neurologischer Autoimmun- oder inflammatorischer Erkrankung (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose).</li> </ul> <p><b>LTFU</b> Patientinnen und Patienten aus der JULIET-Studie sind teilnahmeberechtigt, müssen jedoch eine separate Einwilligungserklärung unterschreiben. Es gab keine spezifischen Ausschlusskriterien für die Studie.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten; Datenschnitte</b>	<p><b>JULIET</b> Das pU legt im Dossier Ergebnisse des vom G-BA geforderten finalen Datenschnitts am 22.12.2022 vor. Daneben wurden 2 präspezifizierte Datenschnitte (Interimsanalyse, primäre Analyse) und 6 weitere Datenschnitte innerhalb der Studien durchgeführt. Bis auf den Interimsdatenschnitt und die primäre Analyse waren die Datenschnitte vorab nicht geplant, sondern wurden auf Anforderung von Zulassungsbehörden durchgeführt. Datenschnitt vom 22.12.2022 (verwendet in dieser Nutzenbewertung)</p> <p>Gescreent gesamt: N = 238 Eingeschlossen: N = 167 (Hauptkohorte: n = 147; Kohorte A: n = 20) Intervention: N = 115 (Hauptkohorte: n = 99; Kohorte A: n = 16).</p> <p>Weitere Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Interimsanalyse: 20.12.2016 (Prädefiniert 51 Personen 3 Monate FU)</li> <li>• Primäre Analyse: 08.03.2017 (81 Personen 3 Monate FU)</li> <li>• Datenschnitt 06.09.2017 (9 Monate FU)</li> <li>• Datenschnitt 08.12.2017 (12 Monate FU)</li> <li>• Datenschnitt 21.05.2018 (17 Monate FU)</li> <li>• Datenschnitt 11.12.2018 (24 Monate FU)</li> <li>• Datenschnitt 01.07.2019 (30 Monate FU: Inhalt der letzten Nutzenbewertung D-530)</li> <li>• Datenschnitt 20.02.2020 (115 Personen 24 Monate FU)</li> <li>• Finaler Datenschnitt zu Studienabschluss 22.12.2022 (60 Monate FU)</li> </ul> <p>Für die LTFU-Studie liegt ein Datenschnitt eines ASR vom 03. Mai 2022 vor (verwendet in dieser Nutzenbewertung). Geplant waren Interimsanalysen alle 5 Jahre und jährliche Sicherheitsberichte (gefordert durch die EMA).</p> <p>Weitere Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 04. Februar 2019 (ASR 2019)</li> <li>• Interimsanalyse 05. Mai 2020 (Studie läuft 5 Jahre)</li> <li>• 04. Mai 2021 (ASR 2021)</li> </ul>
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<p><b>JULIET</b> <u>Studienzentren</u> 28 Zentren in USA, Kanada, Österreich, Deutschland, Italien, Frankreich, Niederlande, Australien, Norwegen und Japan.</p> <p><u>Studienzeitraum</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste/r Patient/in erste Visite: 29.07.2015</li> <li>• Erste Visite letzte/r Patient/in: 02.11.2017<sup>1)</sup></li> <li>• Infusion erste/r Patient/in: 05.10.2015</li> <li>• Infusion letzte/r Patient/in: 20.02.2018</li> <li>• Letzte/r Patient/in letzte Visite 22.12.2022. Die Studie ist abgeschlossen.</li> </ul> <p><b>LTFU</b> <u>Studienzeitraum</u> Erste/r Patient/in aus der Studie JULIET erste Visite: k. A.<sup>2)</sup></p>
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>JULIET</b> <u>Primärer Endpunkt</u> Gesamtansprechrate (ORR) (CR oder PR) nach IRC-Bewertung gemäß IWG-Kriterien</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheit</li> <li>• Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</li> <li>• Dauer des Ansprechens = Remissionsdauer (DOR)</li> <li>• Ereignisfreies Überleben (EFS)</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS)</li> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> <li>• Pharmakokinetik</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Biomarker (z. B. Zytokine)</li> <li>• Korrelation des Baseline-Rituximab-Spiegels mit dem Ansprechen</li> <li>• Anti-Zytokin-Therapie</li> <li>• PRO-Daten (FACT-Lym, SF-36 Version 2)</li> <li>• Anteil Personen, welche eine SZT erhalten</li> <li>• Ressourcennutzung im Gesundheitssystem (z. B. Verbrauch an Infusion, Krankenhausaufenthalte)</li> <li>• Korrelation des Ansprechens auf die Überbrückungs-Chemotherapie und auf Ansprechen auf Prüfmedikation</li> </ul> <p><b>LTFU</b></p> <p><u>Primäre Endpunkte</u></p> <p>Sicherheitsrelevante Ereignisse in den Bereichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neue sekundäre Malignität</li> <li>• Neue schwerwiegende Infektionen</li> <li>• Neuauftreten einer schwerwiegenden neurologischen Störung</li> <li>• Neuauftreten oder Verschlimmerung einer früheren rheumatologischen oder anderen Autoimmunerkrankung</li> <li>• Auftreten einer hämatologischen Störung</li> <li>• Andere unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der CAR-T-Zelltherapie stehen</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik</li> <li>• Langzeitwirksamkeit (Anteil an Personen mit Progress und Todesfälle)</li> <li>• Lymphozytenlevel</li> </ul>

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

<sup>2)</sup> Erste/r Patient/in erste Visite war am 02. November 2015. Wann die erste Person aus der Studie JULIET übergang, ist unklar.

Abkürzungen: ASR: Annual Safety Report; CD3/19/20: Cluster of differentiation (cluster of designation) 3/19/20 molecule; CR: Komplettes Ansprechen; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EMA: European Medicines Agency; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-Treat; IWG: International Working Group; k. A.: keine Angabe; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; PR: Teilweises Ansprechen; PRO: Patient Reported Outcomes; pU: pharmazeutisches Unternehmen; r/r: rezidiert oder refraktär; SAP: Statistischer Analyseplan; SF-36: Short-Form 36; SZT: Stammzelltransplantation; THRBCL: T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; ZNS: Zentrales Nervensystem.

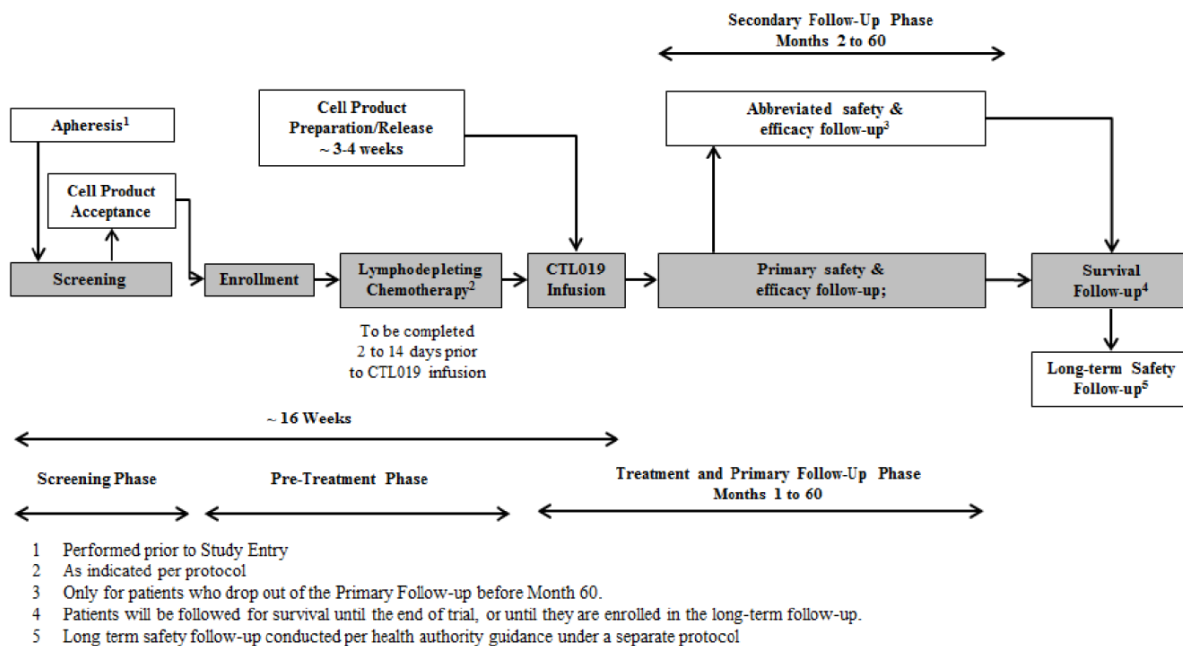


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studiendesigns (entnommen aus EPAR [6])

### Protokolländerungen

Das Original-Studienprotokoll vom 28. August 2014 wurde mehrfachen Änderungen unterzogen. Wesentliche Veränderungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Der für die Nutzenbewertung herangezogene Datenschnitt ist der vom 22.12.2022 und schließt Patientinnen und Patienten ein, die unter den Protokollversionen 1–6 eingeschlossen, behandelt und nachbeobachtet wurden. Seit der letzten Nutzenbewertung wurde eine weitere Protokolländerung (Version 6) durchgeführt. Es befanden sich noch 24 Personen in Behandlung oder im primären Follow-up, 8 Personen im sekundären Follow-up und 3 Personen im Überlebens-Follow-up. Es handelt sich um keine für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Änderungen.

Wesentliche Protokolländerungen gab es mit Protokollversion 4, bei der die Kriterien für den primären Endpunkt (Gesamtansprechen) geändert wurden. Für alle bis dahin bewerteten Personen fand eine Neubewertung des Ansprechens gemäß den neuen Kriterien statt. Weiterhin wurde mit Protokollversion 4 eine separate Kohorte aufgemacht, in welche Personen eingeschlossen wurden, die das Prüfmedikament aus der neuen Fertigungsstätte in Europa erhielten.

Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie JULIET

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 2.0 vom 12.11.2015 (nach Einschluss der/des ersten Patientin/Patienten (29.07.2015)) (bereits 7 Personen eingeschlossen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer histologischen Bestätigung eines Rezidivs durch zentrale pathologische Begutachtung vor Einschluss zur Bestätigung, dass die Teilnehmenden ein Rezidiv haben.</li> <li>• Präzisierung der „r/r-Erkrankung nach ≥ 2 Chemotherapielinien“ zu „r/r-Erkrankung nach ≥ 2 Chemotherapielinien inklusive Rituximab und Anthrazyklin“, um sicherzustellen, dass die Teilnehmenden zuvor eine Standardbehandlung erhalten haben.</li> <li>• Änderung der Ausschlusskriterien (Ausschluss von Personen mit THRBCL, PMBCL, EBV-positivem DLBCL bei älteren Menschen, Richter-Transformation und Burkitt-Lymphom, mit aktiven</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen
	neurologischen oder inflammatorischen Autoimmunerkrankungen (z. B. Guillain-Barré-Syndrom, amyotrophe Lateralsklerose) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualisierung der angenommenen Toxizitäten, um detaillierte Empfehlungen zur Behandlung eines CRS zu geben</li> <li>• Aufnahme eines zusätzlichen explorativen Endpunktes basierend auf PET-CT: Ansprechen in Monat 3</li> </ul>
Version 3.0 vom 18.12.2015 (k. A. über die Anzahl der bereits eingeschlossenen Personen)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen</li> </ul>
Version 4.0 vom 07.07.2016 (72 Personen bereits eingeschlossen und 29 bereits behandelt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nutzung der PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 für die primäre Analyse des Ansprechens gemäß Lugano-Klassifizierung. Die bildgebenden Verfahren wurden nicht neu aufgenommen, da bereits im Original-Prüfprotokoll eine PET-CT bei Studienbeginn und zu Monat 3 implementiert war. Geändert wurden die diesbezüglichen Responsekriterien, welche nun explizit Kriterien für die PET-CT formulieren. Die PET-CT soll bevorzugt zur Beurteilung des Ansprechens herangezogen werden.</li> <li>• Niedrigere Dosen von Tisagenlecleucel (<math>&lt; 1,0 \times 10^8</math>) als solche, die in dem im Prüfprotokoll angegebenen Dosisbereich liegen, wurden nicht länger zur Infusion freigegeben (vorläufige Dosisexpansionsanalysen deuten darauf hin, dass es sehr unwahrscheinlich ist, dass die Teilnehmenden von niedrigen Dosen einen klinischen Nutzen haben).</li> <li>• Aufnahme der Kohorte A und zusätzlicher Analysen, um Wirksamkeit und Sicherheit sowie das in-vivo-zelluläre PK-Profil von Tisagenlecleucel zu bewerten, das am Fraunhofer-Institut für Zelltherapie und Immunologie in Leipzig (Deutschland) hergestellt wird.</li> <li>• Präzisierung, dass der primäre Endpunkt nur auf den Analysen in der Hauptkohorte beruht.</li> <li>• Präzisierung von Ein- und Ausschlusskriterien</li> </ul>
Version 5.0 vom 09.03.2017 (nach primärem Datenschnitt) (144 bereits eingeschlossen und 95 behandelt)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erlaubt die Aufnahme von (ca. 10) zusätzlichen japanischen Patientinnen und Patienten in die Hauptkohorte.</li> </ul>
Version 6 vom 15.04.2021 (Einschluss ist abgeschlossen, N = 167 und 115 wurden infundiert) 24 Personen in Behandlung oder primärem FU; 8 Personen im sekundären FU; 3 Personen im Überlebens FU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine für die Nutzenbewertung relevanten Änderungen</li> </ul>

Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungsyndrom; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV: Epstein-Barr-Virus; FU: Follow-up; k. A.: keine Angabe; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; PK: Pharmakokinetik; PMBCL: Primär mediastinales B-Zell-Lymphom; r/r: rezidiert oder refraktär; THRBCl: T-Zell-/Histiozyten-reiches großzelliges B-Zell-Lymphom.



Das Originalprotokoll der Studie LTFU ist vom 26. September 2014. Es wurden 3 Änderungen vorgenommen. Die erste Protokollversion wurde vor Einschluss des/der ersten Patienten/Patientin vorgenommen. Wann die erste Person aus der Studie JULIET in die LTFU-Studie übergang, ist unklar. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 01.07.2019, Gegenstand der vorherigen Nutzenbewertung [11], war noch keine Person in die Langzeitnachsbeobachtungsstudie übergegangen.

*Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie LTFU*

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 3 vom 12.07.2019, (k. A., wie viele Personen aus der Studie JULIET bereits übergegangen waren)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Protokoll wurde geändert, um den Einschluss von Personen zu ermöglichen, die mit anderen CAR-T-Therapien als CD19-gerichteten CAR-T-Therapien behandelt wurden.</li> <li>• Der Plan, alle 5 Jahre Zwischenanalysen durchzuführen, wurde auf Wunsch der Gesundheitsbehörden in das Protokoll aufgenommen.</li> <li>• UE werden gemäß der aktualisierten CTCAE Version 5.0 bewertet.</li> </ul>

Abkürzungen: CD: Cluster of differentiation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschte Ereignisse

## Charakterisierung der Intervention

*Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention Tisagenlecleucel*

Intervention
<p><b>Tisagenlecleucel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einmalige Infusion i.v. von <math>5,0 \times 10^8</math> CAR-positiven, lebensfähigen CD3<sup>+</sup> T-Zellen (lentivirale CAR-Transduktion) (akzeptabler Dosisbereich: <math>1,0 \times 10^8</math> – <math>5,0 \times 10^8</math> lebensfähige Tisagenlecleucel-transduzierte Zellen)</li> </ul> <p><u>Vortherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fludarabin (25 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich in 3 Dosen) und Cyclophosphamid (250 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich in 3 Dosen) beginnend mit Fludarabin</li> <li>○ Bei bekannter Unverträglichkeit oder Resistenz gegen Cyclophosphamid-haltige Chemotherapien: Bendamustin 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. täglich für 2 Tage</li> </ul> </li> <li>• Bei WBC <math>\leq 1.000</math> Zellen/<math>\mu</math>l innerhalb der Woche vor Infusion keine Vortherapie notwendig.</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF)</li> <li>• Steroide (innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, physiologische Steroidersatztherapie mit <math>&lt; 12</math> mg/m<sup>2</sup>/Tag war erlaubt)</li> <li>• Andere immunsupprimierende Arzneimittel (innerhalb von <math>\geq 2</math> Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion, inklusive Checkpoint-Inhibitoren)</li> <li>• Antiproliferative Therapien mit Ausnahme von Chemotherapie zur Lymphozytendepletion innerhalb von 2 Wochen vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kurzwirksame antiproliferative Medikamente (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren und Hydroxyurea) innerhalb von 72 Stunden vor Leukapherese bzw. Tisagenlecleucel-Infusion</li> </ul> </li> <li>• Antikörper-Therapie (inkl. CD20-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor Tisagenlecleucel-Infusion (oder innerhalb der 5-fachen Halbwertszeit); Rituximab innerhalb von 4 Wochen vor Infusion</li> <li>• ZNS-Erkrankungsprophylaxe 1 Woche vor Tisagenlecleucel-Infusion (z. B. intrathekales Methotrexat)</li> <li>• Andere Prüfmedikation</li> </ul>

Intervention
<b>Erlaubte Begleitmedikation</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U. a. Tocilizumab Steroide und Siltuximab im Fall von CRS</li> <li>• Alle Personen sollten vor der CAR-T-Zell-Infusion mit Acetaminophen oder Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum behandelt werden (zur Vermeidung von Nebenwirkungen durch die T-Zellinfusion).</li> </ul>

Abkürzungen: CD3: Cluster of differentiation (cluster of designation) 3 molecule (T-Zellmarker); CD20: Cluster of differentiation (cluster of designation) 20 molecule; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; WBC: Weiße Blutkörperchen; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Die Studie LTFU war eine Beobachtungsstudie ohne Intervention.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird 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. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle 6 nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie JULIET mit LTFU*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben <sup>1)</sup>	Mortalität	Ja	Ja
Gesamtansprechrates (ORR) <sup>2)</sup>	Morbidität	Ja	Nein <sup>3)</sup>
Remissionsdauer		Ja	Nein
Progressionsfreies Überleben		Ja	Nein
Ereignisfreies Überleben		Ja	Nein
FACT-Lym	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Ja	Nein <sup>4)</sup>
SF-36		Ja	Nein <sup>4)</sup>
Unerwünschte Ereignisse <sup>1)</sup>	Sicherheit	Ja	Ja

<sup>1)</sup> Langzeitdaten aus der LTFU sind für Übergänger aus der JULIET-Studie vorhanden.

<sup>2)</sup> Primärer Endpunkt

<sup>3)</sup> Wird ergänzend im Anhang dargestellt.

<sup>4)</sup> Die Rücklaufquoten liegen zu allen Post-Baselinewerten bei < 70 % bezogen auf die Population mit Infusion (entspricht nicht der ITT). Informationen zu den Ursachen der geringen Rückläufe gibt das pU nicht an. Die Daten werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Baselinewerte finden sich in den Studiencharakteristika (Tabelle 9).

Abkürzungen: FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; ITT: Intention to treat; pU: pharmazeutisches Unternehmen; 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 zwischen der ersten Infusion mit der Prüfmedikation und dem Tod jedweder Ursache in der FAS-Population. In der ITT-Population wurde das Gesamtüberleben definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod der Patientin / des Patienten, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes im Rahmen der jeweils betrachteten Behandlungsstudie zensiert. Studienteilnehmende, welche vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden und zum Zeitpunkt des Studienaustritts lebten, wurden ebenfalls zensiert. Ebenfalls solche, bei denen eine Nachbeobachtung (Lost to Follow-up) nicht mehr möglich war. Bei Personen der Studie JULIET, die in die LTFU-Studie übergegangen waren, wurde das Datum des Todes oder des letzten Kontakts / der letzten Nachbeobachtung aus der LTFU-Studie übernommen.

Die Auswertung bezogen auf die ITT-Population war laut Studienprotokoll nicht geplant, sondern wurde nach Aufforderung durch den G-BA durchgeführt.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung und Erhebung des Gesamtüberlebens ist nachvollziehbar. Für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird die Auswertung bezogen auf die ITT-Population als relevant angesehen, da sie alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit Tisagenlecleucel vorgesehen war.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen und wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Validität

Die Erhebung des Überlebensstatus erfolgt nur innerhalb der Population, welche die Tisagenlecleucel-Infusion erhalten hat, valide. Für eine valide Erhebung des Gesamtüberlebens innerhalb der ITT-Population wäre für Personen, die ohne Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden, die gleiche Erhebungsmethodik wie für Personen mit Infusion notwendig gewesen.

### 2.3.2 Morbidität

#### **Gesamtansprechrage (ORR)**

Der Endpunkt Gesamtansprechrage wird in der Nutzenbewertung in den vorliegenden Operationalisierungen für diese Nutzenbewertung als nicht patientenrelevant bewertet. Als primärer Endpunkt wird die ORR ergänzend im Anhang dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Bei der Gesamtansprechrage (CR oder PR) handelt es sich um den primären Endpunkt der Studie. Die Bewertung erfolgte durch ein IRC ab Protokollversion 4 gemäß IWG-Kriterien

(Lugano Classification, 2014 [4] siehe Abbildung 3) auf Grundlage einer PET-CT (oder FDG-PET, wenn PET-CT nicht verfügbar) bzw. einer CT. Zur Bestätigung eines CR war eine Knochenmarksbiopsie notwendig. Für Zeitpunkte, zu dem FDG-PET und CT verfügbar waren, wurde die FDG-PET bewertet.

Die ORR war definiert als der Anteil der Patientinnen und Patienten mit CR oder PR von dem Zeitpunkt der Infusion bis zum Progress oder Beginn einer neuen Antitumorthherapie (einschließlich autologer SZT), je nachdem, was zuerst eintraf.

Gemäß Protokollversionen 1–3 erfolgte die Bewertung des Ansprechens auf Basis der Cheson-Kriterien, 2007 [5], welche die Vorversion der Lugano-Klassifikation darstelle [4]. Grundlegende Unterschiede (Cheson, 2007 vs. Lugano, 2014) betrafen die Nutzung der PET-CT (nein vs. ja), Anzahl an Index-Läsionen (14 vs. 6), qualitative vs. quantitative Bewertung der Milz(-vergrößerung), Berücksichtigung vs. Nichtberücksichtigung einer Vergrößerung der Leber, Berücksichtigung vs. Nichtberücksichtigung von B-Symptomen zur Unterscheidung von CR und PR.

Ein IRC wurde vom pU eingesetzt und bewertete die Aufnahmen verblindet. Entscheidungen über die Behandlung wurden vom lokalen ärztlichen Prüfpersonal getroffen. Nach der Protokolländerung der Responsekriterien wurden alle bereits bewerteten Personen anhand der geänderten Kriterien durch das IRC neu bewertet. Es ist davon auszugehen, dass die Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal gemäß den aktuell gültigen Kriterien erfolgte und sich demzufolge während der Laufzeit der Studie änderte.

Die Auswertung erfolgte auf Basis der FAS- und der ITT-Population. Patientinnen und Patienten der ITT-Population, die vor Erhalt der Tisagenlecleucel-Infusion aus der Studie ausschieden, wurden als Non-Responder gewertet, ebenso Patientinnen und Patienten mit unbekanntem Ansprechen.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar.

Für die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel wird die Auswertung bezogen auf die ITT-Population als relevant angesehen, da sie alle Personen umfasst, für die eine Behandlung mit Tisagenlecleucel vorgesehen war.

#### Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunktes wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel bereits als nicht patientenrelevant bewertet. Ein wesentlicher Grund war, dass die hier vorliegende Operationalisierung auf bildgebenden Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Symptomatik basiert. Da es sich bei der Gesamtansprechrates jedoch um den primären Endpunkt handelt, erfolgt eine ergänzende Darstellung des Endpunktes. Zusätzlich wird die Gesamtansprechrates auf Basis der lokalen Bewertung durch das ärztliche Prüfpersonal zusätzlich zur IRC-Bewertung ergänzend berichtet, da sie eine gewisse Relevanz bezüglich Prognose und Therapieentscheidung hat.

#### Validität

Die Validität des Endpunktes wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Wirkstoff Tisagenlecleucel bereits für die Bewertung durch das IRC als valide bewertet. Einschränkungen der Validität der Prüfpersonalbewertung können sich aufgrund der Änderung in den Bewertungskriterien und möglicher individueller Einflussfaktoren bei der Bewertung ergeben.

## **Remissionsdauer**

Der Endpunkt Remissionsdauer wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Die Remissionsdauer umfasst die Zeit vom Erreichen eines Therapieansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder bis zum DLBCL-bedingten Tod. Laut Dossier wurde bei Patientinnen und Patienten ohne Infusion das Ansprechen nur zum Screening und 4 Wochen vor der (geplanten) Infusion erhoben. Es erfolgte keine weitere Erhebung.

Patientinnen und Patienten, die weder einen Progress hatten noch an DLBCL verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung bei oder vor Auftreten eines der folgenden Zensierungsgründe zensiert:

- Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts
- Lost to Follow-up
- Rückzug der Einverständniserklärung
- Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie
- Keine Bewertung verfügbar
- Ereignis nach mindestens 2 verpassten Visiten
- Personen, die aus einer anderen Ursache als DLBCL verstarben, wurden im Rahmen der Kaplan-Meier-Analyse zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

Personen, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, wurden zum Datum der SZT zensiert.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Da Daten zu Patientinnen und Patienten, die keine Infusion erhielten, nicht weiter erhoben wurden, wird das ITT-Prinzip in dieser Operationalisierung jedoch nicht umgesetzt. Darüber hinaus erfolgte eine Auswertung per Definition nur innerhalb der Patientenpopulation mit CR/PR, welche nicht der ITT- und nicht der FAS-Population entspricht.

### Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz des Endpunktes wurde im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Tisagenlecleucel bereits als nicht patientenrelevant bewertet. Rezidive können bei kurativen Therapieansätzen in Abhängigkeit von der Operationalisierung einen patientenrelevanten Endpunkt darstellen. Rezidive und mögliche Kuration setzen eine krankheitsfreie Zeit voraus. Personen mit CR weisen zwar gemäß der hier verwendeten Kriterien keine klinisch pathologischen Krankheitsparameter auf. Jedoch kann gemäß der herangezogenen Lugano-Kriterien [4] auch bei Feststellung eines CR eine Krankheits-symptomatik fortbestehen und durch die Einbeziehung von Personen mit PR ist für einen Teil der Patientinnen und Patienten kein potentiell kuratives Behandlungsziel gegeben. Zudem werden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im vorliegenden Fall bei dieser Erkrankung und Therapielinie für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Es wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten in die Studie JULIET eingeschlossen, die für eine autologe SZT nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist daher

unklar, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten möglich ist. Weiterhin wird in der vorliegenden Operationalisierung nur der DLBCL-bedingte Tod als Ereignis berücksichtigt. DLBCL-bedingter Tod bildet nur einen Teil der Gesamtmortalität ab, der auch nicht immer eindeutig von anderen möglichen Todesursachen abgrenzbar ist. Aufgrund der Einschränkung auf DLBCL-bedingten Tod und einer fehlenden Berücksichtigung weiterer relevanter Todesursachen wird die Teilkomponente DLBCL-bedingter Tod als nicht patientenrelevant erachtet. In der Gesamtschau wird der Endpunkt „Remissionsdauer“ als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

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

### **Progressionsfreies Überleben**

Der Endpunkt Progressionsfreies Überleben wird in der Nutzenbewertung in den vorliegenden Operationalisierungen als nicht patientenrelevant bewertet und in dieser Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das progressionsfreie Überleben (Progression-free Survival, PFS) war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.

In der ITT-Population war das PFS definiert als die Zeit vom Einschluss in die Studie bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.

Bei Patientinnen und Patienten mit Ausscheiden vor der Infusion waren Rezidiv und Tod folgendermaßen definiert:

- Rezidiv: Studienabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression
- Tod: Studienabbruch aufgrund von Tod.

Alle anderen Personen, die weder die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ noch aufgrund von „Entscheidung des Patienten“ und „Tod“ abbrachen, wurden zu Tag 1 zensiert.

Personen, die keine Progression / kein Rezidiv erlitten hatten und nicht verstorben waren, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung bei oder vor Auftreten eines der folgenden Zensierungsgründe zensiert:

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

Personen, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, wurden zum Datum der SZT zensiert.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

### Patientenrelevanz

Das progressionsfreie Überleben umfasst die Zeit von Verabreichung der Tisagenlecleucel-Infusion bis zu Progression/Rezidiv oder bis zum Tod der Patientin / des Patienten ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Tod ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache ist ein Teilaspekt, der im Endpunkt „Gesamt mortalität“ abgebildet ist; Gesamt mortalität wird als patientenrelevant erachtet. Ein Progress festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik wird als nicht patientenrelevant erachtet.

### Validität

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

### **Ereignisfreies Überleben**

Der Endpunkt Ereignisfreies Überleben wird aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das ereignisfreie Überleben (Event-free Survival, EFS) war definiert als die Zeit von der Tisagenlecleucel-Infusion (für die ITT-Population Zeit vom Einschluss in die Studie) bis zu Progression/Rezidiv, bis zum Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) oder bis zum Tod des Patienten / der Patientin, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache.

Rezidiv, Tod und Einleitung einer neuen Therapie sind bei Personen, die keine Infusion erhielten, folgendermaßen definiert:

- Rezidiv: Therapieabbruch aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“ oder „Entscheidung des Patienten“ aufgrund von Progression
- Tod: Therapieabbruch aufgrund von Tod
- Neue Antikrebstherapie: Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Beginn der neuen Lymphom-Therapie.

Alle anderen Personen, die weder eine neue Lymphom-Therapie erhielten noch die Studie aufgrund von „Entscheidung des Prüfarztes“, „Entscheidung des Patienten“ und „Tod“ abbrechen, wurden zu Tag 1 zensiert.

Personen, die keine Progression bzw. kein Rezidiv erlitten hatten, nicht verstorben waren und keine neue Lymphom-Therapie begonnen hatten, wurden zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Bewertung bei oder vor Auftreten eines der folgenden Zensierungsgründe zensiert:

- Kein Ereignis zum Zeitpunkt des Datenschnitts
- Lost to Follow-up
- Rückzug der Einverständniserklärung
- Keine Bewertung verfügbar
- Ereignis nach mindestens 2 verpassten Visiten

Personen, die eine Stammzelltransplantation (SZT) erhalten hatten, wurden zum Datum der SZT zensiert.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Es bestehen Unsicherheiten, ob im Endpunkt EFS alle Ereignisse erfasst werden, die das Nicht-Erreichen eines CR zum Behandlungsende repräsentieren.

### Patientenrelevanz

Auch dieser Endpunkt stellt eine Kombination aus Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkten dar. Neben den im progressionsfreien Überleben enthaltenen Ereignissen wird für das ereignisfreie Überleben auch der Beginn einer neuen Lymphom-Therapie (außer SZT) als Ereignis gewertet. Die für progressionsfreies Überleben beschriebenen Limitationen bei der Patientenrelevanz treffen auch auf den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ zu. Eine Surrogatvalidierung liegt nicht vor.

Liegt ein potentiell kurativer Therapieansatz vor, kann das „ereignisfreie Überleben“ patientenrelevant sein. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Es wurden gemäß Einschlusskriterien nur Patientinnen und Patienten in die Studie JULIET eingeschlossen, die für eine autologe SZT nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Bei der zu bewertenden Therapie mit Tisagenlecleucel ist demzufolge unklar, ob und mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Kuration bei den hier betrachteten Patientinnen und Patienten möglich ist. Der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ wird in der Gesamtschau als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

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

## **2.3.3 Sicherheit**

### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Ein UE ist definiert als das Auftreten von oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen, welche nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung auftreten. UE, mit Ausnahme des CRS (Zytokin-Freisetzungssyndrom), wurden gemäß MedDRA (Version 22.0) und CTCAE (Version 4.03) erfasst. Für UE, für die keine CTCAE-Graduierung vorhanden ist, wird der Schweregrad von mild, moderat, schwer und lebensbedrohlich entsprechend den Graden 1–4 zugeordnet.

Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome (PGS-CRS). Die Unterteilung erfolgt in 4 Schweregrade [25]:

- Grad 1: Leichte Reaktion, die eine unterstützende Therapie erfordert; Behandlung erfolgt symptomatisch mit z. B. Antipyretika oder Antiemetika.
- Grad 2: Moderate/mittelschwere Reaktion; Notwendigkeit einer systemischen Therapie oder parenteralen Ernährung; Zeichen von Organfunktionsstörungen bedingt durch das CRS, Hospitalisierung aufgrund von Symptomen des CRS.
- Grad 3: Schwere Reaktion, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff oder Hospitalisierung, aufgrund von Symptomen von Organfunktionsstörungen, erfordern.
- Grad 4: Lebensbedrohliche Komplikationen wie z. B. Hypotonus, der mit hoch dosierten Vasopressoren behandelt werden muss, oder Hypoxie, die Beatmung erfordert.

Der CTCAE-Schweregrad 5 wird innerhalb der Studie nicht innerhalb der Sicherheitserfassung vergeben.



UE und SUE werden in der Studienphase zwischen Therapiebeginn (Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion) und Studienmonat 12 vollumfänglich und valide erhoben, sofern sich die Patientinnen und Patienten weiterhin in der primären Nachbeobachtungsphase befinden. In der Studienphase vor Beginn der Therapie, ab Studienmonat 12 in der primären Nachbeobachtung und während der sekundären Nachbeobachtungsphase erfolgt eine selektive Erhebung von UE und SUE.

#### Erfassung UE in Prä-Infusionsphase

UE, die vor dem Verabreichen der Studienmedikation auftreten, werden nur dann erfasst, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Alle Infektionen
- Alle klinischen UE CTCAE-Grad  $\geq 3$
- Alle klinisch signifikanten Laborwertveränderungen nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals
- Alle durch den Studienablauf bedingten UE
- Alle UE, die zum Abbruch der Studie führen

#### Erfassung UE bis Monat 12 (innerhalb der primären Nachbeobachtungsphase)

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

#### Erfassung UE von Monat 12 bis Monat 60 oder nach Ende der primären Nachbeobachtung

Von Monat 12 bis Monat 60 und nach Ende der primären Nachbeobachtung wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Durch den Studienablauf bedingte UE
- Schwere oder opportunistische Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - Bedürfen anti-infektiöser Behandlung
  - Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung
  - Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention
- Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung
- Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen
- Positives Testergebnis für replikationsfähige Lentiviren
- Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder mit einer Lokalisation nahe einem humanen Onkogen
- Neue Malignität (T-Zell und Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Hepatitis-B-Reaktivierung

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Als SUE wurden folgende UE definiert:

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

- Führt zu Hospitalisierung oder verlängert diese
- Alle bösartigen Neubildungen (sekundäre Malignome, kein Fortschreiten der Krankheit) werden als schwerwiegend unter „medizinisch bedeutsam“ bewertet.

Ein Fortschreiten der zugrunde liegenden bösartigen Erkrankung mit tödlichem Ausgang muss als SUE innerhalb von 24 Stunden nach Bekanntwerden als SUE gemeldet werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Todesfälle, die mehr als 30 Tage nach der Tisagenlecleucel-Infusion auftreten, wenn zumindest ein möglicher Kausalzusammenhang besteht zu der Studienmedikation.
- Ein nicht tödliches Fortschreiten der Erkrankung sollte nicht als UE gemeldet werden.

#### Erfassung SUE in Prä-Infusionsphase

Alle SUE, die folgende Kriterien erfüllen:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Pulmonale oder kardiale Abnormalitäten
- Infektionen
- Durch den Studienablauf bedingte Ereignisse
- Veränderungen im Gesundheitszustand, die die Patientin / den Patienten von der weiteren Behandlung ausschließen.
- Weitere Änderungen im Gesundheitszustand, die nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals einen potentiellen Einfluss auf die Lymphozytendepletion oder CAR-T-Zell-Behandlung haben.

#### Erfassung SUE bis Monat 12

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

#### Erfassung SUE von Monat 12 bis Monat 60 oder nach Ende der primären Nachbeobachtung

Von Monat 12 bis Monat 60 wurden UE erfasst, welche folgende Bedingungen erfüllten:

- Ereignisse, die zum Tod führen
- Durch den Studienablauf bedingte UE
- Schwere oder opportunistische Infektionen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:
  - Bedürfen anti-infektiöser Behandlung
  - Führen zu einer signifikanten Behinderung oder Hospitalisierung
  - Bedürfen operativer oder anderweitiger Intervention
- Neuauftreten oder Exazerbation vorhandener neurologischer, rheumatoider oder Autoimmunerkrankungen
- Neuauftreten einer hämatologischen Erkrankung
- Schwere UE oder Zustände, welche nach Einschätzung des ärztlichen Prüfpersonals mit der CD19-CAR-T-Therapie zusammenhängen
- Positives Testergebnis für replikationsfähige Lentiviren
- Sequenzierungsergebnisse der Vektor-Insertionsstelle mit einem mono- oder oligoklonalen Muster oder in einer Lokalisation nahe einem humanen Onkogen
- Neue Malignität (T-Zell und Nicht-T-Zell), außer primäre Malignität
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
- Hepatitis-B-Reaktivierung

#### UE von besonderem Interesse

Da die ursprünglich identifizierten AESI auf begrenzten Erfahrungen aus laufenden klinischen Studien beruhten, sollten die Suchkriterien der AESI vor dem Datenbankschluss für die Primäranalyse aktualisiert werden.

Gemäß SAP Version 5.0 beinhalten UE von besonderem Interesse alle wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken von Tisagenlecleucel. Diese basieren auf dem EU Safety Risk Management Plan Version 5.1 vom 28.07.2022 [15].

Gemäß finalem Studienbericht waren die AESI auf der Grundlage der wichtigsten identifizierten Risiken:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom
- Schwerwiegende neurologische Ereignisse
- Infektionen
- Tumorlyse-Syndrom
- Anhaltende Depletion normaler B-Zellen oder Agammaglobulinämie
- Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien

Wichtige potentielle Risiken sind:

- Zerebrale Ödeme
- Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren
- Sekundäre Malignitäten (inklusive Vektorinsertionsstellen Oligo-/Monoklonalität)
- Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankungen
- Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion
- Übertragung von Infektionserregern
- Abnahme der Zellviabilität wegen unsachgemäßer Behandlung des Produktes

Nicht enthalten in diesen Risiken sind die im Protokoll V6 definierten UE von besonderem Interesse, die jedoch von der UE-Erhebung in der Studie umfasst sind: neutropenisches Fieber, Abfall der kardialen Ejektionsfraktion und hepatische Ereignisse (Laborwertveränderungen: ALT oder AST > 3 x ULN, ALP > 2 x ULN, TBL > 1,5 x ULN). Unter schwerwiegenden neurologischen Ereignissen werden laut pU in enger Abstimmung mit der EMA sowohl schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als auch unerwünschte Ereignisse von CTCAE-Grad 1 bis 4 zusammengefasst.

Die Einteilung des Schweregrades für das Zytokin-Freisetzungssyndrom wurde nicht anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), sondern anhand der PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome) vorgenommen. Neben einer deutlichen Anhebung der IL-6, IFN- $\gamma$  und weniger stark auch TNF müssen die Symptome (u. a. hohes Fieber, Myalgie, Fatigue, Kopfschmerz, Hypotension, Tachypnoe und Hypoxie) laut Protokoll innerhalb von 1 bis 14 Tagen nach der Infusion auftreten.

#### LTFU

Die Definition der UE und SUE entspricht der JULIET-Studie. Abweichend wurden jedoch alle UE nach MedDRA Version 23.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE Version 5.0 vorgenommen. Zusätzlich wurde in der LTFU-Studie eine Hospitalisierung auch dann nicht als SUE gewertet, wenn diese aufgrund einer neuen Krebsbehandlung für die Grunderkrankung nach einer CAR-T-Therapie oder eines Krankenhausaufenthaltes nach Fortschreiten der Erkrankung erfolgte. Therapieabbruch aufgrund von UE wurde für die Therapie mit Tisagenlecleucel nicht berichtet, da es sich um eine einmalige Gabe (Infusion) handelt.

#### UE von besonderem Interesse

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) umfassen laut SAP alle wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken von Tisagenlecleucel und können auch zusätzliche relevante Sicherheitsthemen umfassen (z. B. fehlende Informationen oder explorative Sicherheitsthemen). Laut SAP wird die Liste der AESI im elektronischen Formular „Case Retrieval Strategy (eCRS)“ regelmäßig aktualisiert. Das pU gibt an, dass die AESI auf der

Grundlage wichtiger identifizierter Risiken und wichtiger potentieller Risiken ermittelt wurden. Vorgelegt wurden Auswertungen zu Infektionen und anhaltender Depletion normaler B-Zellen oder Agammaglobulinämie.

#### Erfassung der UE in den unterschiedlichen Studienphasen

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

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

##### Monat 60 bis 15 Jahre nach Infusion

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

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

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

#### *Bewertung*

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

Die Operationalisierung der UE von besonderem Interesse wurde auf die im Risk Management Plan Version 5.1 vom 28.07.2022 aufgeführten UE geändert. Dadurch werden präspezifizierte UE wie febrile Neutropenie, Abfall der kardialen Ejektionsfraktion und hepatische Ereignisse nicht mehr berücksichtigt, die Neurotoxizität wird durch bestimmte schwerwiegende neurologische Ereignisse ersetzt und die verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie wurde hinzugefügt. Hinzu kommen weiterhin alle unter potentielle Risiken aufgeführten UE (siehe oben). Diese Änderung erfolgte ohne Änderung des Studienprotokolls und ist auch im SAP nicht genau spezifiziert. Zusammenlegungen von UE wurden zwar beschrieben, aber in den Auswertungen nicht umgesetzt.

Die Erhebung der UE erfolgt in der LTFU-Studie je nach Studienphase in unterschiedlichem Umfang. Von Einschluss bis 60 Monate nach Infusion werden alle schweren UE  $\geq$  Grad 3 und alle SUE unabhängig vom Schweregrad mit einem möglichen kausalen Zusammenhang mit dem CAR-T-Produkt erfasst. Ab Monat 60 erfolgt dann die Erhebung lediglich für SUE mit einem möglichen kausalen Zusammenhang. Die Auswahl der AESI erfolgt durch Einschluss

aller wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken von Tisagenlecleucel. Die Suchstrategie und die Auswahl der AESI für die Zwischenanalyse konnte nicht identifiziert werden.

### Patientenrelevanz/Validität

Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen. UE werden nur bis Studienmonat 12 dargestellt, da im weiteren Studienverlauf keine vollständige Erfassung aller UE erfolgte. Für die LTFU-Studie werden UE selektiv auf Basis sicherheitsrelevanter Aspekte berichtet. Das UE soll dabei mindestens in einem möglichen Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen. Darüber hinaus sind ausgewählte UE auch ohne kausalen Zusammenhang berichtet. Da es sich zu keinem Zeitpunkt um eine vollständige Erfassung aller UE handelt, werden die Ergebnisse der LTFU nicht berücksichtigt. Um jedoch die relevanten Aspekte des Sicherheitsprofils über die untersuchte Zeit abzubilden, werden die AESI der gesamten Studie JULIET inklusive LTFU für diese Nutzenbewertung berichtet.

### 2.3.4 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 7.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie JULIET und LTFU

Studienvisite	Vor Infusion		Primäres FU										Nach primärem FU
	Screening (W -8 bis W -4)	Vorbehandlung (W -3 bis T -1)	28 T Post-Infusion	3 M Post-Infusion	6 M Post-Infusion	9 M Post-Infusion	12 M Post-Infusion	18 M Post-Infusion	24 M Post-Infusion	36 M Post-Infusion	48 M Post-Infusion	60 M Post-Infusion/Ende der primären Nachbeobachtung	Ab Ende der primären Nachbeobachtung
Gesamtüberleben	Kontinuierlich <sup>1)</sup>										x <sup>7)</sup>		
Gesamtansprechrates (ORR) <sup>2)3)</sup>	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	- <sup>8)</sup>
Sicherheit <sup>4)5)</sup>	Kontinuierlich					Kontinuierlich <sup>6)</sup>					x <sup>6)</sup>		

<sup>1)</sup> Alle 3 Monate. Bei versäumter Visite konnte der Überlebensstatus telefonisch abgefragt werden. Personen, die vor Erhalt der Infusion aus der Studie ausschieden, wurden nicht weiter beobachtet.

<sup>2)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt, da es sich um den primären Endpunkt handelt.

<sup>3)</sup> Verfahrensaufklärung: Vor der Infusion: Screening (CT/MRT); Innerhalb von 4 Wochen vor Infusion (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT). Zeitpunkt ab Infusion: 28 Tage (CT/MRT); 3 Monate (PET-CT, wenn nicht verfügbar, dann FDG-PET und CT/MRT); 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 Monate (jeweils anhand CT/MRT) bzw. am Ende der primären Nachbeobachtung. Zusätzliche Untersuchungen konnten vom ärztlichen Prüfpersonal jederzeit durchgeführt werden; ein Progress sollte durch ein PET-CT verifiziert werden.

<sup>4)</sup> Abfrage kann per Telefon erfolgen.

<sup>5)</sup> Die Auswahl der AESI erfolgt durch Einschluss aller wichtigen identifizierten und potentiellen Risiken von Tisagenlecleucel und wird daher nach dem RMP angepasst und aktualisiert.

<sup>6)</sup> Es wurden a priori definierte UE, SUE und UE von besonderem Interesse erfasst (siehe Kapitel 2.3.3).

<sup>7)</sup> Alle 3 Monate in der Studie JULIET (Überlebens-FU). Im LTFU alle 6 Monate. Alle Personen, die das FU 15 Jahre nach Infusion abgeschlossen haben, werden weiterhin alle 6 Monate in einem Überlebens-FU der Studie LTFU nachbeobachtet.

<sup>8)</sup> Im Rahmen der sekundären Nachbeobachtungsphase, Überlebens-FU und LTFU wurde dieser Endpunkt nicht erhoben.

Abkürzungen: AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; FACT-Lym Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FU: Follow-up; M: Monate; ORR: Gesamtansprechrate; SF-36: Short-Form 36; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie – Computertomographie; RMP: Risk Management Plan; (S)UE: (Schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis T: Tag/e; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

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

### Analysepopulationen

- Screened Set: Alle Personen, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben.
- Enrolled Set: Alle Personen, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und deren Aphereseprodukt für die Herstellung der CAR-T-Zellen akzeptiert wurde. Im Fall von Protokollverletzungen bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien wird die Patientin / der Patient in das Enrolled Set eingeschlossen, wenn ihr/sein Aphereseprodukt von der Fertigungsstelle akzeptiert wurde. Das entspricht (mit Einschränkungen) der Intention-to-Treat (ITT)-Population und wird im Folgenden so genannt.
- Full Analysis Set (FAS) / Safety Set: Alle Personen, die die Infusion mit der Prüfmedikation erhalten haben.

### Datenschnitte

Das pU legt im Dossier Ergebnisse des vom G-BA geforderten finalen Datenschnitts vom 22.12.2022 vor. Dieser bildet die Grundlage dieser Nutzenbewertung.

Daneben wurden 2 präspezifizierte Datenschnitte (Interimsanalyse, primäre Analyse) und 6 weitere Datenschnitte innerhalb der Studien durchgeführt. Bis auf den Interimsdatenschnitt und die primäre Analyse waren die Datenschnitte vorab nicht geplant, sondern wurden auf Anforderung von Zulassungsbehörden durchgeführt.

Für die LTFU-Studie liegt ein Datenschnitt vom 03. Mai 2022 vor. Geplant sind jährliche Sicherheitsberichte und Interimsanalysen alle 5 Jahre (Anforderung der EMA).

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

A priori geplante Subgruppenanalysen der JULIET-Studie laut SAP Version 2 waren:

- Alter (< 40 Jahre, ≥ 40 Jahre bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht
- Abstammung (asiatisch, kaukasisch, Ureinwohner Nordamerikas, andere, pazifische Insulaner, unbekannt)
- Ethnizität (hispanisch oder Latino, chinesisch, indisch, japanisch, gemischte Ethnizität, andere)
- Status des vorherigen Ansprechens (primär refraktär, Rezidiv ohne SZT, Rezidiv nach SZT)
- IPI bei Einschluss (< 2 Risikofaktoren, ≥ 2 Risikofaktoren)
- Anzahl vorheriger Therapielinien (antineoplastische Therapie) (≤ 4 Linien, ≥ 4 Linien)

Im SAP Version 5 vom 29.01.2019 werden folgende zusätzlichen Subgruppenanalysen aufgeführt:

- Krankheitsstadium zu Baseline (I/II, III/IV)
- Vorherige Stammzelltherapie (ja, nein)
- Rearrangements in den MYC-/BCL2-/BCL6-Genen (Double/Triple hits, andere)
- Zeit zwischen letztem Rezidiv und Tisagenlecleucel-Infusion ( $\leq$  oder  $>$  Median)
- Molekularer Subtyp (GCB, ABC und andere)
- Ausgangswert Gesamttumorzellen ( $\leq$  Median,  $>$  Median)

Die Subgruppenanalyse der Anzahl der Therapielinien beinhaltet nur noch  $\leq 2$  Linien und  $> 2$  Linien. Weitere Anpassungen wurden bei den Subgruppenanalysen Abstammung, Ethnizität und Status des vorherigen Ansprechens vorgenommen.

Geplant waren Subgruppenanalysen für den Wirksamkeitsendpunkt ORR und für die Verträglichkeit und innerhalb der histologischen und molekularen Subgruppen für ORR, OS, Remissionsdauer, PFS, EFS und Verträglichkeit. Subgruppenanalysen werden nur durchgeführt, wenn mindestens 5 Studienteilnehmende in jeder Subgruppe vorhanden sind. Lediglich das OS und die Verträglichkeit wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Post-hoc werden für das OS zusätzliche Subgruppenanalysen durchgeführt. Eine Darstellung der Forest-Plots erfolgte lediglich für das ORR. Für die Sicherheit erfolgt keine Betrachtung der Subgruppenanalysen innerhalb der Nutzenbewertung, da zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Studie eine selektive Erfassung der UE erfolgte.

In der Studie LTFU wurden keine Subgruppenanalysen geplant und durchgeführt.

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

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

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Von 60 möglichen Patientinnen und Patienten sind zum Datenschnitt 3. Mai 2022 20 Personen in die LTFU übergegangen. Von den 40 verbleibenden Patientinnen und Patienten waren zum Datenschnitt der JULIET-Studie vom 22.12.2022 noch 2 Personen lebend und 38 Personen Lost to Follow-up. Zum Datenschnitt am 03.05.2022 befanden sich noch 9 Personen lebend in der Studie (1 Person verstarb und 10 Personen waren Lost to Follow-up).

*Tabelle 8: Allgemeine Angaben; Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) und LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022)*

<b>Studie JULIET</b>	<b>ITT N = 167</b>
ITT-Population (Enrolled Set), n	167
FAS/Safety-Population, n (%)	115 (68,9)
Personen mit Brückentherapie, n (%)	146 (87,4)
Personen mit Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, n (%)	109 (65,3)
Studienabbruch vor Erhalt der Infusion, n (%)	52 (31,1)
Grund für Abbruch:	
Tod	16 (9,6)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	16 (9,6)
Tisagenlecleucel-Herstellungsfehler	13 (7,8)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	2 (1,2)
UE	4 (2,4)
Protokollverletzung	1 (0,6)
Patientinnen und Patienten mit Infusion (FAS), n (%)	115 (68,9)
<b>Primäre Nachbeobachtung, n (%)<sup>1)</sup></b>	
abgeschlossen	24 (20,9)
abgebrochen	91 (79,1)
<i>Grund für Abbruch der primären Nachbeobachtung</i>	
Krankheitsprogression	69 (60,0)
Tod	16 (13,9)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	3 (2,6)
Neue Therapie für Studienindikation	1 (0,9)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	1 (0,9)
UE	1 (0,9)
<b>Eintritt in sekundäre Nachbeobachtungsphase, n (%)<sup>1)</sup></b>	<b>57 (49,6)</b>
abgeschlossen	5 (4,3)
abgebrochen	52 (45,2)
<i>Grund für Abbruch der sekundären Nachbeobachtung</i>	
Tod	41 (35,7)
Entscheidung der Ärztin / des Arztes	4 (3,5)
Entscheidung der Patientin / des Patienten	5 (4,3)
UE	1 (0,9)
Lost to Follow-up	1 (0,9)
<b>Eintritt in die Überlebensnachbeobachtung, n (%)<sup>1)</sup></b>	<b>16 (13,9)</b>
<b>Eintritt in Langzeitnachbeobachtungsstudie, n (%)<sup>1)2)</sup></b>	<b>26 (22,6)</b>
In LTFU mit Ergebnissen, n (%) <sup>1)3)</sup>	20 (17,4)
laufend	19 (16,5)
abgebrochen	1 (0,9)



<b>Studie JULIET</b>	<b>ITT N = 167</b>
<i>Grund für Abbruch</i> Tod	1 (0,9)
Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion Tage (min; max)	n = 115 115 (49; 396)
Zeit zwischen Einschluss und Tisagenlecleucel-Infusion Tage (min; max)	n = 115 54 (30; 357)
Zeit zwischen Screening und Tisagenlecleucel-Infusion oder dem Studienaustritt für Personen ohne Infusion Tage (min; max)	n = 167 112 (43; 396)
Zeit zwischen Einschluss und Tisagenlecleucel-Infusion oder dem Studienaustritt für Personen ohne Infusion Tage (min; max)	n = 167 54 (1; 357)
Zeit zwischen Einschluss und Start der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion Tage (min; max)	n = 109 44 (23; 349)
Zeit zwischen Ende der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Tisagenlecleucel-Infusion (in Tagen) Median (min; max)	n = 107 6 (3; 34)
<i>Mediane Nachbeobachtungsdauer ab Infusion</i> Monate (min; max) <sup>4)</sup>	n = 115 7,7 (0,4; 61)
<i>Mediane Dauer der Behandlung und der primären Nachbeobachtung</i> Monate (min; max)	n = 115 3,2 (0,4; 61)
<i>Mediane Dauer der sekundären Nachbeobachtung</i> Monate (min; max)	n = 57 3,9 <sup>5)</sup> (k. A.; k. A.)
<i>Mediane Beobachtungsdauer des Gesamtüberlebens<sup>6)</sup></i> Monate (max)	n = 167 5,9 (83,6)

<sup>1)</sup> %-Angaben beziehen sich auf die Personen mit Infusion (FAS) n = 115.

<sup>2)</sup> Zu Studienende mit Datenbankschluss 22.12.22.

<sup>3)</sup> In den Studienunterlagen der LTFU sind bis zum Datenschnitt am 03.05.2022 20 Person übergegangen.

<sup>4)</sup> Zeit zwischen Tisagenlecleucel-Infusion und Ausscheiden aus primärer und sekundärer Nachbeobachtung oder Datenschnitt bei andauernder Nachbeobachtung.

<sup>5)</sup> Angabe stammt aus Modul 4

<sup>6)</sup> Beobachtungszeit der ITT-Population für den Endpunkt Gesamtüberleben aus JULIET+LTFU. Die Operationalisierung entspricht der Zeit vom Einschluss in die Studie bis zum Tod der Patientin / des Patienten, ungeachtet der zugrunde liegenden Todesursache. Studienteilnehmende, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht verstorben sind, werden zum Zeitpunkt des letzten Kontaktes im Rahmen der jeweils betrachteten Behandlungsstudie zensiert.

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

Charakteristika der Studien- und Analysepopulation der Studie JULIET sind in Tabelle 9 zu finden. In einigen Baseline-Charakteristika lässt sich ein Selektionseffekt in Richtung eines günstigeren Risikoprofils von der ITT- hin zur FAS-Population erkennen, beispielsweise an folgenden Merkmalen:

- Die FAS-Population ist tendenziell jünger als die ITT-Population (medianes Alter: FAS 56 Jahre, ITT 58 Jahre).
- In der FAS-Population ist der Anteil an Studienteilnehmenden mit einem ECOG-Status von 0 (56,5 %) höher als in der ITT-Population (47,3 %).

- Es bestehen Unterschiede hinsichtlich günstigerer Risiken zwischen ITT- (< 2 Risikofaktoren: 20,4 %) und FAS-Population (< 2 Risikofaktoren: 27,0 %) für den Internationalen Prognostischen Index (IPI).

Die Zeit seit dem letzten Rezidiv ist lediglich für die FAS-Population berichtet, könnte jedoch ein relevantes Prognosekriterium darstellen. Es wird angenommen, dass die Baselinecharakteristika zu Studieneinschluss erhoben und berichtet wurden. Die Wartezeit zwischen Einschluss und Infusion liegt in dieser Studie im Median bei 54 Tagen (min; max: 1; 357). Änderungen in den Baselinecharakteristika zum Infusionszeitpunkt sind durch die teilweise sehr langen Wartezeiten von bis zu einem Jahr anzunehmen.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022)

Studie JULIET	ITT N = 167	FAS N = 115
<i>Alter (Jahre)</i>		
Mittelwert (SD)	55,8 (12,8)	53,8 (13,1)
Median (min; max)	58 (22; 76)	56 (22; 76)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
weiblich	62 (37,1)	44 (38,3)
<i>Abstammung, n (%)</i>		
europäisch	137 (82,0)	98 (85,2)
asiatisch	18 (10,8)	10 (8,7)
afrikanisch	8 (4,8)	4 (3,5)
andere	4 (2,4)	3 (2,6)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	79 (47,3)	65 (56,5)
1	88 (52,7)	50 (43,5)
<i>Vorwiegende Histologie/Zytologie, n (%)</i>		
DLBCL	129 (77,2)	92 (80,0)
TFL	34 (20,4)	21 (18,3)
anderes transformiertes Lymphom	3 (1,8)	1 (0,9)
andere	1 (0,6)	1 (0,9)
<i>Knochenmarksbeteiligung bei Studienbeginn, n (%)</i>		
nein	153 (91,6)	107 (93,0)
ja	14 (8,4)	8 (7,0)
<i>Krankheitsstadium bei Studienbeginn, n (%)</i>		
I	10 (6,0)	9 (7,8)
II	26 (15,6)	18 (15,7)
III	37 (22,2)	23 (20,0)
IV	94 (56,3)	65 (56,5)
<i>IPI bei Studienbeginn, n (%)</i>		
< 2 Risikofaktoren	34 (20,4)	31 (27,0)
≥ 2 Risikofaktoren	133 (79,6)	84 (73,0)
<i>FACT-Lym, Gesamtwert<sup>1)</sup></i>	k. A. <sup>2)</sup>	(n = 107)
Mittelwert (SD)		121,2 (24,0)
Median (min; max)		122 (69,8; 168,0)
<i>PCS des SF-36<sup>3)</sup></i>		(n = 110)
Mittelwert (SD)	k. A. <sup>4)</sup>	44,5 (9,2)
Median (min; max)		43,8 (23,2; 61,9)

<b>Studie JULIET</b>	<b>ITT N = 167</b>	<b>FAS N = 115</b>
MCS des SF-36 <sup>3)</sup> Mittelwert (SD) Median (min; max)		(n = 110) 47,9 (10,5) 50,2 (17,9; 65,7)
<i>Molekularer Subtyp, n (%)</i>		
GCB-Typ	94 (56,3)	63 (54,8)
ABC-Typ	66 (39,5)	49 (42,6)
nicht bestimmbar	2 (1,2)	0
fehlt	5 (3,0)	3 (2,6)
<i>Double/Triple Hits in MYC-/BCL2-/BCL6-Genen, n (%)</i>		
CMYC+BCL2+BCL6	8 (4,8)	5 (4,3)
CMYC+BCL2	16 (9,6)	10 (8,7)
CMYC+BCL6	5 (3,0)	5 (4,3)
negativ	71 (42,5)	52 (45,2)
nicht bestimmt	57 (34,1)	39 (33,9)
fehlt	10 (6,0)	4 (3,5)
<i>Krankheitsstatus, n (%)</i>		
refraktär auf alle Linien inkl. SZT	8 (4,8)	6 (5,2)
refraktär auf alle Linien ohne SZT	22 (13,2)	16 (13,9)
refraktär auf letzte, aber nicht auf alle Linien inkl. SZT	27 (16,2)	19 (16,5)
refraktär auf letzte, aber nicht auf alle Linien ohne SZT	41 (24,6)	22 (19,1)
rezidiert auf letzte Linie inkl. SZT	39 (23,4)	31 (27,0)
rezidiert auf letzte Linie ohne SZT	30 (18,0)	21 (18,3)
<i>Tumorzusatz zu Baseline (ml)</i>		
Median (min; max)	k. A.	48,5 (0; 1.200)
<i>Zeit seit letztem Rezidiv bzw. Progression bis Tisagenlecleucel-Infusion (oder Studienaustritt für Personen ohne Infusion) in Monaten</i>		
Median (min; max)	k. A.	5,4 (1,6; 21,5)
<i>Vorherige Therapielinien, n (%)</i>		
1	6 (3,6)	5 (4,3)
2	73 (43,7)	51 (44,3)
3	52 (31,1)	36 (31,3)
4	20 (12,0)	14 (12,2)
≥ 5	16 (9,6)	9 (7,8)
<i>Vorherige SZT, n (%)<sup>5)</sup></i>	74 (44,3)	56 (48,7)
Mediane Zeit seit der letzten SZT bis zur Infusion (Monate) (min; max)	k. A.	12 (3; 80)
<i>Vorherige Strahlentherapie, n (%)</i>	61 (36,5)	37 (32,2)
<i>Antineoplastische Therapien vor Studienbeginn, n (%)<sup>6)</sup></i>		
Anthrazykline	160 (95,8)	111 (96,5)
Monoklonale Antikörper	164 (98,2)	112 (97,4)
Multiple ATC-Klassen	151 (90,4)	106 (92,2)
Prednison	83 (49,7)	55 (47,8)
Dexamethason	63 (37,7)	46 (40,0)
Methotrexat	52 (31,1)	35 (30,4)
Prednisolon	41 (24,6)	34 (29,6)
Stickstofflost-Analoga	165 (98,8)	113 (98,3)
Nitrosoharnstoffe	60 (35,9)	46 (40,0)

Studie JULIET	ITT N = 167	FAS N = 115
Platin-haltige Verbindungen	137 (82,0)	95 (82,6)
Podophyllo toxin-Derivate	149 (89,2)	104 (90,4)
Pyrimidin-Analoga	135 (80,8)	92 (80,0)
Vinka-Alkaloide und Analoga	158 (94,6)	109 (94,8)

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

Abkürzungen: ABC: Aktivierter B-Zelltyp; ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BCL2: Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 2; BCL6: Apoptosis regulator B-cell CLL lymphoma 6; DLBCL: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; FACT-Lym: Functional Assessment of Cancer Therapy – Lymphoma; FAS: Full Analysis Set; GCB: Keimzentrums-B-Zell-Typ; IPI: Internationaler Prognostischer Index; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MCS: Mentale Summenskala; MYC: MYC proto-oncogene, bHLH transcription factor; PCS: Körperliche Summenskala; SD: Standardabweichung; SF-36: Short-Form 36; SZT: Stammzelltransplantation; TFL: Transformiertes follikuläres Lymphom.

*Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022)*

Studie LTFU	N = 20
<i>Alter (Jahre)</i>	
Mittelwert (SD)	56 (12; 10)
Median (min; max)	55,5 (22; 75)
<i>Geschlecht, n (%)</i>	
weiblich	7 (35)
<i>Abstammung, n (%)</i>	
europäisch	18 (90)
asiatisch	1 (5)
afrikanisch	0
andere	0
unbekannt	1 (5)
<i>Krankheitsstatus zum Zeitpunkt des Einschlusses in die LTFU-Studie, n (%)</i>	
In Remission	17 (85)
Keine Remission/Keine Progression	1 (5)
Rezidiv/Progression	0
Unbekannt	2 (10)

Abkürzungen: SD: Standardabweichung

### Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie JULIET dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens. Innerhalb der ITT-Population traten 3 schwere Protokollverletzungen auf. 2 davon betrafen die fehlende histologische

Bestätigung eines DLBCL. Insgesamt hatten 53 % der Personen eine minderschwere Protokollverletzung, bei 16 % betrafen die Verletzungen das GCP und bei 11 % wurde das Ansprechen nicht nach dem Protokoll erhoben. Für die Patientenpopulation der Studie JULIET, die in die LTFU-Studie übergangen, werden keine separaten Protokollverletzungen berichtet, weshalb ein Einfluss auf die Studienergebnisse nicht abschließend beurteilt werden kann.

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

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

Ca. 90 % der Studienpopulation (ITT: 87,4 %, FAS: 89,6 %) erhielt zur Überbrückung der Wartezeit auf die Tisagenlecleucel-Infusion eine oder mehrere Brückenchemotherapie(n) (Tabelle 17 im Anhang). Die häufigsten Therapien waren Rituximab (51,5 %), Gemcitabin (26,9 %), Dexamethason (24,6 %), Etoposid (25,1 %), Cytarabin (20,4 %), Cisplatin (17,4 %) und Cyclophosphamid (19,2 %). 109 Personen der ITT-Population erhielten eine Lymphozytendepletion als Vorbehandlung für die Tisagenlecleucel-Infusion. 86 Studienteilnehmende erhielten eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin und 23 eine Therapie mit Bendamustin bzw. Bendamustinhydrochlorid.

Nach der Infusion mit Tisagenlecleucel erhielten 114 von 115 Studienteilnehmenden Begleitmedikationen (siehe Anhang Tabelle 17). Die am häufigsten verabreichten Begleitmedikationen nach ATC-Wirkstoffklasse waren Anilide (65,2 %), Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren (50,4 %) und natürliche Opiumalkaloide (36,5 %).

### **Folgetherapien**

Insgesamt 7 Personen erhielten eine allogene SZT nach der Tisagenlecleucel-Infusion zwischen Tag 82 und 314. Für 52 Studienteilnehmende der FAS-Population (45,2 %) sind antineoplastische Begleitmedikationen dokumentiert. Die am häufigsten verabreichte antineoplastische Begleitmedikation (ATC-Wirkstoffklasse) nach Tisagenlecleucel-Infusion waren monoklonale Antikörper (31,3 %, z. B. Nivolumab 16,5 % und Rituximab 15,7 %), Stickstofflost-Analoga (14,8 %) und Pyrimidin-Analoga (12,2 %). Das pU führt im Stellungnahmeverfahren aus, dass es sich hierbei um Folgetherapien handelt [14].

Es lassen sich keine Ergebnisse zu den Folgetherapien für die Patientinnen und Patienten der JULIET-Studie im LTFU mit Datenschnitt vom 03.05.2022 identifizieren.

## **3.2 Mortalität**

### **Gesamtüberleben**

Auswertungen zum Gesamtüberleben für die ITT-Population für die Studie JULIET inklusive LTFU sind in Tabelle 11 dargestellt. Zum Studienende der Studie JULIET mit einem Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 waren 107 Personen verstorben. Die Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben werden nur bis Monat 60 als valide eingeschätzt, da zu den weiteren Zeitpunkten keine Nachbeobachtungen von einem relevanten Anteil der Studienteilnehmenden mehr vorlag.

Die mediane Überlebensdauer betrug 8,2 Monate (95%-KI: [5,8; 11,7]). Die Wahrscheinlichkeit, 60 Monate nach Eintritt in die Studie am Leben zu sein, lag in der ITT-Population bei 25,5 % (95%-KI: [18,5; 33,1]). Bei der Betrachtung der Subgruppenanalysen für die ITT-Population zeigte sich insbesondere beim Internationalen Prognostischen Index (IPI)

in den Subgruppen  $< 2$  und  $\geq 2$  Risikofaktoren ein deutlicher Unterschied. Personen ( $n = 34$ ) mit weniger als 2 Risikofaktoren hatten eine deutlich bessere mediane Überlebensdauer von 19,4 Monaten (95%-KI: [9,6; NE]) als Personen ( $n = 133$ ) mit  $\geq 2$  Risikofaktoren mit 6,1 Monaten (95%-KI: [5,3; 8,3]).

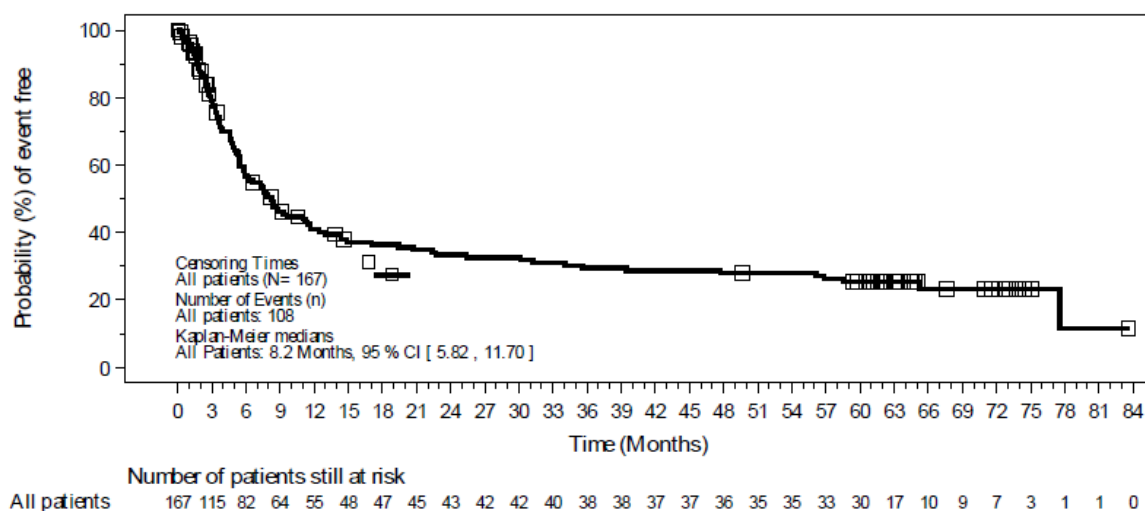
*Tabelle 11: Gesamtüberleben in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) mit Ergänzung der LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022)*

Studie JULIET + LTFU Datenschnitt 22.12.2022 + 03.05.2022	ITT N = 167
Tod, n (%)	108 (64,7)
Zensierungen, n (%)	59 (35,3)
Lebend	11 (6,6)
Lost to Follow-up	48 (28,7)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median (max.)	5,9 (83,6)
Überlebensdauer (in Monaten), Median [95%-KI] <sup>1)</sup>	8,2 [5,8; 11,7]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 3, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	79,0 [71,6; 84,6]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 6, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	56,8 [48,4; 64,4]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 9, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	46,2 [37,9; 54,0]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 12, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	41,0 [32,9; 48,9]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 24, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	33,3 [25,6; 41,2]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 36, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	29,4 [22,1; 37,2]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 48, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	27,9 [20,7; 35,6]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 60, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>2)</sup>	25,5 [18,5; 33,1]

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

<sup>2)</sup> Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin / ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Berechnung des KI für den KM-Schätzer anhand der Greenwood-Formel. Ab Monat 12 werden die Schätzer in 6 Monatsintervallen berichtet. Die Schätzer für 72, 78 und 84 Monate werden nicht berichtet, da die Anzahl an Personen unter Risiko (ITT: N = 7 bei 72 Monaten, N = 1 bei 78 Monaten) zu gering ist.

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



*Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für Gesamtüberleben innerhalb der ITT-Population der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022) zusammen mit LTFU (Datenschnitt: 03.05.2022)*

### 3.3 Morbidität

Der Endpunkt Gesamtansprechen wird ergänzend im Anhang berichtet.

### 3.4 Lebensqualität

Daten zur Lebensqualität werden aufgrund der geringen Rücklaufquoten nicht berücksichtigt (s. Tabelle 6).

### 3.5 Sicherheit

Die Ergebnisse der Sicherheit sind in den folgenden Tabellen für die Studie JULIET bis zu einem Jahr nach Infusion dargestellt, da zu späteren Zeitpunkten keine vollständige Erfassung mehr erfolgt. Die mediane Nachbeobachtungszeit des primären Follow-up beträgt 3,2 Monate (0,4; 61). Auch in der LTFU-Studie erfolgt keine vollständige Erfassung der UE, weshalb lediglich die Ergebnisse der AESI in der Tabelle 15 berichtet werden.

*Tabelle 12: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE in der Studie JULIET  
(Datenschnitt: 22.12.2022)*

Personen mit mindestens einem ...	Chemotherapie Lymphozytendepletio n N = 109 n (%)	Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>1)</sup> n (%)	Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>1)</sup> n (%)
UE (ergänzend dargestellt)	90 (82,6)	115 (100)	71 (71)
UE CTCAE-Grad $\geq$ 3	50 (45,9)	98 (85,2)	51 (51)
SUE	8 (7,3)	56 (48,7)	30 (30)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>1)</sup>	1 (0,9) <sup>2)</sup>	<sup>3)</sup>	<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Personen, die im ersten Jahr nach Infusion einen Progress hatten, gingen in die sekundäre Nachbeobachtungsphase über, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.

<sup>2)</sup> Bei dem Abbruch der Studienmedikation handelt es sich um einen Studienabbruch wegen UE.

<sup>3)</sup> Ein Therapieabbruch aufgrund von UE nach der Infusion ist nicht möglich, da Tisagenlecleucel durch eine einmalige Gabe verabreicht wird.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Das pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die UE-Erfassung eingingen. Dies ist z. B. bei der SOC „Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems“ der Fall.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 13: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$  und UE CTCAE-Grad 3/4 mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022)

MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 109 n (%)		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>5)</sup> n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>5)</sup> n (%)	
	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems</b>	<b>32 (29,4)</b>	<b>24 (22,0)</b>	<b>72 (62,6)</b>	<b>62 (53,9)</b>	<b>21 (21,0)</b>	<b>18 (18,0)</b>
Anämie <sup>4)</sup>	21 (19,3)	15 (13,8)	50 (43,5)	41 (35,7)	14 (14,0)	10 (10,0)
Neutropenie <sup>4)</sup>	-	-	20 (17,4)	20 (17,4)	-	9 (9,0)
Febrile Neutropenie <sup>4)</sup>	-	-	17 (14,8)	17 (14,8)	-	-
Thrombozytopenie <sup>4)</sup>	-	-	12 (10,4)	11 (9,6)	-	8 (8,0)
<b>Herzerkrankungen</b>	-	-	<b>24 (20,9)</b>	<b>8 (7,0)</b>	-	-
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	<b>38 (34,9)</b>	-	<b>65 (56,5)</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>31 (31,0)</b>	<b>6 (6,0)</b>
Nausea	24 (22,0)	-	28 (24,3)	-	-	-
Diarrhö	-	-	31 (27,0)	-	-	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<b>27 (24,8)</b>	-	<b>76 (66,1)</b>	<b>12 (10,4)</b>	<b>24 (24,0)</b>	<b>5 (5,0)</b>
Fieber	-	-	35 (30,4)	-	-	-
Fatigue	12 (11,0)	-	21 (18,3)	-	10 (10,0)	-
Schüttelfrost	-	-	14 (12,2)	-	-	-
Peripheres Ödem	-	-	14 (12,2)	-	-	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	-	<b>68 (59,1)</b>	<b>28 (24,4)</b>	-	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>3)4)</sup>	-	-	66 (57,4)	26 (22,6)	-	-



MedDRA-Systemorganklasse <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozytendepletion N = 109 n (%)		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>5)</sup> n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>5)</sup> n (%)	
	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Infektionen und Infestationen<sup>4)</sup></b>	<b>15 (13,8)</b>	-	<b>43 (37,4)</b>	<b>22 (19,1)</b>	<b>41 (41,0)</b>	<b>18 (18,0)</b>
<b>Untersuchungen<sup>4)</sup></b>	<b>40 (36,7)</b>	<b>32 (29,4)</b>	<b>75 (65,2)</b>	<b>61 (53,0)</b>	<b>34 (34,0)</b>	<b>22 (22,0)</b>
Leukozytenzahl vermindert <sup>4)</sup>	19 (17,4)	18 (16,5)	36 (31,3)	32 (27,9)	10 (10,0)	10 (10,0)
Neutrophilenzahl vermindert <sup>4)</sup>	15 (13,8)	13 (11,9)	37 (32,2)	36 (31,3)	11 (11,0)	10 (10,0)
Thrombozytenzahl vermindert <sup>4)</sup>	-	-	38 (33,0)	31 (27,0)	10 (10,0)	8 (8,0)
Blut-Kreatinin erhöht	-	-	12 (10,4)	-	-	-
Lymphozytenzahl vermindert <sup>4)</sup>	-	8 (7,3)	-	-	-	-
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<b>16 (14,7)</b>	<b>7 (6,4)</b>	<b>52 (45,2)</b>	<b>29 (25,2)</b>	<b>15 (15,0)</b>	<b>7 (7,0)</b>
Hypokaliämie	-	-	22 (19,1)	6 (5,2)	-	-
Hypophosphatämie	-	-	17 (14,8)	13 (11,3)	-	-
Hypomagnesiämie	-	-	19 (16,5)	-	-	-
Verminderter Appetit	-	-	13 (11,3)	-	-	-
<b>Erkrankungen der Muskeln und des Bindegewebes</b>	-	-	<b>34 (29,6)</b>	-	<b>23 (23,0)</b>	-
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	-	-	<b>46 (40,0)</b>	<b>12 (10,4)</b>	<b>16 (16,0)</b>	<b>5 (5,0)</b>
Kopfschmerz	-	-	21 (18,3)	-	-	-
Schwindel	-	-	12 (10,4)	-	-	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	-	-	<b>29 (25,2)</b>	<b>8 (7,0)</b>	-	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	<b>18 (15,7)</b>	<b>7 (6,1)</b>	-	-

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

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

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

<sup>3)</sup> Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS. Hierbei müssen die Symptome innerhalb von 14 Tagen nach Infusion auftreten. Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben.

<sup>4)</sup> Es handelt sich um ein AESI oder um ein SOC, welches AESI enthält.

<sup>5)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Personen, die im ersten Jahr nach Infusion einen Progress hatten, gingen in die sekundäre Nachbeobachtungsphase über, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 10 bzw. 5 %; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; pU: pharmazeutisches Unternehmen; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

*Tabelle 14: SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$  nach MedDRA-Systemorganklasse und Preferred Term in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022)*

<b>MedDRA-Systemorganklasse<sup>1)</sup></b> Preferred Term	<b>Chemotherapie</b> <b>Lymphozyten-</b> <b>depletion</b> <b>N = 109</b> <i>n (%)</i>	<b>Infusion</b> <b>Tisagenlecleucel bis</b> <b>Studienwoche 8</b> <b>N = 115<sup>4)</sup></b> <i>n (%)</i>	<b>Studienwoche 9</b> <b>bis Studienmonat</b> <b>12</b> <b>N = 100<sup>4)</sup></b> <i>n (%)</i>
<b>Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems<sup>2)</sup></b>	-	<b>12 (10,4)</b>	-
Febrile Neutropenie <sup>2)</sup>	-	7 (6,1)	-
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	-	<b>9 (7,8)</b>	<b>6 (6,0)</b>
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	-	<b>31 (27,0)</b>	-
Zytokin-Freisetzungssyndrom <sup>2)3)</sup>	-	31 (27,0)	-
<b>Infektionen und Infestationen<sup>2)</sup></b>	-	<b>7 (6,1)</b>	<b>13 (13,0)</b>
<b>Erkrankungen des Nervensystems<sup>2)</sup></b>	-	<b>7 (6,1)</b>	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	-	-	-
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	-	<b>8 (7,0)</b>	-

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

<sup>2)</sup> Es handelt sich um ein AESI oder um ein SOC, welches AESI enthält.

<sup>3)</sup> Die Graduierung des CRS erfolgte anhand der PGS-CRS. Hierbei müssen die Symptome innerhalb von 14 Tagen nach Infusion auftreten. Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben.

<sup>4)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Personen, die im ersten Jahr nach Infusion einen Progress hatten, gingen in die sekundäre Nachbeobachtungsphase über, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 %; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; FAS: Full Analysis Set; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PGS-CRS: Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se.

Tabelle 15: UE von besonderem Interesse in der Studie JULIET inklusive LTFU (auf PT-Ebene werden AESI mit einer Häufigkeit > 5 % dargestellt und bei > 1 Person), Datenschnitt: JULIET: 22.12.2022; LTFU: 03.05.2022

Group Term <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 109 n (%)		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>3)</sup> n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>3)</sup> n (%)		Ab Studienmonat 13 N = 47 <sup>3)</sup> n (%)		LTFU N = 20 <sup>4)</sup> n (%)	
	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
<b>Wichtige identifizierte Risiken</b>										
<b>Zytokin-Freisetzungssyndrom</b>	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	66 (57,4)	26 (22,6)	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	k. A.	k. A.
<b>Tumorlyse-Syndrom</b>	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	2 (1,7)	2 (1,7)	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	0 <sup>5)</sup>	k. A.	k. A.
<b>Infektionen</b>	15 (13,8)	3 (2,8)	43 (37,4)	22 (19,1)	41 (41,0)	18 (18,0)	22 (46,8)	10 (21,3)	3 (15,0)	1 (5,0)
Infektionen der oberen Atemwege	-	-	-	-	9 (9,0)	1 (1,0)	-	-	-	-
Nasopharyngitis	-	-	-	-	6 (6,0)	0	-	-	-	-
Harnwegsinfekt	-	-	-	-	5 (5,0)	1 (1,0)	3 (6,4)	0	-	-
Pneumonie	-	-	-	-	-	-	7 (14,9)	4 (8,5)	-	-
Grippe	-	-	-	-	-	-	5 (10,6)	2 (4,3)	-	-
Sinusitis	-	-	-	-	-	-	5 (10,6)	1 (2,1)	-	-
<b>Hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien<sup>6)</sup></b>	48 (44,0)	44 (40,4)	88 (76,5)	85 (73,9)	32 (32,0)	29 (29,0)	11 (23,4)	8 (17,0)	k. A.	k. A.
Anämie	21 (19,3)	15 (13,8)	50 (43,5)	41 (35,7)	14 (14,0)	10 (10,0)	-	-	k. A.	k. A.
Thrombozytenzahl vermindert	10 (9,2)	-	38 (33,0)	31 (26,9)	10 (10,0)	8 (8,0)	-	-	k. A.	k. A.
Neutrophilenzahl vermindert	15 (13,8)	13 (11,9)	37 (32,2)	36 (31,3)	11 (11,0)	10 (10,0)	-	-	k. A.	k. A.
Leukozytenzahl vermindert	19 (17,4)	18 (16,5)	36 (31,3)	32 (27,8)	10 (10,0)	10 (10,0)	3 (6,4)	2 (4,3)	k. A.	k. A.
Neutropenie	-	-	20 (17,4)	20 (17,4)	9 (9,0)	9 (9,0)	-	-	k. A.	k. A.
Febrile Neutropenie	-	-	17 (14,8)	17 (14,8)	-	-	-	-	k. A.	k. A.

Group Term <sup>1)</sup> Preferred Term	Chemotherapie Lymphozyten- depletion N = 109 n (%)		Infusion Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 N = 115 <sup>3)</sup> n (%)		Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 N = 100 <sup>3)</sup> n (%)		Ab Studienmonat 13 N = 47 <sup>3)</sup> n (%)		LTFU N = 20 <sup>4)</sup> n (%)	
	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>	Gesamt	Grad 3/4 <sup>2)</sup>
Thrombozytopenie	-	-	12 (10,4)	11 (9,6)	8 (8,0)	8 (8,0)	-	-	k. A.	k. A.
Myelodysplastisches Syndrom <sup>7)</sup>	-	-	-	-	-	-	4 (8,5)	4 (8,5)	k. A.	k. A.
Lymphozytenzahl vermindert	8 (7,3)	8 (7,3)	-	-	-	-	-	-	k. A.	k. A.
<b>Verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie</b>	<b>0<sup>4)</sup></b>	<b>0<sup>4)</sup></b>	<b>7 (6,1)</b>	<b>4 (3,5)</b>	<b>13 (13,0)</b>	<b>4 (4,0)</b>	<b>3 (6,4)</b>	<b>0</b>	<b>2 (10,0)</b>	<b>1 (5,0)</b>
Hypogammaglobulinämie <sup>7)</sup>	-	-	-	-	5 (5,0)	-	-	-	2 (10,0)	1 (5,0)
<b>Schwerwiegende neurologische Ereignisse</b>	<b>3 (2,8)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>23 (20,0)</b>	<b>13 (11,3)</b>	<b>5 (5,0)</b>	<b>3 (3,0)</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>1 (2,1)</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>
Verwirrtheit	-	-	9 (7,8)	2 (1,7)	-	-	-	-	k. A.	k. A.
Enzephalopathie <sup>7)</sup>	-	-	7 (6,1)	5 (4,4)	-	-	-	-	k. A.	k. A.
<b>Wichtige potentielle Risiken<sup>8)</sup></b>										
<b>Zerebrale Ödeme</b>	<b>0<sup>5)</sup></b>	<b>0<sup>5)</sup></b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>0</b>	<b>0<sup>5)</sup></b>	<b>0<sup>5)</sup></b>	<b>0<sup>5)</sup></b>	<b>0<sup>5)</sup></b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>
<b>Neuaufreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankung</b>	<b>2 (1,8)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>17 (14,8)</b>	<b>10 (8,7)</b>	<b>8 (8)</b>	<b>2 (2)</b>	<b>5 (10,6)</b>	<b>0</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>
<b>Sekundäre Malignitäten</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>1 (0,9)</b>	<b>-</b>	<b>4 (4)</b>	<b>3 (3)</b>	<b>8 (17)</b>	<b>6 (12,8)</b>	<b>k. A.</b>	<b>k. A.</b>

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

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

<sup>3)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 und n = 47 in der Zeit ab Studienmonat 13. Personen, die im ersten Jahr nach Infusion einen Progress hatten, gingen in die sekundäre Nachbeobachtungsphase über, in der keine vollständige Erfassung der UE erfolgte.

<sup>4)</sup> Wegen der geringen Anzahl an Personen in den Analysen wird der Cut-off für die Darstellung der PT innerhalb der Nutzenbewertung bei 10 % gesetzt.

<sup>5)</sup> Angaben aus Modul 4

<sup>6)</sup> Das pU gibt an, dass die Rubrik „hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien“ aus den wichtigen potentiellen Risiken identisch ist mit der früher verwendeten Rubrik aus den potentiellen Risiken „Hämatologische Erkrankungen (inkl. Aplastischer Anämie und Knochenmarksversagen)“.

<sup>7)</sup> Diese PT sind anteilig in den wichtigen potentiellen Risiken enthalten.

<sup>8)</sup> Wichtige potentielle Risiken „Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren“, „Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion“, „Übertragung von Infektionserregern“, „Abnahme der Zellviabilität“ wurden für die Studie JULIET nicht berichtet. Es ist unklar, ob sie nicht erhoben wurden oder ob keine Ereignisse aufgetreten sind. Für die LTFU wurden keine wichtigen potentiellen Risiken berichtet.

Abkürzungen: -: Inzidenz < 5 %; AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; k. A.: keine Angabe; PT: Preferred Term; pU: pharmazeutisches Unternehmen; UE: Unerwünschtes Ereignis

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Tisagenlecleucel

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

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

Weiterhin wurde in die Studie auch ein kleiner Teil von Patientinnen und Patienten (3,6 %) außerhalb des Anwendungsgebietes eingeschlossen, der nur eine Vortherapie hatte. Durch die aktualisierte WHO-Klassifikation von 2022 [1] werden einige der zuvor unter DLBCL verorteten Entitäten nun eigenständig gelistet. Dazu zählen z. B. die Lymphome mit MYC- und BCL2- und/oder BCL6-Rearrangement. Diese neuerdings eigenständigen Entitäten machen in der Studie JULIET zusammen ca. 17 % der ITT-Population aus.

Innerhalb des Zulassungsprozesses durch die EMA (European Medicines Agency) wurden 2 abweichende Positionen in Bezug auf den Zulassungsstatus geäußert, welche die Wirksamkeit in der Indikation DLBCL als nicht ausreichend belegt ansehen [6]. Als Begründung dafür wird ein Selektionsbias durch den hohen Ausfall von Patientinnen und Patienten mit schlechter Prognose, Unzulänglichkeiten der externen Kontrollen, die kurze Nachbeobachtungszeit, keine überzeugenden Ergebnisse auf Basis der ITT-Population und das substantielle Risiko von UE, wie dem Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologischen Ereignissen, angeführt.

Tisagenlecleucel wurde ohne Besonderheiten zugelassen, jedoch wurden seitens der Zulassungsbehörde weitere Untersuchungen hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit gefordert: u. a. sollte der finale Studienbericht nach Beendigung der Studie mit einer Nachbeobachtung von 5 Jahren vorgelegt werden. Darüber hinaus sollte die Wirksamkeit innerhalb einer prospektiven Beobachtungsstudie basierend auf Registerdaten bei Patientinnen und Patienten mit r/r DLBCL durchgeführt werden, welche im Rahmen der Nutzenbewertung (CCTL019B2401) vom pU vorgelegt wurde, jedoch aufgrund einer unzureichenden Charakterisierung der geeigneten Patientenpopulation, fehlender Auswertungen bezogen auf die ITT-Population, geringer Beobachtungszeiten und Abweichungen im Anwendungsgebiet abgelehnt wurde. Zudem handelt es sich dabei nicht um vergleichende Evidenz (siehe Kapitel 2.1).

Zudem mussten Ergebnisse einer Open-Label-Phase-III-Studie (CCTL019H2301) von Tisagenlecleucel versus „standard of care“ bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r aggressivem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom nach Versagen der Erstlinientherapie vorgelegt werden. Diese Studie (BELINDA) konnte im Vergleich zur SZT keinen Vorteil im primären Endpunkt EFS zeigen [3].

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Die Nutzenbewertung stützt sich auf die abgeschlossene, offene, multizentrische Phase-II-Studie JULIET. Grundlage dieser Bewertung sind Auswertungen des vom G-BA geforderten finalen Datenschnitts vom 22. Dezember 2022. Zusätzlich wurden Daten zum Gesamtüberleben und zur Sicherheit aus der LTFU-Studie der aus der JULIET-Studie übergegangenen Personen berücksichtigt.

Ziel der Studie JULIET ist die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Tisagenlecleucel in der Indikation DLBCL. Es wurden Personen mit r/r DLBCL nach 2 oder mehr Chemotherapielinien (inklusive Rituximab und Anthrazyklin), die nicht für eine SZT geeignet sind oder dieser nicht zustimmen, untersucht.

Ob es sich insgesamt bei dieser Erkrankung und Therapielinie um einen kurativen Therapieansatz handelt, ist unklar. Es wurden keine Daten vorgelegt, die entsprechend dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für einen kurativen Therapieansatz sprechen. Die hier betrachteten Personen befinden sich in einem fortgeschrittenen rezidivierten oder refraktären Erkrankungsstadium, in dem eine Kuration durch eine Therapie selten erreicht werden kann und ein Wiederauftreten der Erkrankung wahrscheinlich ist. Darüber hinaus wurden nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die für eine SZT nicht geeignet waren oder dieser nicht zustimmten. Insgesamt kann daher eher nicht von einem kurativen Therapieansatz ausgegangen werden.

Die Tisagenlecleucel-Infusion wird für jede Person aus körpereigenen T-Zellen hergestellt und einmalig verabreicht. Durch den Herstellungsprozess bedingt kommt es zu einer Wartezeit zwischen dem Einschluss in die Studie und der Verabreichung der Infusion, welche Auswirkungen auf das Studiendesign und die Datenauswertung hat. Die Studie gliederte sich vor der Infusion in folgende Phasen: Screening-, Prä-Infusions- und Lymphozytendepletionsphase. Insgesamt wurden 167 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Studie ist abgeschlossen. Zwischen Einschluss in die Studie und Gabe der Infusion lagen im Median (min; max) 54 Tage (31; 357). An die einmalige Behandlung mit Tisagenlecleucel schlossen sich primäre, sekundäre und Überlebensnachbeobachtungsphasen an. Weiterhin konnten Studienteilnehmende nach Ende der Nachbeobachtung oder bei vorzeitigem Ausscheiden in eine Studie zur Langzeitnachbeobachtung eingeschlossen werden. Von den 167 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten haben 24 Personen die primäre Nachbeobachtung abgeschlossen, 5 die sekundäre Nachbeobachtung. In die Überlebensnachbeobachtung traten 16 Personen ein, wobei unklar ist, wie viele diese auch regulär beendeten. Laut aktuellem Studienbericht mit Datenschnitt vom 22. Dezember 2022 sind 26 Personen in die Studie zur Langzeitnachbeobachtung eingetreten. Ergebnisse wurden jedoch nur für 20 Personen berichtet, da der Datenschnitt vom 03. Mai 2022 7 Monate vor dem des finalen Datenschnitts der JULIET-Studie liegt.

Für 7 Personen wird im Studienbericht angegeben, dass sie eine allogene SZT nach der Tisagenlecleucel-Infusion zwischen Tag 82 und 314 erhielten. Für 52 Studienteilnehmende der FAS-Population (45,2 %) sind antineoplastische Begleitmedikationen dokumentiert. Das pU führt im Stellungnahmeverfahren zu D-530 aus, dass es sich hierbei um Folgetherapien handelt [14]. Folgende ATC-Klassen (Wirkstoffe) wurden dazu dokumentiert: monoklonale Antikörper (31,3 %, z. B. Nivolumab 16,5 % und Rituximab 15,7 %), Stickstofflost-Analoga (14,8 %) und Pyrimidin-Analoga (12,2 %).

Der Verlauf der Studie und mit seinem Patientenfluss ist größtenteils, aber nicht vollumfänglich nachvollziehbar. Die mediane Dauer der sekundären Nachbeobachtungsphase liegt laut Modul 4 im Median bei 3,9 Monaten. Angaben über die Spannweite lassen sich nicht



identifizieren. Es bestehen grundlegende Unterschiede in der Erhebung von PRO-Instrumenten und UE sowie der Begleitmedikation zwischen primärer und sekundärer Nachbeobachtungsphase. Die mediane Dauer (min; max) der primären Nachbeobachtungsphase der FAS-Population wird mit 3,2 Monaten (0,4; 61) angegeben, die gesamte mediane Nachbeobachtungsdauer (min; max) ab Infusion bestehend aus primärer und sekundärer Nachbeobachtung mit 7,7 Monaten (0,4; 61). Daher ist davon auszugehen, dass Daten aus der sekundären Nachbeobachtungsphase zu einem nicht unerheblichen Anteil in die Analysen eingehen.

Ca. 30 % der Studienpopulation (N = 52, 31,1 %) schied bereits vor Erhalt der Infusion aus der Studie aus. Die lange Wartezeit auf die Infusion innerhalb der Studie JULIET (Median 54 Tage) bedingt eine gewisse Selektion von Patientinnen und Patienten, welche die Infusion mit Tisagenlecleucel erhalten. Diese als FAS-Population bezeichnete Teilpopulation (N = 115) ist tendenziell jünger als die ITT-Population (medianes Alter FAS: 56 Jahre, ITT: 58 Jahre) und weniger stark erkrankt, erkennbar z. B. an einem höheren Anteil an Personen mit einem ECOG-Status von 0 (FAS: 56,5 %, ITT: 47,3 %) und mit weniger als 2 Risikofaktoren für den IPI (FAS: 27,0 %, ITT: 20,4 %). Ein wichtiger Aspekt dieser verzerrenden Selektion ist dadurch bedingt, dass Patientinnen und Patienten der ITT-Population die Zeitspanne vom Einschluss in die Studie bis zur Gabe der Infusion von Tisagenlecleucel überlebt haben müssen, um überhaupt der vom pU zugrunde gelegten Analysepopulation (FAS) anzugehören.

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

Es liegen nur wenig Informationen zu den Charakteristika der Patientinnen und Patienten, welche in die LTFU-Studie übergegangen sind, vor. 85 % der Patientinnen und Patienten befanden sich in Remission, bei 2 Patientinnen und Patienten (10 %) war der Status unbekannt. Das Alter bei Übergang in das LTFU liegt im Median bei 55,5 Jahren und liegt somit unter dem medianen Alter der Studienpopulation zu Baseline.

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

### **Daten zu externen Kontrollen**

Für den Vergleich der Wirksamkeit von Tisagenlecleucel mit externen Kontrollen wurden vom pU keine Analysen vorgelegt.

### 4.3 Mortalität

Die vorgelegten Auswertungen berücksichtigen die finalen Daten der Ursprungsstudie sowie die Daten des LTFU. Der Datenschnitt für das LTFU vom 03. Mai 2022 war zeitlich früher als der finale Datenschnitt der JULIET-Studie (22. Dezember 2022). Dennoch werden die Daten aus der Studie zum LTFU als vollständiger angesehen (ein Ereignis mehr) und zur Nutzenbewertung des Gesamtüberlebens herangezogen, da Patientinnen und Patienten in den Auswertungen der Ursprungsstudie nach Erreichen des Beobachtungsendes nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit als Lost-to-Follow-up zensiert wurden, auch wenn eine Weiterbeobachtung in der LTFU erfolgte. Von 167 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten sind 20 Personen zum Datenschnitt am 03. Mai 2022 in die LTFU übergegangen. Die mediane Überlebensdauer wurde in der Studie JULIET+LTFU auf 8,2 Monate (95%-KI: [5,8; 11,7]) geschätzt. Zu Monat 12 liegt der Kaplan-Meier-Schätzer für das Gesamtüberleben bei 41,0 (95%-KI: [32,9; 48,9]). 5 Jahre nach Studieneinschluss liegt der Kaplan-Meier-Schätzer bei 25,5 (95%-KI: [18,5; 33,1]). Das bedeutet, dass nach 5 Jahren, also zum Ende der Studie JULIET, schätzungsweise noch  $\frac{1}{4}$  der Studienpopulation am Leben war. In den Auswertungen wurden 48 Studienteilnehmende, etwas mehr als  $\frac{1}{4}$  der Ausgangspopulation, als Lost to Follow-up zensiert.

Allerdings kann eine systematische Verzerrung dieses Schätzers nicht ausgeschlossen werden. Der Grund dafür liegt in der fehlenden Langzeitnachbeobachtung der Patientinnen und Patienten, welche ohne Infusion aus der Studie ausgeschieden sind. Bei der statistischen Auswertung zur Mortalität wurden insgesamt 59 Studienteilnehmende aufgrund fehlender Nachbeobachtung (Lost to Follow-up) oder „lebend“ zensiert. Von diesen 59 Studienteilnehmenden schieden 21 bereits vor Erhalt der Infusion aus der Studie aus. Dies beeinflusst auch die mediane Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben, welche bei 5,9 Monaten liegt und damit kürzer ist als die geschätzte mediane Überlebensdauer. Nimmt man nun an, dass viele der 21 vor Erhalt der Infusion ausgeschiedenen Studienteilnehmenden weniger als die mediane Überlebenszeit von 8,2 Monaten überlebten, führt dies zu einer Überschätzung des Gesamtüberlebens. Insgesamt kann in der durchgeführten Analyse nicht davon ausgegangen werden, dass Patientinnen und Patienten, die keine Infusion von Tisagenlecleucel erhielten und zensiert wurden, die gleichen Überlebensaussichten haben wie diejenigen, die weiterhin in der Studie verbleiben und die Infusion erhielten. Eine Verzerrung der gewonnenen Schätzer ist daher wahrscheinlich. Von den 38 zensierten Patientinnen und Patienten der FAS-Population gingen 26 Studienteilnehmende in die LTFU-Studie über. Die übrigen 12 Personen, die nicht in die LTFU-Studie übergangen, wurden zensiert. Durch den hohen Anteil an fehlenden Nachbeobachtungen von einem erheblichen Anteil der Studienteilnehmenden sind die Daten zum Gesamtüberleben nur bis Monat 60 als valide einzustufen. Eine Interpretation und vergleichende Bewertung der geschätzten Überlebenszeit ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.

### 4.4 Morbidität

Es liegen keine Auswertungen zu patientenrelevanten Morbiditätsendpunkten vor.

### 4.5 Lebensqualität

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

## 4.6 Sicherheit

Das Auftreten von UE wurde innerhalb der Studie JULIET von Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bis ein Jahr nach der Tisagenlecleucel-Infusion oder bis zum Ausscheiden aus der primären Nachbeobachtung (wenn diese kürzer als ein Jahr ist) vollumfänglich erfasst. Nach Abbruch der primären Nachbeobachtungsphase traten die Studienteilnehmenden in die sekundäre Nachbeobachtungsphase ein, in der nur noch eine selektive Erhebung der UE vorgesehen war. Zudem war ab Studienmonat 12 der primären Nachbeobachtung nur noch eine selektive Erhebung von UE vorgesehen. Vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erfolgte die Erhebung von UE ebenfalls selektiv. Es wird davon ausgegangen, dass lediglich ab Beginn der Lymphozytendepletion bis zu Studienmonat 12, sofern die/der jeweilige Patientin/Patient noch in der primären Nachbeobachtung war, valide und vollumfänglich erfasst wurde. Die Darstellung der UE wird daher auf den Zeitraum bis zu einem Jahr beschränkt. Sicherheitsdaten bis zu einem Jahr lagen im Studienbericht für folgende 3 Abschnitte vor: Zeitraum der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, ab Infusion mit Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8, Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Um jedoch auch längerfristige sicherheitsrelevante Aspekte abzubilden, werden die anhand des RMP angepassten und aktualisierten wichtigen Risiken und potentiell wichtigen Risiken über den gesamten Studienverlauf der Studie JULIET und darüberhinaus auch für die LTFU-Studie berichtet, sofern diese verfügbar waren. Inwieweit die Erhebung vollständig erfolgte, kann nicht beurteilt werden. Von den potentiellen Risiken werden für den neuen Datenschnitt der Studie JULIET lediglich die Rubriken „Zerebrale Ödeme, Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankung und Sekundäre Malignitäten“ berichtet. Teilweise sind PT enthalten, die bereits in den wichtigen identifizierten Risiken abgebildet sind (z. B. Enzephalopathie, Hypogammaglobulinämie, Myelodysplastisches Syndrom). Für die LTFU-Studie konnten keine Ergebnisse für die potentiellen Risiken identifiziert werden.

Die mediane Dauer (min; max) der primären Nachbeobachtungsphase wird mit 3,2 Monaten (0,4; 61) angegeben, die gesamte mediane Nachbeobachtungsdauer (min; max) ab Infusion bestehend aus primärer und sekundärer Nachbeobachtung mit 7,7 Monaten (0,4; 61). Angaben zur medianen Beobachtungsdauer innerhalb der unterschiedlichen Erfassungszeiträume für UE liegen nicht vor und erschweren damit die Einschätzung des Sicherheitsprofils. Aufgrund der großen Abweichungen zwischen Dauer der primären und Dauer der Gesamtnachbeobachtungsphase ist davon auszugehen, dass Daten und Beobachtungszeit zu UE aus der sekundären Nachbeobachtungsphase ohne vollständige Erhebung aller UE zu einem nicht unerheblichen Anteil in die Analysen eingingen. Im Umkehrschluss bedeutet das, dass in beiden Erfassungszeiträumen nach der Infusion (Infusion mit Tisagenlecleucel bis Studienwoche 8 sowie Studienwoche 9 bis Studienmonat 12) die Erfassung der UE zum Teil unvollständig erfolgte. Dies schränkt die Validität der Ergebnisse zu den UE ein. Desweiteren finden sich keine Angaben zu den in den Auswertungen der Sicherheit ab Studienwoche 9 (100 Personen) und bei den AESI ab Studienmonat 13 (47 Personen) berücksichtigten Personen. Es ist anzunehmen, dass es sich dabei um die Personen handelt, die in diesen Zeiträumen komplett beobachtet wurden unabhängig davon, ob sie sich in der primären oder sekundären Nachbeobachtungsphase befanden.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass diese jeweils Inzidenzen, d. h. (Neu-) Auftreten von UE bzw. Verschlimmerung des bereits bestehenden UE, darstellen. UE, die bereits in der vorherigen Studienphase aufgetreten sind und weiterhin fortbestehen, werden in der folgenden Phase nicht separat dargestellt. Desweiteren ist zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden, z. B. bezüglich der Systemorganklasse „Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems“.

Während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion wurde bei 83 % der Patientinnen und Patienten mindestens ein UE und bei 46 % ein UE mit Schweregrad 3 oder 4 berichtet; der Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben. Innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion wurde bei allen Studienteilnehmenden ein UE erfasst, bei 85 % mindestens ein UE mit Schweregrad 3 oder 4. Ab Studienwoche 9 bis 12 Monate nach Infusion wurde bei 71 % der Teilnehmenden mindestens ein UE, bei 51 % mindestens ein UE Schweregrad 3 oder 4 angegeben. Für die Interpretation der beobachteten Inzidenzen in den Studienabschnitten ist zu beachten, dass gemäß Operationalisierung nur das Neuauftreten oder die Verschlechterung von bereits bestehenden unerwünschten Anzeichen, Symptomen oder medizinischen Zuständen erfasst wird. Daher können während der Lymphozytendepletion bzw. bis zu Woche 8 aufgetretene UE auch bis bzw. nach Woche 8 weiterbestehen, ohne dass sie erneut erfasst werden, solange sie sich in ihrem Ausmaß nicht verschlimmern.

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

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  %) jedweden Schweregrades während der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion waren Anämie, Nausea, Fatigue sowie eine verminderte Leukozyten- und Neutrophilenzahl. Anämie und verminderte Leukozyten-, Lymphozyten- und Neutrophilenzahl sowie erhöhtes Blut-Kreatinin erreichten bei mehr als 5 % der Studienteilnehmenden einen Schweregrad von 3 oder 4.

Die häufigsten UE mit Inzidenzen  $\geq 20$  % jedweden Schweregrades innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion waren Anämie, Nausea, Diarrhö, Fieber, Zytokin-Freisetzungssyndrom, verminderte Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl und Hypotonie. Zu den häufigsten UE  $\geq 10$  % des Grades 3 oder 4 zählen Anämie, Neutropenie, febrile Neutropenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, eine verminderte Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl sowie Hypophosphatämie.

Häufige UE (Inzidenz  $\geq 10$  %) jedweden Schweregrades ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 nach Tisagenlecleucel-Infusion waren Anämie, Fatigue sowie eine verminderte Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl. Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 oder 4 (Inzidenz  $\geq 5$  %) ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12 nach Tisagenlecleucel-Infusion waren Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie sowie verminderte Leukozyten-, Neutrophilen- und Thrombozytenzahl.

Mit dem SAP Version 5.0 wurden UE von besonderem Interesse abweichend vom Protokoll als wichtige identifizierte und potentielle Risiken auf Basis des Risk Management Plan Version 5.1 vom 28. Juli 2022 definiert. Ergebnisse wurden jedoch nur für die wichtigen identifizierten Risiken (Zytokin-Freisetzungssyndrom, hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien, Infektionen, schwerwiegende neurologische Ereignisse, Tumorlyse-Syndrom, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie) vorgelegt. Auswertungen zu wichtigen potentiellen Risiken wurden lediglich für „Zerebrale Ödeme“, „Neuauftreten oder Exazerbation von Autoimmunerkrankung“ und „Sekundäre Malignitäten“ berichtet. Die identifizierten wichtigen potentiellen Risiken „Entstehung von replikationskompetenten Lentiviren“, „Verschlechterung der Graft-versus-Host-Reaktion“, „Übertragung von Infektionserregern“, „Abnahme der Zellviabilität“ wurden für die Studie JULIET nicht vorgelegt. Aufgrund der Änderungen der Definition der UE von besonderem Interesse liegen keine Angaben zu den im Protokoll präspezifizierten UE von besonderem Interesse „Neutropenisches Fieber“, „Abfall der kardialen Ejektionsfraktion“ und „Hepatische Ereignisse (Laborwertveränderungen: ALT oder AST  $> 3$  x ULN, ALP  $> 2$  x ULN, TBL  $> 1,5$  x ULN)“ vor.

Da die Änderungen in Absprache mit der EMA erfolgten, ist davon auszugehen, dass die weggelassenen UE von besonderem Interesse auch keine entscheidende Rolle für die Beurteilung der Sicherheit spielen.

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 57,4 % der mit Tisagenlecleucel behandelten Personen auf, hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien bei 76,5 %, Infektionen bei 37,4 %, schwerwiegende neurologische Ereignisse bei 20,0 %, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie bei 6,1 % und ein Tumorlyse-Syndrom bei 1,7 % innerhalb der ersten 8 Wochen nach Tisagenlecleucel-Infusion. Ab Studienwoche 9 traten Infektionen (41 %), hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien (32 %), verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie (13 %) und schwerwiegende neurologische Ereignisse (5 %) als UE von besonderem Interesse neu auf. Ab Studienmonat 13 traten Infektionen bei 46,8 %, hämatologische Störungen einschließlich Zytopenien bei 23,4 %, verlängerte B-Zell-Depletion oder Agammaglobulinämie bei 6,4 % und schwerwiegende neurologische Ereignisse bei 2,1 % der Studienteilnehmenden neu auf. In der sich anschließenden LTFU-Studie traten bei 20 bis dahin beobachteten Personen bei 15 % Infektionen und bei 10 % eine Hypogammaglobulinämie neu auf. Angaben zu weiteren wichtigen und potentiell wichtigen Risiken finden sich nicht.

Das Zytokin-Freisetzungssyndrom ist das häufigste SUE (27,0 %) und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 (22,6 %). Die Einteilung des Schweregrades wurde nicht anhand der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), sondern anhand der PGS-CRS (Penn Grading Scale for Cytokine Release Syndrome) vorgenommen. Die PGS-CRS wurde speziell zur Graduierung des Zytokin-Freisetzungssyndroms nach Tisagenlecleucel-Infusion entwickelt, da für das CTCAE-System Schwächen hinsichtlich der Graduierung nach Behandlung mit CAR-T-Zellen bekannt sind [25]. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Schweregrades 3 (schwere Reaktionen, die z. B. die Gabe von niedrig dosierten Vasopressoren oder von Sauerstoff erfordern) trat bei 17 Personen (14,8 %) auf. Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom des Schweregrades 4 (lebensbedrohliche Reaktionen, die z. B. hoch dosierte Vasopressoren oder Intubation erfordern) trat bei 9 Personen (7,8 %) auf. Todesfälle aufgrund des Zytokin-Freisetzungssyndroms wurden innerhalb der Studie nicht verzeichnet. Laut Protokoll war ein Kriterium für die Einteilung eines Zytokin-Freisetzungssyndroms, dass die Symptome 1 bis 14 Tage nach Infusion auftraten. Es ist unklar, ob ein CRS regelhaft als solches gewertet wurde, auch wenn die Symptome zu einem späteren Zeitpunkt (nach 14 Tagen) auftraten.

Zusammenfassend zeigt sich, dass UE bei nahezu allen Patientinnen und Patienten auftraten. Insbesondere in den ersten 8 Wochen nach der Tisagenlecleucel-Infusion ist die Inzidenz von UE, UE der Schweregrade 3/4 und SUE hoch. Das häufigste SUE und eines der häufigsten UE mit Schweregrad 3 oder 4 ist das Zytokin-Freisetzungssyndrom. Weiterhin treten häufig hämatopoetische Zytopenien auf, welche zum Teil längerfristig andauern. Im späteren Studienverlauf (> 1 Jahr) scheinen die Infektionen ein relevanter Aspekt der Sicherheit zu sein.

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

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

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Tisagenlecleucel ist zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach 2 oder mehr Linien einer systemischen Therapie. Die Nutzenbewertung von Tisagenlecleucel basiert auf der zulassungsbegründenden Studie JULIET (CCTL019C2201) und der sich daran anschließenden Studie zur Langzeitnachbeobachtung. Es handelt sich bei der Studie JULIET um eine unkontrollierte, multizentrische Phase-II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tisagenlecleucel bei Erwachsenen mit r/r DLBCL. Eingeschlossen waren Patientinnen und Patienten nach 2 oder mehr Chemotherapielinien (inklusive Rituximab und Anthrazyklin), die nicht für eine SZT geeignet sind oder dieser nicht zustimmen.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

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

*Tabelle 16: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie JULIET + LTFU*

Studie Darstellung der Ergebnisse	Tisagenlecleucel ITT N = 167
<b>Mortalität</b>	
Todesfälle, n (%)	108 (64,7)
Überlebensdauer (Monate), Median [95%-KI]	8,2 [5,8; 11,7]
Gesamtüberleben zu Studienmonat 60, KM-Schätzer [95%-KI] <sup>1)</sup>	25,5 [18,5; 33,1]
<b>Sicherheit<sup>2)</sup></b>	<b>n = 115 / n = 100</b>
<i>UE CTCAE-Grad 3/4, n (%)<sup>3)</sup></i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	98 (85,2)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	51 (51)
<i>SUE, n (%)</i>	
Tisagenlecleucel-Infusion bis Studienwoche 8	56 (48,7)
Studienwoche 9 bis Studienmonat 12	30 (30)

<sup>1)</sup> Berechnete Wahrscheinlichkeit, dass eine Patientin / ein Patient zum gegebenen Zeitpunkt ereignisfrei ist. Berechnung des KI für den KM-Schätzer anhand der Greenwood-Formel.

<sup>2)</sup> Angaben bezogen auf die FAS-Population: n = 115 in der Zeit von Infusion bis Studienwoche 8, n = 100 in der Zeit ab Studienwoche 9 bis Studienmonat 12. Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind im Ergebniskapitel 3.5 Sicherheit dargestellt.

<sup>3)</sup> Das pU stellt UE der Schweregrade 3 und 4 separat dar. Die gemeinsame Darstellung von UE der Schweregrade 3/4 erfolgte durch eigene Berechnungen basierend auf Angaben des pU. Der Schweregrad 5 wurde innerhalb der Studie nicht vergeben.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; FAS: Full Analysis Set; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan Meier; pU: pharmazeutisches Unternehmen; (S)UE: (Schwerwiegende/s) Unerwünschte/s Ereignis/se.

## Referenzen

1. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 2022;36(7):1720-1748.
2. **Bethge WA, Martus P, Schmitt M, Holtick U, Subklewe M, von Tresckow B, et al.** GLA/DRST real-world outcome analysis of CAR T-cell therapies for large B-cell lymphoma in Germany. *Blood* 2022;140(4):349-358.
3. **Bishop MR, Dickinson M, Purtil D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al.** Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med* 2022;386(7):629-639.
4. **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.
5. **Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al.** Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25(5):579-586.
6. **European Medicines Agency (EMA).** Kymriah: European public Assessment report EMEA/H/C/004090/0000 [online]. 28.06.2018. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 04.09.2023]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kymriah-epar-public-assessment-report_en.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Amendment zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Berlin (GER): G-BA; 27.08.2020. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3790/2020-09-17\\_Amendment\\_Tisagenlecleucel\\_DLbCL\\_D-530.pdfY3](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3790/2020-09-17_Amendment_Tisagenlecleucel_DLbCL_D-530.pdfY3).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 07.03.2019. [Zugriff: 08.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_BAnz.pdfY3](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdfY3).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 17.09.2020. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLbCL\\_D-530\\_BAnz.pdfY3](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4456/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLbCL_D-530_BAnz.pdfY3).



10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Berlin (GER): G-BA; 17.12.2018. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2574/2018-09-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel-DLBCL-D-375.pdf)Y3.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Tisagenlecleucel (DLBCL) [online]. Berlin (GER): G-BA; 01.07.2020. [Zugriff: 15.08.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Tisagenlecleucel\\_D-530.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3675/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-530.pdf)Y3.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Tisagenlecleucel (diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 07.03.2019. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel-DLBCL\\_D-375\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5622/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_TrG.pdf).
13. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel (Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 17.09.2020. [Zugriff: 21.11.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17\\_AM-RL-XII\\_Tisagenlecleucel\\_DLBCL\\_D-530\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf).
14. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V; Wirkstoff Tisagenlecleucel [unveröffentlicht]. 10.08.2020.
15. **Novartis.** EU safety risk management plan; Tisagenlecleucel, CTL019 V5.1 [unveröffentlicht]. 28.07.2022.
16. **Novartis Clinical Development.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); study CCTL019C2201, clinical study report [unveröffentlicht]. 30.06.2023.
17. **Novartis Clinical Development.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); study CCTL019C2201, statistical analysis plan, addendum 2 [unveröffentlicht]. 29.01.2019.
18. **Novartis Clinical Development.** A phase II, single arm, multicenter trial to determine the efficacy and safety of CTL019 in adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL); study CCTL019C2201, Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.

19. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Refraktäre oder rezidierte pädiatrische akute lymphatische B-Zell-Leukämie; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Tisagenlecleucel (Kymriah) [unveröffentlicht]. 31.08.2023.
20. **Novartis Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4B: Rezidiertes oder refraktäres diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Tisagenlecleucel (Kymriah) [unveröffentlicht]. 31.08.2023.
21. **Novartis Pharma.** Kymriah  $1,2 \times 10^6$  bis  $6 \times 10^8$  Zellen; Infusionsdispersion [online]. 04.2023. [Zugriff: 04.09.2023]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. **Novartis Pharmaceuticals.** Registry study to assess the long-term safety of patients with B lymphocyte malignancies treated with tisagenlecleucel; study CCTL019B2401, non-interventional study interim report [unveröffentlicht]. 26.08.2020.
23. **Novartis Research and Development.** Long term follow-up of patients exposed to lentiviral-based CAR-T-Cell therapy; study CCTL019A2205B, study protocol version 3 [unveröffentlicht]. 12.07.2019.
24. **Novartis Research and Development.** Long term follow-up of patients exposed to lentiviral-based CAR-T-Cell therapy; study CCTL019A2205B, Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2023.
25. **Porter D, Frey N, Wood PA, Weng Y, Grupp SA.** Grading of cytokine release syndrome associated with the CAR T cell therapy tisagenlecleucel. J Hematol Oncol 2018;11(1):35.

## Anhang

		PET-basiert	CT-basiert
CR	Index-Läsionen	Punktwert von 1; 2 oder 3 auf einer 5-Punkteskala mit oder ohne Resttumor	Nodal: ≤ 1,5 cm im Ldi Extranodal: Keine
	Non-Index-Läsionen		Keine
	Milz		Verkleinerung auf Normalgröße (≤ 13 cm)
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Keine FDG-Anreicherung Normale Biopsie	Normale Biopsie
PR	Index-Läsionen	Punktwert von 3; 4 oder 5 mit reduzierter Aufnahme (SUV-Intensität oder -Ausmaß) im Vergleich zu Beginn. Dies kann eine spezifische Stelle oder aber den ganzen Körper betreffen oder es kann von einem Resttumor ausgegangen werden.	≥ 50 % Verkleinerung des SPD aller Index-Läsionen
	Non-Index-Läsionen		Kein Anstieg
	Milz		> 50 % Verkleinerung des vergrößerten Anteils der Milz (> 13 cm)
	Neue Läsionen	Keine	Keine
	Knochenmark	Restaufnahme höher als in normalem Knochenmark, aber geringer als zu Beginn Persistierende fokale Veränderungen im Knochenmark bei gleichzeitigem Ansprechen in Lymphknoten	Nicht zutreffend

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

*Abbildung 3: Bewertung des Therapieansprechens ab Protokollversion 4 (entnommen aus Modul 4B des Dossiers [20])*

*Tabelle 17: ATC-Klassen der in der Studie JULIET verwendeten Brückenchemotherapie, Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Begleitmedikation mit einer Häufigkeit von  $\geq 10\%$  (Datenschnitt 22.12.2022)*

<b>Begleitmedikation</b>	<b>ITT N = 167 n (%)</b>	<b>FAS N = 115 n (%)</b>
<b>Brückenchemotherapie vor Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>146 (87,4)</b>	<b>103 (89,6)</b>
Monoklonale Antikörper	95 (56,9)	69 (60,0)
Pyrimidin-Analoga	83 (49,7)	59 (51,3)
Stickstofflost-Analoga	77 (46,1)	50 (43,5)
Platinhaltige Verbindungen	60 (35,9)	41 (35,7)
Podophyllotoxin-Derivate	47 (28,1)	30 (26,1)
Vinka-Alkaloide und Analoga	34 (20,4)	25 (21,7)
Anthrazykline	24 (14,4)	19 (16,5)
Multiple ATC-Klassen <sup>6)</sup>		
Dexamethason	41 (24,6)	26 (22,6)
Methotrexat	25 (15,0)	14 (12,2)
Prednisolon	15 (9,0)	12 (10,4)
<b>Chemotherapie zur Lymphozytendepletion</b>	<b>109 (65,3)</b>	<b>107 (93,0)</b>
Stickstofflost-Analoga	109 (65,3) <sup>1)</sup>	107 (93,0) <sup>2)</sup>
Purin-Analoga (Fludarabin-basiert)	86 (51,5) <sup>3)</sup>	85 (73,9) <sup>4)</sup>
<b>Begleitmedikation nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>-</b>	<b>114 (99,1)</b>
Anilide		75 (65,2)
Kombinationen von Penicillinen, inkl. Beta-Lactamase-Inhibitoren		58 (50,4)
Natürliche Opium-Alkaloide		42 (36,5)
Koloniestimulierende Faktoren		34 (29,6)
Protonenpumpenhemmer		32 (27,8)
Urikostatika		32 (27,8)
Heparin-Gruppe		31 (27,0)
Immunglobuline, normal human		30 (26,1)
Cephalosporine der 4. Generation		28 (24,3)
Kombinationen von Sulfonamiden und Trimethoprim, inkl. Derivate		28 (24,3)
Sulfonamide		27 (23,5)
Serotonin-5HT <sub>3</sub> -Rezeptorantagonisten		27 (23,5)
Benzodiazepin-Derivate		24 (20,9)
Immunglobuline		22 (19,1)
Nukleoside und Nukleotide, exkl. Inhibitoren der Reversen Transkriptase		22 (19,1)
Motilitätshemmer		20 (17,4)
Cephalosporine der 3. Generation		21 (18,3)
Carbapeneme		20 (17,4)
Interleukin-Inhibitoren		19 (16,5)

<b>Begleitmedikation</b>	<b>ITT N = 167 n (%)</b>	<b>FAS N = 115 n (%)</b>
Histamin-H2-Rezeptorantagonisten		19 (16,5)
Prokinetika		18 (15,7)
Adrenerge und dopaminerge Mittel		15 (13,0)
Lösungen mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt		14 (12,2)
Selektive Betablocker		14 (12,2)
Phenylpiperidin-Derivate		13 (11,3)
Pyrazolone		13 (11,3)
Andere Antimykotika zur systemischen Anwendung		12 (10,4)
Magnesium		12 (10,4)
Multiple ATC-Klassen <sup>6)</sup>		
Kaliumchlorid		33 (28,7)
Vancomycin		34 (29,6)
Magnesiumsulfat		22 (19,1)
Aciclovir		22 (19,1)
Levofloxacin		21 (18,3)
Fluconazol		20 (17,4)
Lorazepam		19 (16,5)
Fentanyl		18 (15,7)
Metronidazol		20 (17,4)
Ciprofloxacin		18 (15,7)
Diphenhydramin		16 (13,9)
Methylprednisolon		14 (12,2)
Natriumchlorid		14 (12,2)
Ibuprofen		13 (11,3)
Lactulose		13 (11,3)
Azithromycin		12 (10,4)
Lidocain		12 (10,4)
<b>Antineoplastische Therapie nach Tisagenlecleucel-Infusion</b>	<b>-</b>	<b>52 (45,2)</b>
Monoklonale Antikörper <sup>5)</sup>		36 (31,3)
Multiple ATC-Klassen <sup>6)</sup>		17 (14,8)
Stickstofflost-Analoga		17 (14,8)
Pyrimidin-Analoga		14 (12,2)

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

<sup>2)</sup> Cyclophosphamid, n (%) = 85 (73,9), Bendamustin, n (%) = 22 (19,1).

<sup>3)</sup> Fludarabin, n (%) = 59 (35,2), Fludarabin phosphat, n (%) = 27 (16,2).

<sup>4)</sup> Fludarabin, n (%) = 59 (51,3), Fludarabin phosphat, n (%) = 26 (22,6).

<sup>5)</sup> Nivolumab, n (%) = 19 (16,5 %) und Rituximab, n (%) = 18 (15,7 %).

<sup>6)</sup> Bei Arzneimitteln mit mehreren ATC-Klassen werden die Arzneimittel mit einer Häufigkeit > 10 % aufgeführt.

### Gesamtansprechen

Insgesamt erreichten 26,9 % (Bewertung durch IRC) bzw. 23,4 % (Bewertung durch ärztliches Prüfpersonal) der Studienteilnehmenden der ITT-Population ein komplettes Ansprechen (siehe Tabelle 18).

*Tabelle 18: Bestes Gesamtansprechen (ORR) gemäß Bewertung durch IRC und ärztliches Prüfpersonal in der Studie JULIET (Datenschnitt: 22.12.2022)*

Studie JULIET	ITT (N = 167)	
	IRC	Ärztliches Prüfpersonal <sup>1)</sup>
Bestes Ansprechen, n (%)		
CR	45 (26,9)	39 (23,4)
PR	16 (9,6)	16 (9,6)
Ansprechrate (CR+PR) [95%-KI] <sup>2)</sup>	36,5 [29,2; 44,3]	32,9 [k. A.]

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

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

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